

DRUŠTVENI ZNAČAJ GENSKE TEHNOLOGIJE



Biblioteka ZBORNICI, knjiga 8.

Copyright © 1999.  
Institut društvenih znanosti IVO PILAR, Zagreb

---

CIP - Katalogizacija u publikaciji  
Nacionalna i sveučilišna knjižnica, Zagreb

UDK 577.21(063)  
614.253(063)

DRUŠTVENI značaj genske tehnologije /  
uredili Darko Polšek, Krešimir Pavelić. –  
Zagreb : Institut društvenih znanosti Ivo  
Pilar, 1999. – 355 str. : ilustr. ; 24 cm.  
– (Biblioteka Zbornici ; knj. 8)

Bibliografija iza svakog rada. – Summary.

ISBN 953-6666-06-5

1. Polšek, Darko 2. Pavelić, Krešimir

990708057

---

ISBN 953-6666-06-5

# DRUŠTVENI ZNAČAJ GENSKE TEHNOLOGIJE

Uredili:  
Darko Polšek  
Krešimir Pavelić

Institut  
društvenih znanosti  
Institute  
of Social Sciences  
IVO PILAR  
  
Zagreb, 1999.



---

Darko  
POLŠEK

Krešimir  
PAVELIĆ

# GENSKA TEHNOLOGIJA: UVOD U XXI. STOLJEĆE



*Čovječanstvo nikada prije u povijesti nije bilo tako loše pripremljeno za nove tehnološke i ekonomski mogućnosti, izazove i rizike koji se pojavljuju na horizontu. Naš će se način života u sljedećih nekoliko desetljeća temeljiti negoli u cijelom prethodnom tisućljeću. Do 2025. godine naša djeca i mi živjet ćemo u potpuno drukčijem svijetu, u svijetu koji ni najmanje neće biti nalik na ono što su ljudska bića doživljavala u prošlosti. Za manje od jedne generacije, naša definicija života i smisla egzistencije radikalno će se promjeniti. Morat ćemo ponovo promisliti i promjeniti zastarjele pretpostavke o prirodi, uključujući i ljudsku prirodu. Mnoge prastare navike o seksualnosti, reprodukciji, rađanju, roditeljstvu morat će se barem djelomično odbaciti. Ponovno ćemo morati definirati i ideje o jednakosti i demokraciji, kao i naše vizije o tome što smatramo "slobodom volje" i "napretkom". Promijenit će se i smisao "jastva", i smisao društva, baš kao što se to dogodilo pred sedam stotina godina kada je ranorenansni duh pomeo srednjovjekovnu Europu.*

Tim riječima svoju knjigu započinje američki znanstvenik Jeremy Rifkin, te najavljuje dolazak 21. - "biotehnoškog" stoljeća. I nema nikakvog razloga za sumnju u njegova proročanstva. Danas već postoje djeca s pet roditelja, bake rađaju djecu umjesto svojih neplodnih kćeri, dosada je u svijetu rođeno više desetaka tisuća djece iz sperme i embrija pohranjenih na ultraniskim temperaturama, liječnici i genetičari na embrijskom materijalu prenatalno utvrđuju prisutnost ili odsutnost mnoštva genetskih poremećaja, tisuće genetski modificiranih lijekova postaju najunosniji posao, eksperimentira se s uzgojem genetski specifičnih tkiva koja će služiti kao "rezervni dijelovi" za presađivanje u pojedinačne organizme, u posljednjih nekoliko godina stvoreno je više od tisuću novih (patentiranih i nepatentiranih) prirodnih vrsta, genetski modificirane biljke postale su dio svakodnevnih obroka... A onda, stvorena je i prva generacija klonova, prvih viših organizama nastalih od jedne somatske stanice odraslih jedinki.

Tekstovi u ovome zborniku prikazuju medicinske, dijagnostičke, reproduksijske, demografske, prehrambene i

dijelom forenzično-kriminalističke razmjere genetske tehnologije. Motiv njihova pisanja bila je svijest da je naša javnost slabo obaviještena o koristima i posve novim društvenim problemima koji nastaju kao posljedice biotehno-loške revolucije. Urednici ovoga zbornika, kao i većina za-stupljenih autora smatraju da je nepoznavanje znanstvenih rezultata i koristi od tehnoloških primjena genetike plodno tlo za stvaranje retrogradne svijesti i za obnovu raznih oblika luditizma, religioznih profetizama i zelotizma, ko-jih je u ovome stoljeću u Hrvatskoj i u svijetu bilo već do-voljno. U svojim filipikama protivnici genske tehnologije uglavnom nisu svjesni koliko je života spašeno upravo me-todama genske tehnologije i koliko se patnje njome još može spriječiti. "Nejasna budućnost" koju nam ionako sprema genska tehnologija, za neke je pojedince dovoljno jak razlog za strah koji pothranjuje stav da su u borbi protiv "takve" budućnosti sva sredstva dopuštena. Ali oni za-boravljaju da je "nejasna budućnost" ustvari definicija ži-vota - sa ili bez genske tehnologije, i da u našem nesigurnom životu strah nikada nije bio najracionalniji pokretač djelovanja.

U pripremanju ovoga zbornika imali smo na umu upravo takve strahove javnosti. Smatrali smo da su znanje, poučavanje, informacija i racionalnost najbolji lijek za strah. Imamo povjerenja u razum, i u to da su ljudi sposobni riješiti sve poteškoće koje se pred njih postavljaju. Ali informacije na temelju kojih bi *everyman* mogao doni-jeti svoju racionalnu procjenu koristi i šteta od genske tehnologije, rijetko su dostupne u našem javnom tisku, u žutoj stampi. Da bi nadvladali manjak informacija, znanstvenici koji se svakodnevno koriste tom tehnologijom i koji izravno pomažu ljudima, moraju učiniti napor da se znanstvene činjenice, tehnološke koristi i njihova posve praktična humana djelatnost prikažu široj javnosti. Jer praktične, svakodnevne koristi najčešće zaboravljamo - smatramo ih samorazumljivima. Tko još razmišlja o tome koliko bi dijabetičnih pacijenata svakodnevno bilo u smrtnoj opasnosti da nema upravo za njih genetski dizajniranih lijekova? Tko još razmišlja o nemoralnosti genskog testiranja starijih prvorotkinja? Razmišlja li tko koliko bi tek tihe roditeljske i dječje patnje bilo da takvi testovi ne po-stoje? Ili pak o efemernijim proizvodima genske tehnologije: koliko je zločinaca pronađeno genskim testiranjem? Kolikom je broju poginulih upravo na taj način ustanovljen identitet? Naša, čak i visokoobrazovana javnost, gotovo sa sigurnošću možemo reći, o svemu tome relativno malo zna.

Srećom, u našoj znanstvenoj zajednici postoji niz vrhunskih stručnjaka bez kojih bi naša medicina, biologija, veterina, poljoprivreda, forenzika, farmaceutska i prehrambena industrija bile bitno siromašnije. Njihov je rad najčešće samozatajan i udaljen od očiju javnosti. Smatrali smo stoga svojom znanstvenom i javnom dužnošću da informacijama o radu na pojedinim područjima genske tehnologije pripomognemo da znanje o genetici, toj disciplini koja će ubrzo temeljito promijeniti naše živote, postane dio kulture šire javnosti. Svjesni smo da se ovim zbornikom neće učiniti mnogo, ali mislimo da je to pravi put.

Zbornik pred Vama rezultat je rada interdisciplinarnog znanstvenog skupa "Društvena procjena genske tehnologije", održanog u prostorijama Instituta društvenih znanosti Ivo Pilar, 13. siječnja 1999. godine u suradnji s Zavodom za molekularnu medicinu Instituta "Ruđer Bošković", koji je okupio tridesetak znanstvenika s područja molekularne i prenatalne medicine, biologije, agronomije, prava, sociologije i filozofije. Svim sudionicima skupa, suradnicima na Zborniku i Institutskoj "logistici" srdačno zahvaljujemo.

Skup je, kao i knjiga, imao primarno propedeutičko značenje. On je naime prvo pokazao potrebu za dijalogom između zastupnika "prve", literarno-društvenačke, i "druge", prirodnaznanstvene "kulture". Time je slijedio svojevrsni svjetski trend – rađanje "treće" kulture, kulture u kojoj prirodni i društveni znanstvenici pokazuju potrebu za pronalaženjem zajedničkog jezika kojim će se prebroditi ono što je u znanosti "vječno rastavljeno"; trend rađanja znanstvene kulture u kojoj društveni znanstvenici pokušavaju biti dovoljno obaviješteni o rezultatima prirodnih, i u kojoj prirodni znanstvenici osjećaju stvarnu potrebu da svoja znanja i tehnike jednostavnim jezikom prenesu društveno-znanstvenoj zajednici i široj javnosti. Za razliku od drugih sličnih skupova o genskoj tehnologiji kod nas, simpozij "Društvena procjena genske tehnologije" nije pojačavao stare razlike među znanstvenim "kulturama", već su razlike u mišljenjima presjecale rovove etabliranih znanstvenih kultura. (Najčešći je ishod sličnih skupova "nesumjerljivost znanja" prirodnjaka koji zastupaju pozitivan, i društvenjaka koji zastupaju negativan stav prema genskoj tehnologiji.) Presjecanje "velike podjele" stoga je svakom znanstveniku u našem slučaju omogućilo da se umjesto na frontalni sukob usredotoči na stvarne etičke probleme, praktično-etičke probleme vlastitog produčja istraživanja.

Problemski smo zbornik podijelili na pet dijelova. U prvome je dijelu riječ o tome što genska tehnologija može, što genska tehnologija radi, i kakve koristi već sada imamo

od nje. On sadrži i opće osnove genetike i podjele istraživanja te primjene genske tehnologije u svijetu i kod nas. Drugi dio bavi se specifičnim istraživačkim pravcima i područjima primjene: genskom (molekularnom) dijagnostikom (postnatalnom, prenatalnom i preimplantacijskom dijagnostikom) te genskom terapijom. Posebni osvrt čini tekst o razlozima za kloniranje viših životinja. U trećem dijelu riječ je o primjeni genske tehnologije u poljoprivredi. Četvrti dio posvećen je socijalnoj i etičkoj problematici, od praktičnih problema znanstvenoga rada na području genske tehnologije, etičkih argumenata za i protiv nje, spornim povijesnim primjerima primjene genetike u društву, te modernizaciji kao općem okviru razvoja genske tehnologije. Peti i posljednji dio predstavlja dokumentaciju: sadrži pregled infrastrukture genske tehnologije u Hrvatskoj, postojeći Zakon kojim se regulira istraživanje na području genske tehnologije, doktrinu Katoličke crkve o istim pitanjima, te jednu peticiju svjetski poznatih znanstvenika protiv zabrane kloniranja i za slobodu znanstvenoga istraživanja.

Nadamo se da će prilozi u ovome zborniku široj čitateljskoj publici jasno objasniti dominantne stavove znanstvenika u Hrvatskoj o koristima genske tehnologije i o novim socijalno-etičkim problemima koji će postati akutni u bližoj budućnosti, te da će biti dobar prilog sve većem broju rasprava i knjiga o navedenim temama.

U Zagrebu, 27. svibnja 1999. godine

---

Darko Polšek, Krešimir Pavelić	
<i>Genska tehnologija: Uvod u XXI. stoljeće</i> .....	5
<b>1. ŠTO JE GENSKA TEHNOLOGIJA?</b>	
Željko Kućan	
<i>Osnovni pojmovi genske tehnologije</i> .....	15
Vladimir Delić	
<i>Što je genska tehnologija i čemu služi?</i> .....	23
Mira Grdiša	
<i>Genetičko inženjerstvo u službi čovjeka</i> .....	41
<b>2. PRENATALNA DIJAGNOSTIKA</b>	
Asim Kurjak i Sanja Kupešić	
<i>Problemi prenatalne i preimplantacijske genetike</i> .....	57
Feodora Stipoljev	
<i>Tehnike prenatalne i preimplantacijske dijagnostike</i> .....	73
<b>3. KLONIRANJE</b>	
Krešimir Pavelić	
<i>Potencijalna važnost postupka prijenosa jezgara u kliničkoj medicini.</i>	
<i>Argument za kloniranje stanica ljudi</i> .....	85
Davor Solter	
<i>Kloniranje i matične stanice zametaka. Novo razdoblje ljudske biologije i medicine</i> .....	93
<b>4. DIJAGNOSTIKA GENETSKIH POREMEĆAJA</b>	
Marijeta Kralj	
<i>Vrste genskog liječenja</i> .....	113
Koraljka Husnjak	
<i>Genetička dijagnostika iz jedne stanice: stvarnost ili fikcija?</i> .....	121

Goranka Tanacković	
<i>Molekulska genetika u otkrivanju nasljednih bolesti</i> .....	129
Koraljka Gall-Trošelj	
<i>Genska tehnologija u otkrivanju sklonosti za rak</i> .....	139
<b>5. GENOMIKA</b>	
Zoran Zgaga	
<i>Genomika - novo područje genetike</i> .....	157
<b>6. BILJKE</b>	
Sibila Jelaska	
<i>Korisnost i opasnost od transgeničnih biljaka</i> .....	173
Zlatko Šatović	
<i>Biotehnologija u oplemenjivanju bilja</i> .....	185
Marijan Jošt	
<i>Manipulacija genima u biljogostvu</i> .....	195
<b>7. SOCIJALNA I ETIČKA PROBLEMATIKA</b>	
Tomislav Janović i Davor Pećnjak	
<i>“In Genes We Trust”. Ciljevi i mogućnosti genske tehnologije</i> .....	211
Elvio Baccarini	
<i>Neki moralni problemi razvoja i primjene genetike</i> .....	235
Darko Polšek	
<i>Laissez faire-eugenika. Strategije druge geneze homo sapiensa</i> .....	259
Ivan Rogić	
<i>Modernizacijski kontekst biotehnologije</i> .....	287
<b>8. DODACI</b>	
<i>Infrastruktura genske tehnologije i dijagnostike u Hrvatskoj</i> .....	315
<i>Prijedlog zakona o oplodnji uz medicinsku pomoć</i> .....	323
<i>Katolički nauk o genskoj tehnologiji, prenatalnoj i preimplantacijskoj dijagnostici</i> .....	335
<i>Deklaracija u obranu kloniranja i integriteta znanstvenog istraživanja</i> .....	341
<b>BILJEŠKE O AUTORIMA</b> .....	347
<b>SUMMARY</b> .....	351

---

1.

ŠTO JE  
—  
GENSKA  
—  
TEHNOLOGIJA?  
—





---

Željko  
KUĆAN

# OSNOVNI POJMOVI GENSKE TEHNOLOGIJE



Molekularna genetika, koja zajedno s biokemijom i molekularnom biofizikom čini jedinstveno područje današnjih prirodoslovnih istraživanja zvano molekularna biologija, u današnje doba izaziva različite rasprave u javnosti. Svaki naziv koji sadrži riječi *gen* ili *genetika* izaziva barem nelagodu: *genska terapija*, *genetičko inženjerstvo*. Strašno je ako se tome pridruži i riječ *kloniranje*, pa onda i posve nedužno *kloniranje gena* asocira na neku strašnu budućnost čovječanstva u kojoj će živjeti klonirani Hitleri ili Einsteini. No burne reakcije široke javnosti ponajviše izaziva nepoznavanje osnovnih bioloških zasada.

Na žalost ta javnost, čija gledišta formira senzacionalistički tisak i jeftini televizijski programi, ne smatra prirodne znanosti dijelom opće kulture, nego nekom drugom, *paralelnom* kulturom. I mnogi se "intelektualci" bez stida diče svojim nepoznavanjem znanosti, pri čemu biologija uvijek prolazi najgore. Ta je situacija pogubna. Ionako nas okružuje svijet nekulture i pseudokulture. Zato cijenim svaki prilog međusobnom razumijevanju društveno-humanističkih i znanstvenih (prirodoslovnih) pregalaca.

Kao uvod u izlaganja svojih kolega, prirodoslovaca, želio bih upozoriti na neke biološke pojmove, a zatim postupno, premda rudimentarno, obuhvatiti dostignuća molekularne biologije, koja će nas pak potaknuti da postavimo sve ozbiljnija etička pitanja. Evo nekoliko osnovnih pojmoveva.

**Geni** su materijalne jedinice nasljeđivanja. Otkrio ih je, iako ne i tako nazvao, utemeljitelj genetike Gregor Mendel, augustinac iz Brna (1865). Genetičari su poslije pokazali da su geni fizički povezani kao biseri na ogrlici. Na razini molekula jedan gen upravlja sintezom jednog proteina.

Po svojoj molekularnoj strukturi geni su dijelovi vrlo dugačkih molekula deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Te su molekule polimeri sastavljeni od četiri tipa osnovnih jedinica, nukleotida, slova genetičkog teksta. Molekule

DNA sastoje se od dva polimerna "lanca", međusobno usukana poput užeta. "Slova" genetičkog teksta označavamo simbolima A, T, G i C. Opću strukturu DNA poznamo od 1953. godine. (1)

**Proteini** (bjelančevine) izvršitelji su genetičkih instrukcija. I najjednostavniji živi organizam, jednostanična bakterija, proizvodi više tisuća različitih proteina. Kod složenijih organizama, npr. ljudskih, taj je broj mnogo veći. U molekularnom smislu proteini su polimeri sastavljeni od 20 različitih građevnih jedinica, aminokiselina. Redoslijed aminokiselina u proteinima zapisan je redoslijedom slova genetičkog teksta u genima. Geni, dakle, predstavljaju program za sintezu pojedinih proteina. Makroskopski vidljiva posljedica prijenosa genetičke informacije jest da jedan gen određuje jedno svojstvo živog organizma.

**Genetička šifra (kôd)** nije ništa drugo do formalan odnos između slijeda nukleotida u nukleinskoj kiselini i slijeda aminokiselina u proteinu. Svaka od dvadeset aminokiselina kodirana je kombinacijom od tri nukleotida u nukleinskoj kiselini. (2)

**Genom** nekog organizma jest njegova cjelokupna DNA (deoksiribonukleinska kiselina). Genom predstavlja cjelokupan program nekog organizma. Kod viših je organizama genom organiziran u **kromosome**, vidljive u staničnoj jezgri pomoću mikroskopa. Genom virusa i bakterija obično se sastoji od samo jednog kromosoma, dakle jedne molekule DNA.

Sjemene stanice čovjeka (jajne stanice i spermatozoidi) imaju 23 kromosoma, one su **haploidne**. Oplodeno jajače, kao i sve tjelesne (somatske) stanice, ima 23 para, tj. 46 kromosoma, po jedan u paru od svakog roditelja. Te su stanice **diploidne**. Svaki pojedinac je stoga genetički jedinstven i neponovljiv – osim jednojajčanih blizanaca.

Sve stanice u tijelu imaju sve gene. Tijekom **razvoja** organizma – od oplodenog jajače do kompleksnog multicelularnog organizma otključavaju se i zaključavaju pojedini geni, pa će u određenim stanicama i u određeno doba funkcionirati samo određeni geni i sintetizirati se određeni proteini.

DNA jednog jedinog haploidnog seta ljudskih kromosoma dugačka je 1,5 m. To znači da je 100.000 puta duža od tipične stanice u kojoj se nalazi! Ta DNA predstavlja niz od oko tri milijarde slova genetičkog teksta (1.000 knjiga od 1.000 stranica sa 3.000 slova na svakoj stranici)! Danas se radi na velikom međunarodnom projektu **Ljudski genom**: prvih čemo godina sljedećeg stoljeća znati kompletan genetički tekst čovjeka.

Kako se može **doznati** genetički tekst? Nije moguće šetati po kromosomima i čitati tekst, jer zasad ne postoje metode analize jedne jedine molekule. I za najfinije analize treba mnoštvo međusobno **identičnih** molekula. Prisjetimo li se usporedbe s tekstom biblioteke od tisuću knjiga u svakoj živoj stanici, bit će nam jasno da je praktički nemoguće iz mnoštva stanica, tj. mnoštva identičnih biblioteka, iz mnoštva genetičkih tekstova koji se raspu prilikom preparacije, izolirati kemijskoj analizi dostupnu količinu, npr. sve primjerke stranice 993 knjige br. 207, bez primjesa bilo koje druge stranice. Da bi prevladali tu prepreku, biolozi danas rade nešto drugo: oni jednu jedinu stranicu genetičkog teksta (zapravo fragment molekule DNA) "fotokopiraju" u milijunima primjeraka ili, rečeno stručnim rječnikom, oni je **kloniraju**.

**Što je klon?** Klon je zbroj organizama, stanica ili molekula identičnih nekom prvobitnom organizmu, stanici ili molekuli. Klon organizama i stanica ne može nastati oplodnjom, nego isključivo diobom, tj. aseksualnim putem. Od davnina su sve plemenite sorte voćaka i vinove loze zapravo klonovi – razmnožene su aseksualno, cijepljenjem (navrtanjem) izdanaka osobito vrijedne biljke na prikladnu podlogu, a ne seksualno, iz sjemenaka. Svaki ljubitelj cvijeća uzgaja prave klonove svojih omiljenih sorti: razmnožava ih reznicama, koje će se pod povoljnim uvjetima zakorijeniti. On u proljeće zasigurno uživa u lijepom cvatu i ne razmišlja o etičkim aspektima svojeg postupka – kloniranja!

No kako **klonirati molekule**, kad one nemaju svojstva rasta i razmnožavanja? To je zaista nemoguće, osim kod jedne skupine molekula, kod nukleinskih kiselina, molekula za čije smo dijelove već rekli da ih nazivamo genima. Građu dvolančanih molekula DNA odlikuje jedinstveno svojstvo **komplementarnosti**. Iz isključivo fizikalnih razloga, međusobno su komplementarni nukleotidi koje označavamo simbolima **A** i **T**, te oni koje označavamo slovima **G** i **C**. To znači: Ako se

u jednom lancu DNA nalazi slijed ....ATTGCCCGTTA....  
u drugome se mora nalaziti slijed ....TAACGGGCAAT....

Drugim riječima, struktura jednoga lanca DNA unaprijed određuje strukturu drugoga lanca. Upravo to svojstvo omogućuje da DNA u živome svijetu može funkcirati kao nasljedna tvar. Prije diobe stanice svaka se molekula DNA replicira; njezini se lanci razdvajaju i na svakome od njih, kao na nekom kalupu, nižu se i povezuju komplementarni nukleotidi.

Da bi **klonirali gene**, genetički inženjeri kao fotokopirni aparat koriste prirodu. (3) Oni pomoću biokemijskih trikova umetnu željeni fragment DNA u neku drugu malu DNA - npr. virusnu, koja je ukupno dugačka samo nekoliko tisuća ili nekoliko desetaka tisuća "slova". Tako će dobiti rekombinantnu ili **kimernu** DNA, dijelom virusnu, dijelom ljudsku, ili mišju ili tulipanovu - ovisi o tome koji organizam proučavaju. Razmnožavanjem jednog jedinog kimernog virusa već sljedećeg dana mogu dobiti mnogo milijardi posve identičnih potomaka, mogu dobiti **klon**, koji će sadržati i željeni gen. Tako su dostupni mikrogrami, pa čak i miligrami DNA. To su već količine kojima se kemijskim putem može odrediti redoslijed nukleotida - dakle, redoslijed slova u kloniranom fragmentu DNA, a kad se analizama pokrije cijelokupna DNA nekog organizma, bit će određena i **struktura njegova genoma**.

Znanja o genomu stečena genetičkim inženjerstvom u posljednja dva desetljeća dovela su biologiju - dominantnu znanost druge polovice dvadesetog stoljeća - do neslućenih visina. Produbila su se i često znatno promijenila naša shvaćanja evolucije, ontogeneze, fiziologije, sistematike, urodenih bolesti. Na temeljima toga znanja rodila su se posve nova područja primjene, npr. nova biotehnologija, molekularna dijagnostika, molekularna medicina, današnja forenzika utemeljena na analizi DNA. Svega toga nije bilo prije dvadesetak godina, a danas nam se čini da bez tih djelatnosti ne bismo mogli živjeti. Moram ponoviti: sva ta znanja i sve te primjene rezultat su molekularne genetike i genetičkog inženjerstva.

Genetičko inženjerstvo na ovoj razini očito nije u suprotnosti s etikom. Ono prvenstveno služi proširenju ljudskoga znanja, što je bio i **jedini poticaj** njegovim utemeljiteljima. I sve navedene primjene genetičkog inženjerstva zasigurno su u skladu s etikom. Promatrano na primjeru **biotehnologije** (4) genetičko je inženjerstvo etički više nego prihvatljivo. Mikroorganizmi, koji su nam stoljećima koristili u proizvodnji jogurta, kefira, kruha, vina, sira, piva i octa, a desetljećima u proizvodnji antibiotika, sada proizvode i ljudske hormone pod upravom sintetičkih gena. Dobivamo bolje i jeftinije lijekove - posve u skladu s medicinskom deontologijom

No vratimo se funkciji i malfunkciji genetičkog materijala. **Mutacije** su nasljedne promjene DNA. Promjena samo jednog slova, od njih tri milijarde u ljudskome genomu, može imati katastrofalne posljedice ako je pogoden vitalni gen. Mutacija somatskih stanica može prouzročiti rak, a mutaciju u sjemenoj liniji naslijedit će potomstvo. Tako se, na nesreću, pojavljuju urođene bolesti. Postoji

mnogo urođenih ili, kako ih još zovemo, molekularnih bolesti. Te bolesti nema smisla nabrajati; važna je njihova učestalost. Danas se procjenjuje da možda i polovica svih bolesti i sklonosti za bolesti ima naslijednu osnovu, što znači da su posljedica (mal)funkcije gena. Premda liječenje bolesti ostaje područje medicine, (5) za njihovo razumijevanje i dijagnostiku postaju sve više zaslužne biološke discipline: biokemija i genetika.

Čovjek se tijekom povijesti morao suočiti s vlastitim genetičkim ustrojstvom, s urođenim nedostatcima. Netko je naslijedno visok, a netko patuljak. Netko je plavook, a netko crnook. Dio nas (oko 8% muških bijelaca) slijep je za boje. John Dalton je svoju bolest otkrio prije 200 godina i s tim je nedostatkom mirno živio. Urođena pogreška nije mu smetala da postane jednim od najslavnijih kemičara svih vremena. U nekim tropskim dijelovima Afrike 40% ljudi nosi gen za srpastu anemiju – urođeni defekt u strukturi proteina poznat kao hemoglobin. Oko 1,5% ljudi nosi gen za fenilketonuriju, iako je samo 0,01% populacije toga svjesno – a to su oni koji su imali nesreću da je i njihov partner nositelj defektnoga gena, pa se u toj nesrećnoj kombinaciji (za čiju je pojavu opasnost još uvijek bila samo 25%) rađa bolesno dijete. No danas bismo mogli, ako to zaželimo, dozнати i mnoge druge svoje genetičke nedostatke.

Mislim da će čovjek vrlo skoro naučiti živjeti s bremenom tog znanja; čak će željeti znati svoje genetičko ustrojstvo i nastojati će ne grijesiti prema svojem potomstvu nerazumno mu prenoseći svoje urođene nedostatke. To će ciniti upravo s jednakom dozom razuma kojom na današnjem stupnju prosvijećenosti izbjegava da obitelj i okolinu zarazi gripom. Dakako, to se predviđanje temelji na pretpostavci napretka opće (a naročito biološke) izobraženosti i opće kulture, a kao rezultat toga i preobrazbe u mudrom i odgovornom ponašanju čovjeka. *Ne suočiličujte se ovomu svijetu, nego se preobrazujte obnavljanjem svoje pameti da mognete razabrati što je volja Božja, što li je dobro, Bogu milo, savršeno* (Rimljanim 12:2). Ljudsko znanje, posebice biološko, doživjava na prijelazu tisućljeća golem uspon. Novozavjetno “obnavljanje pameti” moramo danas shvatiti kao prihvaćanje svekolikog znanja, što mora uključiti i novovjeka, tek dosegnuta otkrića. Sučeljen s tim znanjem, pojedinac mora sam razabrati, kao i prije dvije tisuće godina, što je dobro, a što zlo. No budući da je naša reprodukcija biološki proces, a etika samo korektiv naše vlastite biologije, upravo su biološka znanja najvažnija za budućnost ljudskog roda. Pod biologijom pritom smatram genetiku, biokemiju, staničnu i razvojnu biologiju, biologiju pona-

šanja. Poznavati biološku raznolikost (botanika, zoologija) te poznavati geologiju i geofiziku važno je iz drugog razloga: zbog brige o okolišu u kojem budući čovjek mora ostati živjeti.

Dakako, uvijek postoji i ona druga, zastrašujuća mogućnost. To je mogućnost zlouporabe informacija o nečijem genetičkom ustrojstvu, koju bi pojedinac ili skupina pojedinaca (poslodavac, policija, vlada, stranka, ili čak rasa) mogla koristiti kao osnovu za diskriminaciju u poslu, životnom osiguranju, ili čak za etničko čišćenje. Kao i svaku zlouporabu podataka (npr. bankovnih ili zdravstvenih), i ovu će se morati sprječiti zakonom. Genetičko ustrojstvo pojedinca mora ostati isključivo njegovo vlasništvo – barem u dijelu koji se odnosi na urođene pogreške.

## LITERATURA

1. Kućan, Ž. (1993), Četrdeset godina tajne života, *Encyclopaedia Moderna*, 14:115-121.
2. Kućan, Ž. (1975), Genetička šifra, *Medicinska enciklopedia* (JLZ "Miroslav Krleža", Zagreb), Dopunski svezak, str. 176-180.
3. Kućan, Ž. (1986), Genetičko inženjerstvo, *Medicinska enciklopedia* (JLZ "Miroslav Krleža", Zagreb), 2. dopunski svezak, 193-196.
4. Delić, V. (1999), Ovaj Zbornik.
5. Pavelić, K. (1999), Ovaj Zbornik.

---

Vladimir  
DELIĆ

# ŠTO JE GENSKA TEHNOLOGIJA I ČEMU SLUŽI?



## Uvod

---

Biologija kao znanost o živim bićima obuhvaća proučavanja svih živih bića, a to su mikroorganizmi, životinje, biljke i čovjek. U ranim stadijima biologija je po svojem metodološkom pristupu bila deskriptivna, no zbog interesa čovjeka da prodre u bit života, ona se sve više orijentira na otkrivanje biti koja je svojstvena svim živim bićima – a to je kako su regulirani i kontrolirani životni procesi te zašto su potomci slični roditeljima. Tim područjima bavi se posebna grana biologije, genetika, kao središnje područje zanimanja proučavanja u svih živih bića.

Veoma rano, u fazama stjecanja spoznaja o nasljeđivanju, čovjek je temeljem empirije te ne znajući bit i strukture odgovorne za nasljeđivanje počeo koristiti metode genetike kao sredstvo za dobivanje tzv. oplemenjenih sorata biljaka i životinja. Time je hotimice i svjesno наруšavao i usmjeravao prirodnu učestalost tzv. rekombinacije nasljednih osnova kao sredstva da se dobiju nove kombinacije gena, a time i nova svojstva.

### *Novo razdoblje genetike*

Od klasične biologije, pa tako i od genetike, rezultat koji su spoznaje o zakonitostima nasljeđivanja ranih 40-ih godina ovog stoljeća, te u želji da se riješi bit "logike živog" (da parafraziram Nobelovca F. Jacoba) pojavila se nova grana biologije, molekularna biologija, termin koji prvi put upotrebljava W. Weaver u izvještaju o istraživačkim aktivnostima Rockefellerovoj fundaciji 1939. godine. Weaver kaže: (1)

*I postupno nastaje nova grana znanosti – molekularna biologija – koja počinje razotkrivati mnoge tajne koje se odnose na najmanje jedinice (dijelove) žive stanice... Među studijama kojima Fundacija daje potporu jest i serija u razmijerno novom području koje se može nazvati molekularna biologija, a u tim su se studijima koristile fine moderne tehnike da se istraže najsitniji detalji određenih životnih procesa.*

Dakle, bit molekularne biologije jest da rješava i objašnjava život i njegove procese na razini molekula. Budući da je središnje pitanje koje je zaokupljalo pozornost znanstvenika bilo nasljeđivanje i način funkcioniranja živih bića, nije nelogično da su se istraživanja usmjerila na one dijelove stanica koji određuju svojstva živih organizama. Da bi se moglo proučavati fenomene nasljeđivanja i omogućiti rad s molekulama odgovornim za nasljeđivanje, bile su potrebne određene spoznaje i dostignuća molekularne biologije koja, na razini molekula, proučava nasljeđivanje i funkcioniranje živih bića, dakle proučava molekularnu genetiku. Samo neka bitna otkrića i znanja potrebna za razumijevanje ovog teksta dana su u Tablici 1.

Osnovna spoznaja bila je da sva živa biće (osim nekih virusa) imaju deoksiribonukleinsku kiselinu (DNA), strukturu u kojoj su zapisana sva nasljedna svojstava i način funkcioniranja živih bića.

Sama DNA sastoji se, osim od šećera riboze i fosfata, također od baza adenina i gvanina te timina i citozina. Struktura dvostrukе zavojnice DNA i njezino značenje pokazao je (2,3) da okosnicu molekule DNA čine riboza i fosfat, a baze se spajaju tako da se adenin spoji s timinom, a citozin s gvaninom. Pri tome je pokazano da tri određene baze u nizu kodiraju jednu aminokiselinu, pa je jasno da redoslijed tih baza u DNA su osnova raznolikosti svega živoga svijeta na zemlji (vidjeti: Ž. Kučan, ovo izdanje).

**Tablica 1.**  
Neke spoznaje molekularne biologije koje su omogućile genetičko inženjerstvo\*

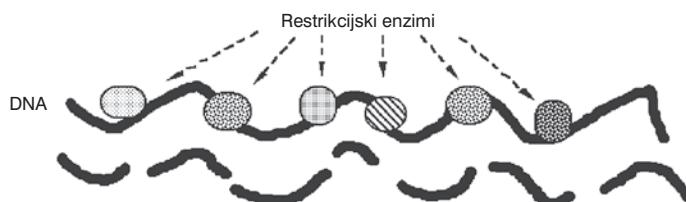
Godina	Autori	Spoznaja
1944.	AVERY, MACLEOD, McCARTY	transformirajuće načelo je DNA
1950.	CHARGAFF	4 baze u DNA, stalan odnos pojedinih purinskih i pirimidinskih baza
1951.	SANGER	sekpcioniranje peptida, inzulin
1952.	HERSHEY i CHASE	DNA odgovorna za nasljeđivanje
1953.	WATSON i CRICK	DNA je dvostruka zavojnica
1958.	CRICK	adaptor molekule, (tRNA)
1961.	JACOB i MONOD BRENNER CRICK i sur. NIRENBERG i MATTHEI	regulacijska jedinica, operon mRNA tri baze su jedan kod poliU kodira polifenilalanin
1964.	YANOFSKY i sur.	kolinearnost genetičkoga koda
1965.	BRENNER i sur.	besmisleni kodoni, "stop"

Tablica I.  
(nastavak)

1970.	MANDEL i HIGA ARBER, SMITH, NATHANS	kompetencija, transformacija stanica restriktički enzimi
1972.	BERG i sur. MERTZ i DAVIS	ugradnja "strane" DNA, spajanje fragmenata T4 DNA-ligaza
1973.	COHEN i sur.	konstrukcija funkcionalnog plazmida
1976.	MANIATIS i sur.	kloniranje eukariotskih gena Prvi pravilnik o radu s rekombinantnom DNA
1977.	SANGER i sur. MAXAM i GILBERT	sekpcioniranje DNA sekpcioniranje DNA
1978.	CHANG i sur. CREA, HIROSE, ITAKURA	ekspresija eukariotskoga gena u bakteriji sinteza oligonukleotida
1980.	COHEN i BOYER	patent za kloniranje gena (Process for producing biologically functional molecular chimeras, US Pat. 4237224)
1983.	van MONTAGU i sur.	Ti-plazmid za transformaciju biljnih stanica

\* Navedena su samo neka dostignuća te postoji niz drugih dostignuća bitnih za genetičko inženjerstvo.

Jedno od ključnih otkrića i spoznaja bitno za genetičko inženjerstvo bilo je da se molekula DNA može cijepati na manje dijelove, fragmente, pomoću restriktičkih enzima koji dijele DNA na točno određenom mjestu, (4,5,6) prepoznавајуći određen redoslijed purinskih i pirimidinskih baza u molekuli DNA (Slika 1).



Slika 1.

Različiti restriktički enzimi cijepaju molekulu DNA na određenim mjestima (palindromskim redoslijedima nukleotida) dajući manje fragmente.

To je omogućilo da se tako nastali fragmenti DNA različite dužine mogu izolirati prema veličini i po želji povezati *in vitro* s drugim molekulama DNA iz potpuno drugih izvora ili živih bića, te tako konstruiraju hibridne molekule DNA kakve u prirodi ne postoje.

Prvo takvo povezivanje molekula DNA u epruveti, dakle *in vitro*, od različitih organizama uspjelo je P. Bergu

(7) početkom 70-ih godina. On je kovalentno spojio fragmente DNA od dva različita organizma te tako izvan prirode napravio ono što se naziva rekombinacija gena (Slika 2). Spajajući DNA-virus SV40 zelenog afričkog majmuna i dio gena odgovornog za razgradnju šećera galaktoze iz bakterije *Escherichia coli* dobio je jedinstvenu kružnu molekulu DNA od dva veoma različita i filogenetski udaljena živa bića.

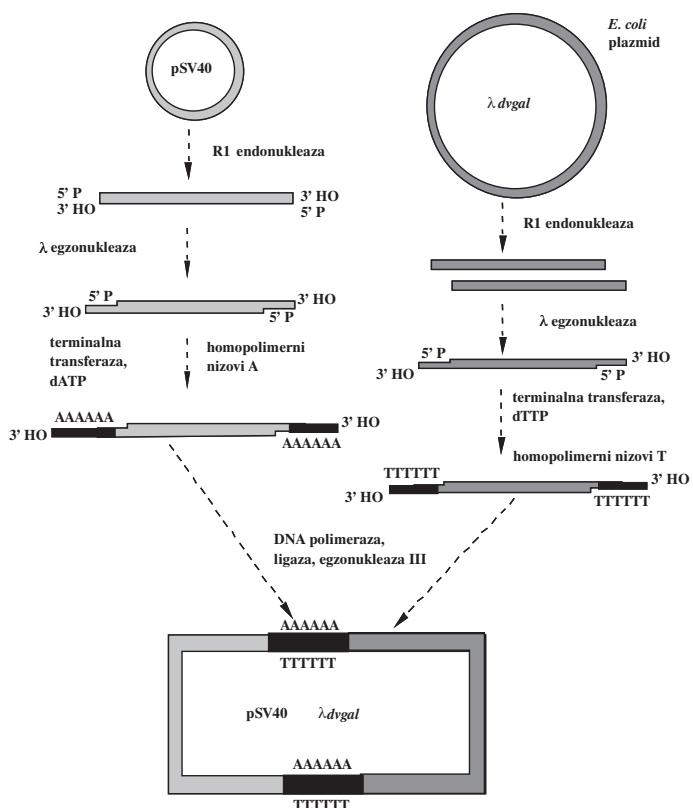
Zbog tog prvog rezultata spajanja molekula DNA *in vitro*, nobelovca P. Berga nazivamo ocem genetičkog inženjerstva.

## Genetičko inženjerstvo

Prije nego se navedu neke tahničke genetičkog inženjerstva potrebno je razjasniti definicije i pojmove koji se koriste u literaturi i javnosti (genetičko inženjerstvo, transgeneza, kloniranje), a budući da se radi o različitim pojmovima, oni u nestručnjaka mogu izazvati nedoumice i zabunu. Genetičko inženjerstvo definirano je kao *oblikovanje novih kombinacija nasljednog materijala ugradbom molekula nukleinskih kiselina dobivenih izvan stanice u virus, plazmid ili bilo koji drugi oblik prenositelja, tako da se omogući njegova ugradba u organizam domaćina u kojem one prirodno ne postoje, ali u kojem su sposobne za umnožavanje*.

Termini koji se često upotrebljavaju, osim genetičkog inženjerstva, jesu: tehnologija rekombinantne DNA, kloniranje gena i sl., a kako se najčešće radi o unisu jedne rekombinantne molekule DNA u jedinku domaćina u kojoj se ona umnožava, onda se tome terminu dodaje naziv kloniranje (vidjeti poslije u tekstu). U ovom tekstu pojam genetičko inženjerstvo koristi se kao sinonim za rekombinantnu tehnologiju DNA, koja je određena navedenom definicijom.

Odmah nakon tog prvog pokusa postavilo se pitanje da li je moguće tako kreirane molekule unijeti u živi organizam i da u njemu budu funkcionalne, tj. da izraze svoja svojstva. Taj su problem ubrzo riješili S. Cohen i suradnici (8) unošenjem, u epruveti konstruiranih gena za rezistenciju prema antibioticima iz dva različita mikroorganizma, u jednog domaćina. Taj domaćin (bakterija) bio je rezistentan na oba antibiotika čiji su geni spojeni u jednu molekulu i uneseni u tog domaćina. Primjedba na taj pokus bila je da se normalno u prirodi događa prijenos gena za rezistenciju, čak i između različitih rodova bakterija. Stoga su Morrow i suradnici (9) primjenjujući Bergovu tehnologiju, spojili *in vitro* bakterijski gen koji određuje rezistenciju na antibiotik s fragmentom DNA iz žabe, dakle iz eukariot-



Slika 2.

Konstrukcija *in vitro* prve hibridne molekule DNA koja se sastoji od DNA-virusa pSV40 iz zelenog afričkog majmuna i dijela gena virusa lambda s genom za metabolizam šećera galaktoze *gal* iz bakterije *Escherichia coli*.

skog organizma, i takvu hibridnu molekulu unijeli u bakteriju *E. coli*. Tako konstruirana DNA normalno se replikala (umnožava) i eksprimirala svoje svojstvo u bakteriji kao domaćinu.

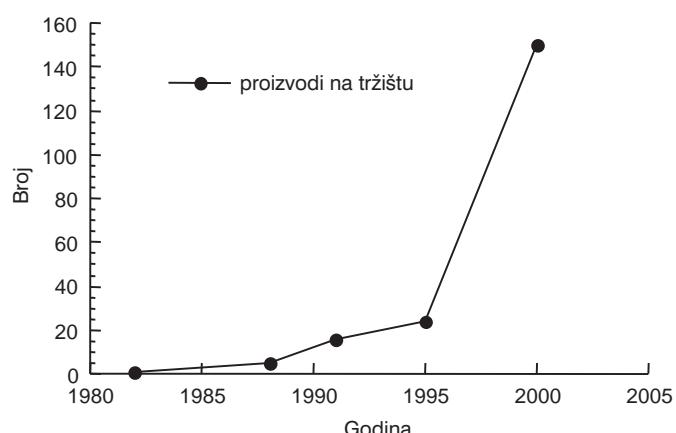
Nakon tih prvih rezultata na razini DNA, genetika, kao znanost o nasljeđivanju više nikada neće biti ono što je do tada bila. Ti pokusi i njihovi rezultati omogućili su rekombinaciju DNA različitih organizama, pa je mnogo ispravnije te tehnike nazvati rekombinantna DNA-tehnologija umjesto genetičko inženjerstvo.

Rekombinantna DNA-tehnologija otvorila je nove puteve i vidike te je omogućila da se *in vitro* konstruiraju molekule DNA po želji, da se prenose iz jednog organizma u drugi te da se geni proučavaju na jednostavniji način. Te tehnike poslužile su da se: a) jednostavnije proučavaju strukture i funkcije gena te njihova uloga u živih bića jer se mnogo lakše i jednostavnije mogu proučavati manji fragmenti DNA; b) tehnologije rekombinantne DNA primijene u praktične svrhe kako bi se dobile korisne tvari za čovjeka.

Fundamentalna otkrića genetičkog inženjerstva svakodnevna su i nisu predmet ovog teksta, iako izazivaju i zaslužuju veliku pozornost (npr. funkcioniranje gena u razvoju, projekt o humanom genomu, spoznaje o nastanku raka i dr.).

No brojni primjeri koji pokazuju kakvu je praktičnu korist dobilo čovječanstvo genetičkim inženjerstvom neosporno opravdavaju upotrebu tih tehnologija. Od prvog proizvoda dobivenog rekombinantnom DNA-tehnologijom, inzulina koji se pojavio na tržištu 1982. godine, do danas svakodnevno raste broj proizvoda dobivenih genetičkim inženjerstvom (Slika 3) pa se može očekivati da će do kraja stoljeća na tržištu biti oko 200 različitih proizvoda dobivenih pomoću genetičkog inženjerstva.

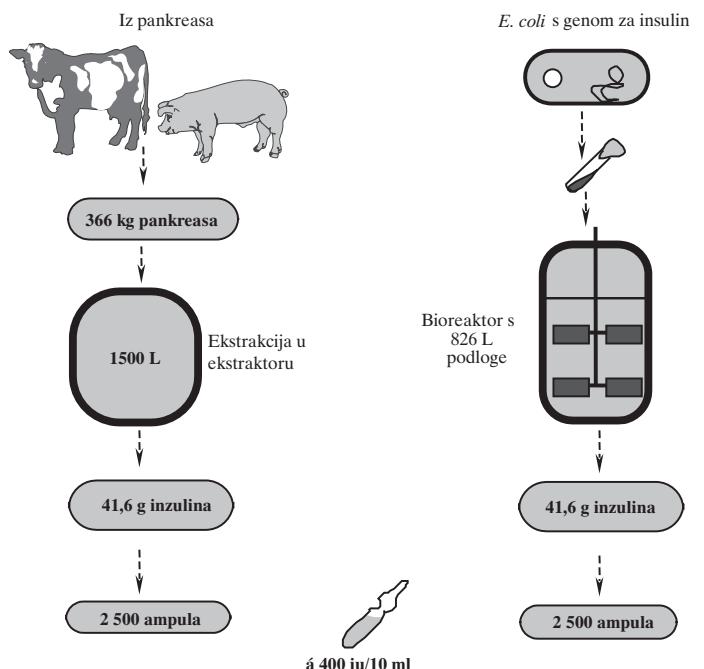
Slika 3.  
Porast broja proizvoda koji se  
dobivaju genetičkim  
inženjerstvom



To su, osim već spomenutog inzulina (lijеčenje dijabetesa), interferoni (protiv različitih virusnih bolesti), eritropoetin (anemije), faktori VII i IX (hemofilija), interleukini (karcinomi), cijepiva protiv hepatitisa, somatostatin (rast djece), različita dijagnostička sredstva, monoklonska protutijela, tkivni aktivator plazminogena te brojni terapeutski proteini čije se izlaženje na tržište očekuje oko 2000 godine. Sve te supstancije prijeko su potrebne ljudskom zdravlju a količine primjerene za uspješno liječenje bile su nedostatne ili zbog načina dobivanja, veoma skupe. Stoga je njihovo dobivanje genetičkim inženjerstvom prijeko potrebno i jedini način da se dobiju u dovoljnim količinama biotehnološkim načinom pomoću organizama koji su konstruirani genetičkim inženjerstvom, a koji su prilagođeni i promijenjeni tako da sintetiziraju te proizvode.

Na primjeru jednog od prvih proizvoda nastalih genetičkim inženjerstvom uočljive su sve prednosti korištenja npr. bakterije *Escherichia coli* s ugrađenim genom za huma-

ni inzulin u odnosu na klasičan način dobivanja inzulina iz goveđeg ili svinjskog pankreasa (Slika 4). Jedna jedina bakterija s genom za humani inzulin uzgoji se u bioreaktoru od 1000 L i tijekom 72 sata uzgoja sintetizira oko 41.6 g inzulina.



Slika 4.

Usporedba dobivanja inzulina klasičnim načinom iz goveđeg (ili svinjskog) pankreasa i bakterije *Escherichia coli* s ugrađenim genom za humani inzulin

Istodobno za istu količinu goveđeg inzulina (41,6 g) potrebno je žrtvovati više od 3000 goveda (ili više od 6000 svinja) da se dobije ista količina goveđeg inzulina. (10) Razmatrajući način dobivanja kao i na temelju odgovarajućeg tehnološkog procesa, jasno se uočavaju prednosti dobivanja inzulina genetičkim inženjerstvom. One se mogu sažeti u sljedećem:

- Mikroorganizam s ugrađenim genom za inzulin beskrajan je izvor za biosintezu inzulina.
- Biotehnoški postupak čini nas neovisnim o osnovnoj sirovini (goveda, svinje).
- Biotehnoški proces dobivanja inzulina jednostavniji je nego proces u odnosu na klasične tehnologije.
- Biotehnoški proces ekološki je čišći od ekstrakcijskog procesa iz pankreasa.
- Klonirani mikroorganizam sintetizira humani inzulin te nisu potrebni dodatni postupci kao iz goveđeg ili svinjskog.

Brojni drugi slični primjeri, za proizvode koji su navedeni u ovom tekstu, upućuju na korist i prednosti koje nam omogućuje genetičko inženjerstvo. Konstruirani željeni geni, osim u stanice mikroorganizma mogu se djelotvorno unijeti i u stanice različitih tkiva uzgojene u kulturi te se onda u njima sintetiziraju različite korisne tvari (virusna cjepiva, protutijela i dr.). Već danas nam brojni primjeri potvrđuju da znanja i spoznaje iz genetičkog inženjerstva pomažu rješavati dosad teško rješive probleme. To se očituje u svim područjima ljudske djelatnosti – primjerice u medicini (ljudsko zdravlje, lijekovi, dijagnostička sredstva i dr.), u prehrani (nove sorte biljaka s određenim svojstvima) i sl.

#### *Opasnosti i etička pitanja vezana za genetičko inženjerstvo*

Odmah nakon prvih rezultata dobivenih u pokusima genetičkog inženjerstva početkom 70-ih godina sami su znanstvenici predložili i uveli kratki moratorij na tu vrstu istraživanja tražeći da se razmotre i ocijene moguće opasnosti koje bi te tehnike i njezini rezultati mogli imati. (11,12) Ubrzo nakon što su razmotrene sve moguće opasnosti (biološko oružje, širenje neželjenih gena i sl.) doneseni su naputci i regulativa kako se može i treba raditi tehnikama rekombinantne DNA. Zabrinutost koja se u početku činila razložnom danas se uglavnom može zanemariti i praktički u cijelom svijetu nema istraživačkog laboratoriјa na području molekularne biologije, genetike i drugih prirodnih znanstvenih disciplina u kojem se ne koriste tehnike genetičkog inženjerstva. Primjeri o koristi ili fundamentalnih otkrića ili praktične primjene potvrđuju dobrobit i napredak u spoznajama koje je donijelo genetičko inženjerstvo u proteklih 25 godina. Predviđa se i očekuje da će primjena genetičkog inženjerstva u 21. stoljeću nedvosmisleno produbiti i proširiti znanja za dobrobit čovječanstva.

### **Transgeneza**

---

Tehnike rekombinantne DNA omogućile su, kako je već rečeno, da se u epruveti konstruiraju geni koji određuju željena svojstva i da se unesu u stanice u kojima normalno ne postoje. Takvi se konstrukti, osim u stanice mikroorganizama, mogu unijeti također u stanice biljaka ili životinja u čije se nasljedne osnove (genom) uneseni gen ugraditi, pa cijeli proces nazivamo transgeneza. Stoga je *transgena biljka ili životinja organizam koji u svojem genomu ima ugrađenu rekombinantnu molekulu DNA, koja se nasljeđuje prema Mendelovim zakonitostima kao dominantna*.

Transgeneza, bilo da se provodi na biljkama ili životinjama, osim genetičkog inženjerstva s konstrukcijama na razini DNA kojima se priprema genetički materijal za unošenje u odgovarajućeg domaćina, uključuje i druge tehnike. Na biljkama se primjenjuju tehnike kulture biljnih tkiva i regeneracija tkiva u cijelovitu jedinku, a kod životinja to su spoznaje iz oogeneze i embriogeneze, koje zajedno s tehnologijom rekombinantne DNA i tehnikom mikroinjektiranja (Slika 5) omogućavaju dobivanje transgenih jedinki.



**Slika 5.**  
Mikroinjektiranje konstruirane DNA u mušku projezgru jajne stanice

Brojni su primjeri dobivanja transgenih organizama u biljaka ili životinja, a namjera je dobiti određena željena svojstva u takvih organizama. Budući da će o transgenim biljkama biti više riječi u drugim dijelovima ove knjige, ovdje navodimo samo primjer u životinja.

Kao i genetičko inženjerstvo tako je i transgeneza imala za cilj dva pravca. Jedan je bio da se jednostavnije i lakše proučavaju funkcije gena u visoko razvijenih organizama kakvi su biljke i životinje, a drugi je da se npr. iz životinja dobiju produkti koji se teško mogu dobiti iz drugih izvora. Neki primjeri transgenih životinja i proizvoda koji se iz njih dobivaju prikazani su u Tablici 2.

Životinja domaćin	Konstrukt DNA ugrađen u životinju	Prodot i količina u 1 litri mlijeka
Miš	mišji promotor-hTPA govedi promotor-h1AT	hTPA 0.03 g h1AT 7 g
Kunić	govedi promotor-hIL	hIL
Ovca	ovčji promotor-h1AT	h1AT 35 g
Koza	kozji promotor-hTPA	hTPA 3 g
Govedo	govedi promotor-hEP govedi promotor-hLF	hEP hLF

**Tablica 2.**  
Primjeri transgenih životinja i proizvoda

hTPA = humani tkivni aktivator plazminogena

h1AT = humani  $\alpha$ -1-antitripsin

hIL = humani interleukin

hEP = humani eritropoetin

hLF = humani laktferin

Transgene životinje koriste se uglavnom kao biološki proizvođači terapijskih proteina, uglavnom putem mlijeka. (13) Na primjeru humanog lakoferina, glikoproteina u majčinu mlijeku prijeko potrebnog dojenčadi jer štiti od infekcija, potiče rast te olakšava absorbaciju željeza u ranim fazama rasta djece, bit će opisano dobivanje tog proteina transgenom životinjom. S obzirom na današnji način života, majke nemaju dovoljnu količinu mlijeka, a time ni humanog lakoferina, potrebnu za sve nabrojane funkcije rane dojeničke dobi. Stoga je ideja bila da se gen za humani lakoferin ugraditi u govedo te da se u mlijeku dobije humani lakoferin.

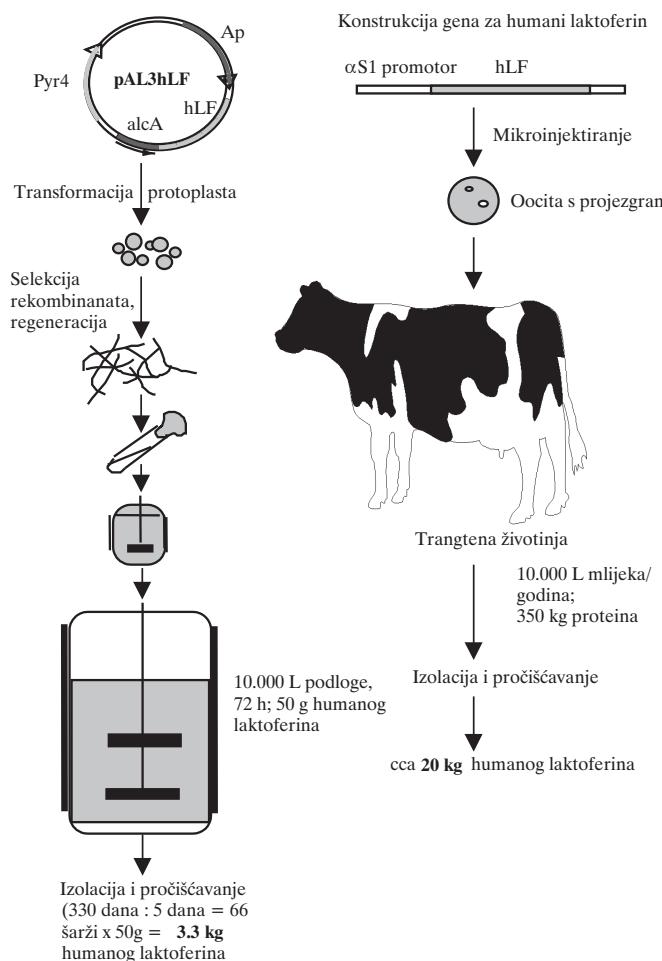
Gen za humani lakoferin izoliran je iz mlječenih žlijezda žene pomoću reverzne transkripcije iz mRNA. Biblioteka gena pripremljena od takve cDNA pretražena je sondom i pronađen je klon koji je sadržavao gen za humani lakoferin. Taj gen spojen je i stavljen pod kontrolu regulacijske regije za S1 kazein goveda čijeg sadržaja u mlijeku ima više od 10 % od oko 35g/L ukupnih proteina mlijeka. Takav konstrukt mikroinjektiran je u oocitu goveda (Slika 5) te je nakon implantacije oocite i embriogeneze u uterusu krave dobiveno muško transgeno tele. (14) Transgeni bik poslužio je kao izvorište sjemena za umjetno osjećajivanje i nakon prve oplodnje njegovim sjemenom dobiveno je 16 teladi, od kojih je 8 imalo gen za lakoferin, a 8 nije. Od 8 transgenih telića bilo je 5 muških i 3 ženskih teleta. Ti su rezultati pokazali da se nasljeđivanje transgena dogodilo prema Mendelovim zakonima o nasljeđivanju i da se ništa bitno nije dogodilo s obzirom na prirodne zakone o nasljeđivanju. Ovisno o načinu prikazane su dvije mogućnosti dobivanja lakoferina (Slika 6): pomoću mikroorganizma s konstruiranim genom za humani lakoferin i pomoću mlijeka transgene životinje.

Mikroorganizam s genom za humani lakoferin potrebno je uzgajati u hranidbenim podlogama u bioreaktoru od  $10\text{ m}^3$ , i to 66 šarži tijekom godine da bi se nakon pročišćavanja iz podloge u kojoj je uzgajan mikroorganizam dobilo oko 3.3 kg lakoferina. Alternativa koju omogućava transgeneza jest da jedno visoko mlječno, za lakoferin transgeno govedo, a koje daje oko 10.000 l mlijeka na godinu može dati oko 20 kg humanog lakoferina u mlijeku.

Ovaj primjer nedvosmisleno govori u prilog korištenja domaćih transgenih životinja za dobivanje korisnih proteina potrebnih ljudskom zdravlju. Iz Tablice 2 jasno je vidljivo koji se već proizvodi dobivaju iz transgenih životinja, a da se i ne govori o drugim mogućnostima kao što su dobivanje dijelova organa ili tkiva. Rezultati mnogo-

Slika 6.

Usporedba dobivanja  
humanog laktoferina (hLF)  
biotehnoškim načinom iz  
mikroorganizma s ugrađenim  
genom za laktoferin i  
transgenom životinjom



brojnih nedavnih istraživanja pokazuju da se može postići, osim već spomenutih primjera dobivanja proteina, i stimulacija razvoja mišićne mase, sinteza određenih bakterijskih enzima, sinteza esencijalnih aminokiselina, specifičnih imunoglobulina i sl. (15)

Dobrobit od transgenih životinja je neprocjenjiva jer se dobivaju oni rijetki proizvodi koji se veoma teško mogu dobiti na klasičan, konvencionalan način kao što su  $\alpha$ -1-antitripsin, tkivni aktivator plazminogen, hormon rasta, interleukin, faktor F-IX, eritropoetin i dr. Stoga nije neočekivano da će se transgeneza u životinja, pa i biljaka, i dalje razvijati kako bi se proizvele korisne tvari ili sorte biljaka i životinja potrebne čovječanstvu.

### *Opasnosti i etička pitanja vezana za transgenezu*

Kao i u ranim fazama genetičkog inženjerstva tako je i pojava prve transgene životinje (miša s ugrađenim genom za hormon rasta koji je rastao brže i bio veći od kontrolnih životinja te navedenog bika nazvanog Herman) izazvala dileme i određenu zabrinutost. Javnost se pitala hoće li se transgenom moći kreirati bića koja u svijetu ne postoje, a za koja mi nismo pripravni. Zbog takvih i sličnih dilema, bilo je potrebno i više od godine dana da se dopusti osjemenjivanje sjemenom transgenog bika. Naime, javnost u Nizozemskoj, gdje je dobivena transgena životinja, bila je protiv njegove upotrebe. Tek kad je objašnjena dobrobit koju pruža postupak dobivanja transgene životinje, bilo je moguće dobiti potomstvo od transgene životinje. Danas se uvelike koriste transgene životinje i biljke (vidjeti S. Jelaska, ova knjiga) za dobrobit čovjeka, iako još postoje dvojbe, uglavnom zbog nepoznavanja biti problematike o kojoj se raspravlja i zbog nerazumijevanja jasne dobrobiti koju nam pruža i koju će u budućnosti pružati takve biljke i životinje.

### **Kloniranje**

Posljednji primjer dostignuća u biologiji bilo je kloniranje u sisavaca. Iako je kloniranje kao metodologija veoma starijо jer se određene biljke razmnožavaju kloniranjem (jagode npr.), te tehnike u viših organizama nije bilo moguće primjeniti. Naime bila su manjkava znanja i metode pomoću kojih bi bilo moguće provesti kloniranje u viših organizama. Budući da se pojам kloniranja često poistovjećuje s gentičkim inženjerstvom, potrebno je podsjetiti na definiciju klona i kloniranja. *Klon (grčki klon, grana, ogranač, cijepika, kalem, podmladak) označava skupinu jedinki ili pojedinih organizama, nastalih aseksualnim razmnožavanjem, iz jedne seksualnim načinom dobivene jedinke. Stoga je kloniranje postupak dobivanja populacije klonskih jedinki.*

Preme tome, kloniranje sisavaca treći je tip tehnika radi s nasljednim materijalom, ali se u ovom slučaju ne radi o rekombinantnoj DNA-tehnologiji, nego o prijenosu cijele genetičke strukture (jezgre s kromosomima) u jajnu stanicu drugog domaćina iz koje je mikromanipulacijom izvađena jezgra. Kloniranje ovaca pokazalo je da je jezgru iz diferenciranih tkiva, u kojima su neki geni u stanju "mironjanja", moguće, nakon unošenja u drugu stanicu (jajnu), reprogramirati tako da se genetički materijal potakne na embriogenezu (16) i dobije potomstvo osobina koje su određene genima unesene jezgre.

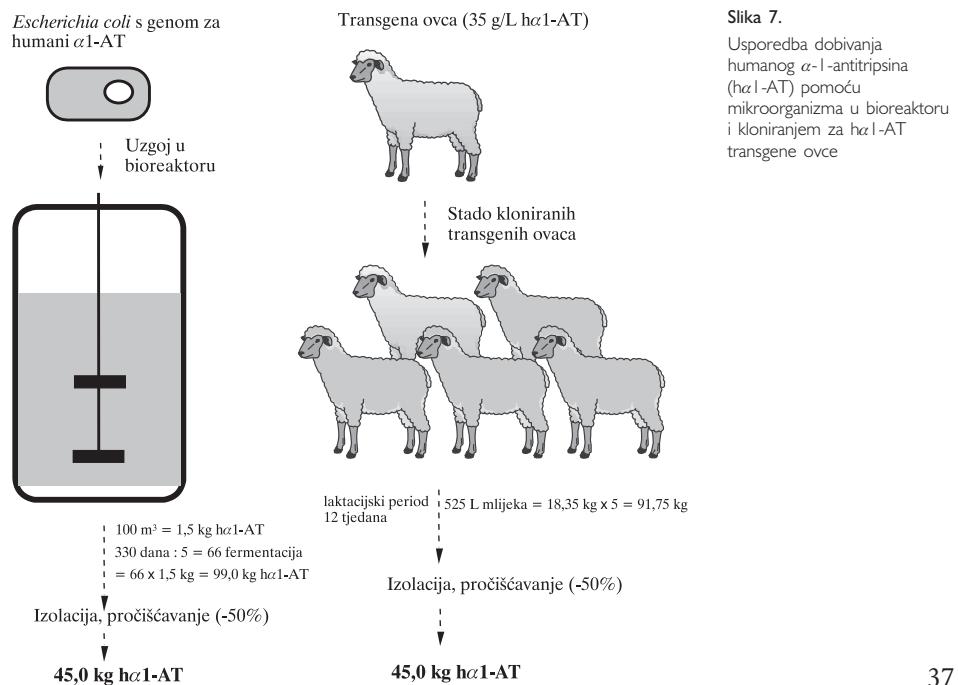
Što znači ova nova tehnologija koja se u svijetu sve više primjenjuje te danas već imamo brojne klonirane životinje (ovce, goveda, majmune i dr.)?

Ona pokazuje napredak nastao kao skup spoznaja iz područja oogeneze i embiogeneze sisavaca bez čijeg poznavanja ne bi bilo moguće prenošenje mikromanipulacijom jezgre iz jednog tipa stanica u drugi (jajnu) i zatim je ne bi bilo moguće unijeti u domaćina u kojem će se nastaviti embriogeneza i razvoj ploda.

Osim fundamentalnih otkrića koja su postignuta kloniranjem sisavaca, postavilo se pitanje kakva bi bila korist u praktičnoj primjeni. Brojni primjeri pokazuju što se sve može postići kloniranjem, npr. u stočarstvu dobivanje stada istovjetnih jedinki željenih svojstava, umnožavanje vrsta koje su pred izumiranjem i sl.

Na primjeru iz prethodnog poglavlja o transgenezi, gdje je dobivena transgena ovca (vidjeti Tablicu 2) koja je u mlijeku imala humani  $\alpha$ -1-antitripsin, moguće je predviđati prednosti kloniranja i kloniranih životinja (Slika 7). Potomstvo takve ovce dobiveno kloniranjem imalo bi istovjetna svojstva osnovne transgene jedinke, a to je da u mlijeku ima humani  $\alpha$ -1-antitripsin u količinama koje su jednakе onima iz ishodišne transgene jedinke.

Nedvosmislena je prednost u dobivanju takvog stada od jedne dobivene transgene jedinke za dobivanje željenog



proteina. Na primjeru humanog  $\alpha$ -1-antitripsin, inhibitora elastaza čiji nedostatak uzrokuje enfizem pluća, oštećenja jetre i krvarenja (terapija je 200 g/pacijentu na godinu), nedvosmisleno proizlazi zašto je potrebno raditi na kloniranju i kakva je korist od toga. Samo pet kloniranih ovaca čija je prosječna mlijecnost tijekom laktacijskog razdoblja oko 525 l mlijeka dala bi nakon izolacije i pročišćavanja oko 45 kg humanog laktoferina.

### *Opasnosti i etička pitanja vezana za kloniranje*

Kontroverze koje je izazvao pokus i dobivanje prve klonirane ovce, nazvane Dolly, bile su brojne i burne, a ponovno su, kao i u prva dva slučaja, uzburkale javnost. (17) Etički problemi više nego ikada na području bioloških istraživanja došli su u prvi plan i logična je bila reakcija javnosti na to znanstveno dostignuće. Najviše primjedaba odnosilo se na mogućnosti kloniranja ljudi (zbog etičkih i vjerskih pitanja) pa su i ta i neetička pitanja, npr. da li bi netko želio za sebe klonirati Dolly Parton (po kojoj je klonirana ovca dobila ime) ili određenu osobu iz sasvim egoističkih razloga, osobe tipa novih diktatora ili znanstvenika i sl. Takva razmišljanja, stajališta i ideje potpuno su neumjesna i neetična i stoga taj oblik (kloniranje) rada s nasljednim osnovama treba u takvom svjetlu razmatrati.

Osim fundamentalnih spoznaja koje su postignute kloniranjem, kao postupkom dobivanja istovjetnih jedinki, potrebno je razmotriti i sve navedene dobrobiti navedenih primjera, koje nam kloniranje pruža i pružit će u budućnosti.

### Zaključak

---

Ulaskom u 21. stoljeće, koje će biti stoljeće biotehnologije u najširem smislu riječi, nije moguće sprječiti znanost i ljudsku težnju za otkrivanjem novih spoznaja i stjecanja znanja. Stoga će sve spoznaje i dostignuća koja su rezultat genetičkog inženjerstva, transgeneze i kloniranja i dalje davati rezultate kao i do sada, a moje je duboko uvjerenje na dobrobit čovjeka i cijelog živog svijeta na zemlji. Neetička razmišljanja, primjenu i zlouporabu treba kontrolirati društvo čija razina svijesti i znanja moraju biti takvi da se može odvagnuti i procjeniti moguća opasnost i sva dobrobit takvih dostignuća. Nepoznavanje i neznanje na području tih dostignuća u molekularnoj biologiji vode prema zaostajanju i zaustavljanju normalanog razvoja i napredaka onih društava koja ne prate i ne prihvataju te spoznaje.

## LITERATURA

1. Weaver, W. (1938), *Report of the Rockefeller Foundation*, pp. 203-204.
2. Watson, J. D., Crick, F. H. C. (1953), Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid, *Nature*, 171: 737-738.
3. Watson, J. D., Crick, F. H. C. (1953), Genetic Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid, *Nature*, 171:964-967.
4. Arber, W., Linn, S. (1969), DNA modification and restriction, *Ann. Rev. Biochem.*, 38:467-500.
5. Kelly, T. J., Smith, H. O. (1970), Restriction enzyme from *Haemophilus influenzae*. II Base sequence of the recognition site, *J. Mol. Biol.*, 51:393-409.
6. Smith, H. O., Nathans, D. (1973), Suggested nomenclature for bacterial host modification and restriction systems and their enzymes, *J. Mol. Biol.*, 81:419-423.
7. Jackson, D. A., Symons, R. H., Berg, P. (1972), Biochemical Method for Inserting New Genetic Information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA Molecules Containing Lambda Phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 69:2904-2909.
8. Cohen, S. N., Chang, A. C. Y., Boyer, H. W., Helling, R. B. (1973), Construction of Biologically Functional Bacterial Plasmids *In Vitro*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70:3240-3244.
9. Morrow, J. F., Cohen, S. N., Chang, A. C. Y., Boyer, H. W., Goodman, H. M., Helling, R. B. (1974), Replication and Transcription of Eukaryotic DNA in *Escherichia coli*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71: 1743-1747.
10. Delić, V. (1993), Some applications of recombinant DNA technology in pharmaceutical industry, *Medicus*, 2:85-101.
11. Berg, P., Baltimor, D., Boyer, H. W., Cohen, S. N., Davis, R. W., Hogness, D. S., Nathans, D., Roblin, R., Warson, J. D., Weissman, S., Zinder, N. D. (1974), Potential Biohazard of Recombinant DNA Molecule, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71:2593-2594.
12. Delić, V. (1994), Berg Paul: Dileme genetičkog inženjeringu u: *Veličani naše epohe - Ličnosti i djela druge polovice XX. stoljeća*. Vince, R. (ur.), str. 53-58. Hrvatski radio, Zagreb.
13. Janne, J., Hyttinen, J-M., Peura, T., Tolvanen, M., Alhonen, L., Halmekyo, M. (1992), Transgenic Animals as Bioproducers of Therapeutic Proteins, *Annals of Medicine*, 24:273-280.
14. Krimpenfort, P., Rademakers, A., Eyestone, W., van der Schans, A., van den Broek, S., Kooiman, P., Kootwijk, E., Platenburg, G., Pieper, F., Strijker, R., de Boer, H. (1991), Generation of transgenic dairy cattle using *in vitro* embryo production, *Biotechnology*, 9:844-847.
15. Pursel, V. G., Rexroad, C. E. (1993), Status of Research with Transgenic farm Animals, *J. Anim. Sci.*, 71:10-19.
16. Wilmut, I., Schieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J., Campbell, K. H. S. (1997), Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells, *Nature*, 385:810-813.
17. Delić, V. (1997), Vrijeme kloniranja, *Priroda*, 87(838):12-16.



---

Mira  
GRDIŠA

GENETIČKO  
INŽENJERSTVO U  
SLUŽBI ČOVJEKA



Genetičko inženjerstvo zauzima važno mjesto u životu čovjeka. Nakon Mendelove genetike bilja i otkrića antibiotika, ono predstavlja najznačajniji razvojni napredak. Pojam pokriva širok raspon promjena genetičkog materijala (manipuliranje genima na molekularnoj razini) kod živih organizama, primjenom modernih metoda molekularne biologije. Te su metode revolucionarno uzdignule davno znanе procese biotehnologije koja uključuje opremanje bioloških procesa mikroba te biljnih i životinjskih stanica. Biotehnologija je od davnina u službi čovjeka (čovjek peče kruh, proizvodi pivo, sir itd.). Metode moderne molekularne biologije, naročito genetičko inženjerstvo, otvorile su nove mogućnosti u mnogim industrijama. Primjena genetičkog inženjerstva vrlo je raznolika i u današnje vrijeme nezamjenjiva.

1. U medicini se koristi u liječenju raznih bolesti ljudi i životinja:

- proizvodnja cjepiva protiv raznih bolesti
- proizvodnja čistih humanih produkata u komercijalnim količinama (inzulin, eritropoetin, hormoni rasta i dr.)
- proizvodnja postojećih antibiotika pomoću ekonomičnijih metoda
- proizvodnja novih antibiotika, koji nisu dostupni drugim putem
- razvoj dijagnostičkih kitova
- popravak "greške" u genu - genska terapija.

2. U poljoprivredi i stočarstvu genetičko se inženjerstvo koristi za proizvodnju jeftinije, kvalitetnije i zdravije hrane:

- uzgoj biljaka i životinja poboljšane hranjive vrijednosti za povećanje životnog standarda
- pojačati osobinu prirodnu za određeni organizam (povećati brzinu rasta)
- proizvesti sjeme biljaka otporno na razne bolesti i kukce, što će smanjiti korištenje štetnih herbicida i pesticida.

3. Pročišćavanje industrijskih otpada.
4. Dobivanje goriva iz otpada.
5. Dekontaminacija tla.

U ovom članku bit će opisani neki proteini – humani produkti, koji se proizvode metodama genetičkog inženjerstva, a primjenjuju se u kliničke svrhe. Da bi se neki protein mogao proizvesti genetičkim inženjerstvom, potrebno je poznavati njegovu primarnu strukturu ili moramo znati gen koji kodira taj protein.

## Tehnologija genetičkog inženjerstva

---

Hoće li živa stanica obaviti specifičan i upotrebljiv zadatak na predviđen i kontroliran način, određuju njezini genetički parametri, odnosno upute sadržane u skupini kemijskih poruka nazvane gen. Gen sadrži sve informacije u dugom lancu kemijske molekule, koja određuje prirodu organizma (da li je on ameba, drvo, životinja ili čovjek), čije karakteristike su individualne. Detaljne genetičke informacije jedinstvene su za individuu, isključujući identične bližance. Geni se nasljeđuju s generacije na generaciju tako da kopija nasljeđuje razne osobine od svojih roditelja. Te kemijske instrukcije određuju kodirajući sustav, koji se nalazi u supstanciji nazvanoj deoksiribonukleinska kiselina (DNA). Gen je zapravo segment DNA s porukom kodiranom u njegovoj kemijskoj strukturi. Pojedini geni, kao dijelovi lanca DNA, smješteni su uzduž lanca te određuju karakteristike i funkcije pojedinog organizma. Poremećaji (nedostaci) pojedinih gena mogu uzrokovati poremećaje u organizmu i one su korijen raznih genetičkih bolesti.

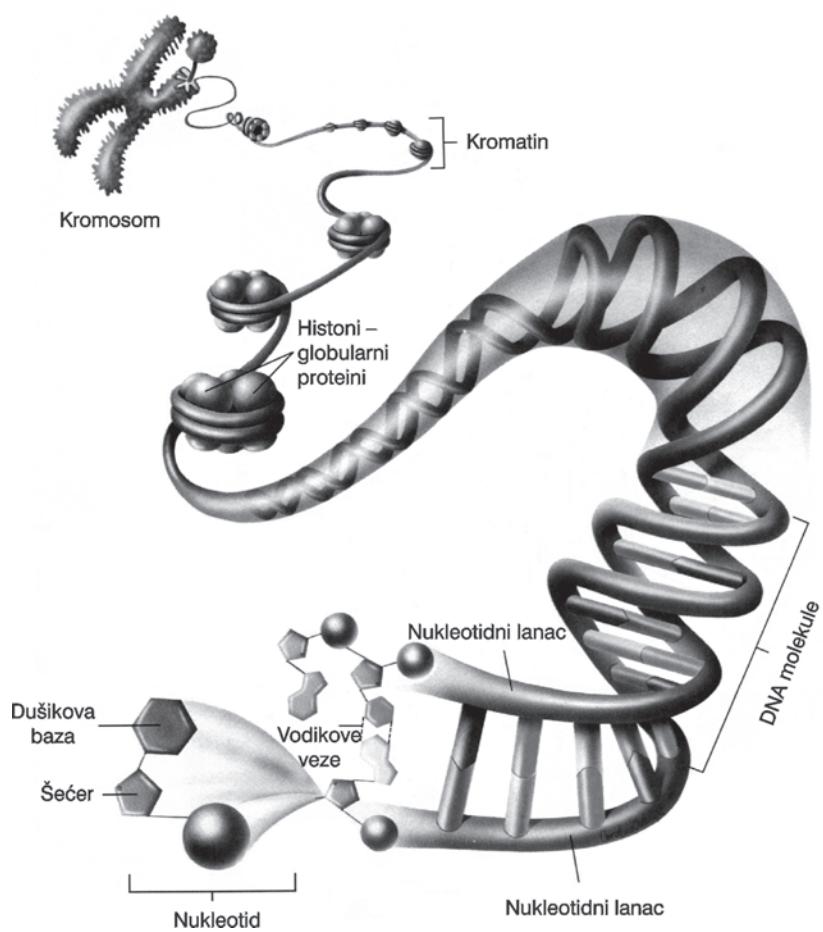
Razvoj genetičkog inženjerstva omogućilo je manipuliranje specifičnim genima na molekularnoj razini tako da se koriste laboratorijske procedure na materijalu uzetom iz živih organizama. Taj materijal može biti zamijenjen u istom organizmu ili može biti stavljen u neki drugi organizam.

Metodama genetičkog inženjerstva moguće je uzeti gene iz biljnih i životinjskih stanica i prenijeti ih u mikroorganizme (bakterije ili kvasce), koje je lagano uzgojiti u velikim količinama. Produkti koji su bili dostupni u malim količinama iz biljaka i životinja sada su dostupni u velikim količinama iz brzorastućih mikroorganizama. Te metode također omogućuju da se održe određene karakteristike biljnih i životinjskih vrsta. Dakle, željeni gen jedne biljke, životinje ili mikroorganizma može biti ugrađen u neku drugu, nesrodnu vrstu. Metode genetičkog inženjerstva omogućuju razvoj različitih karakteristika znatno brže i uspješnije nego što je to moguće postići konvencionalnim metodama.

## Genetički kod

Da bi se poduzela takva genetička manipulacija, potrebno je poznavati genetički kod zapisan u molekuli DNA, koja je dvolančana molekula, umotana u spiralu, nazvana *uzvojnica* (helix) (Slika 1). Formirana je od dva lanca nukleotida, koji su međusobno povezani vodikovim vezama između baza suprotnih lanaca. Nukleotidi su građeni od dušikovih baza (purinske: adenin (A) i gvanin (G); pirimidinske: timin (T) i citozin (C)), šećerne komponente (deoksiribosa u DNA i ribosa u RNA) i fosfata. Vodikove veze stvaraju se između komplementarnih baza: A-T i G-C. Svaki gen je segment DNA-lanca koji kodira za određeni protein. Da bi se mogao kontrolirati proces proizvodnje proteina, potrebno je razumjeti pojedinosti kodirajućeg sistema DNA. Takve DNA-molekule sadrže informacije za sve proteine sintetizirane u stanici.

Slika 1.  
Struktura DNA: Nukleotidi se vežu i formiraju lanac. Nukleotidi jednog lanca vežu se s nukleotidima drugog lanca i formiraju molekulu DNA. Molekule DNA povezane su s histonima – globularnim proteinima. Molekula DNA obično je istegnuta, nalik na konopac sa zrcnjima, nazvana kromatin. Tijekom dijeljenja stanica kromatin se kondenzira tvoreći tjelesca nazvana kromosomi.



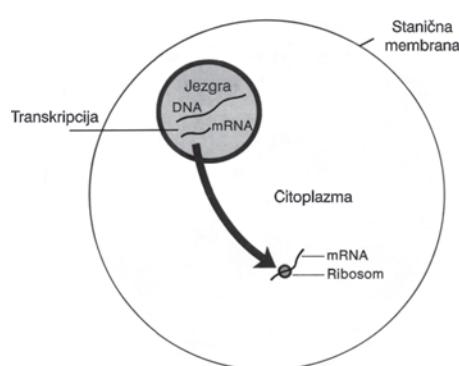
## Prepisivanje koda

---

Da bi došlo do sinteze proteina, informacija sadržana u molekuli DNA (genetički kod) prepisuje se u aminokiseline u proteinima, posredstvom ribonukleinske kiseline – mRNA (Slika 2A). Molekula DNA prvo se odmota, zatim se lanci odvoje i stanica stvara kopiju odgovarajućega dijela DNA u obliku jednolančane molekule nazvane mRNA. Tako sintetizirana mRNA putuje do staničnih organeli, tzv. *ribosoma*, gdje služi kao kalup za sintezu proteina (Slika 2B). Genetički kod za sintezu proteina čita se iz baza u sekvenci mRNA. Svaka sekvenca od 3 baze u lancu DNA jest kemijski kod za jednu aminokiselinu. Za taj kod veže se transportna RNA (tRNA), za koju je vezana određena aminokiselina i pomoću nje se aminokiseline, jedna po jedna, dodaju u protein (Slika 2C). Kodirajući sustav je univerzalan i bazično je isti u svim sisavcima, biljkama i mikroorganizmima.

Proteini, slično kao i DNA, dugačke su molekule na lik na lanac. Sastavljeni su od 20 različitih aminokiselina. Proteini su molekule građene od nekoliko desetina do više stotina aminokiselina, ali s izrazito mnogo različitih funkcija. Proteini se presavijaju i umotavaju u nebrojene varijacije trodimenzionalnih oblika (Slika 3). Tijelo čovjeka posjeduje oko 30.000 različitih proteina, koji imaju razne funkcije u životu čovjeka. Njihova funkcija može biti strukturalna ili fiziološka. Tako hemoglobin ima fiziošku ulogu prijenosa kisika u organizmu. Aktin i miozin međusobno djeluju i omogućuju pokretanje mišića. Inzulin kontrolira uzimanje šećera iz krvi. Kolagen je strukturalni protein, nađen na mnogim mjestima, uključujući nokte i zglove.

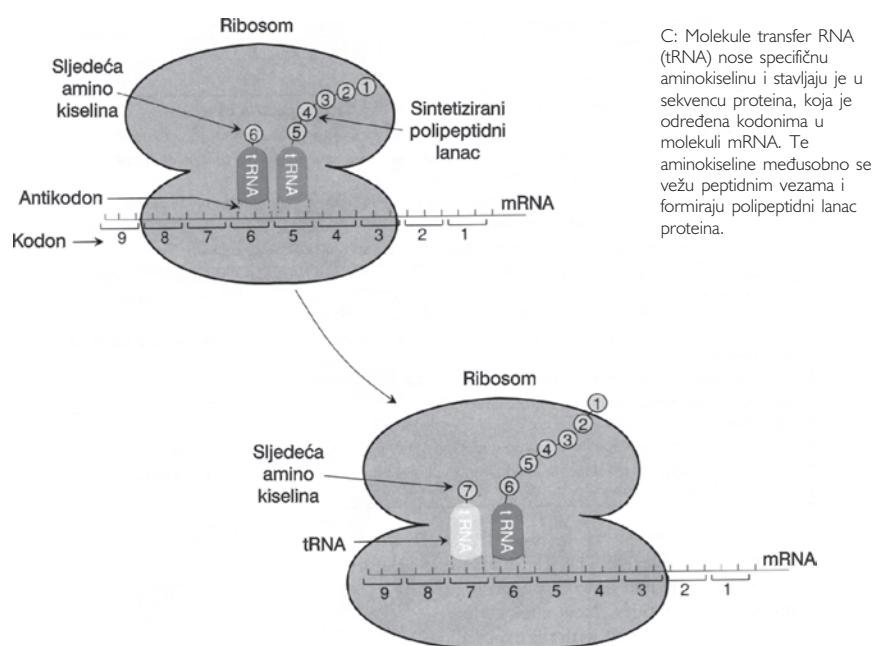
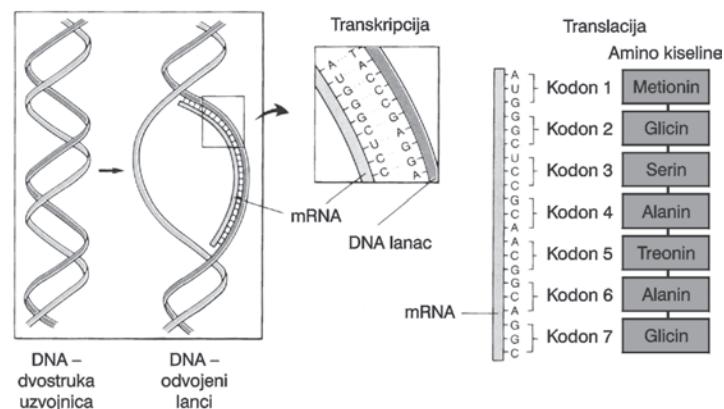
Danas su poznate aminosekvence mnogih proteina. Ako je poznat protein, može se odrediti gen koji ga kodira. Poznavanje strukture proteina ili gena koji ga kodira prijeko je potrebno za njegovu proizvodnju genetičkim inženjerstvom.



Slika 2.  
Transkripcija – translacija – sinteza proteina

A: Nakon transkripcije DNA u mRNA, molekula mRNA izlazi iz jezgre i ulazi u citoplazmu stanice, gdje se veže na ribosome.

B: Transkripcija je proces kojim se informacija DNA kopira u strukturu mRNA. Translacija je proces kojim se poruka u mRNA koristi za sintezu proteina.



C: Molekule transfer RNA (tRNA) nose specifičnu aminokiselinu i stavljuju je u sekvencu proteina, koja je određena kodonima u molekuli mRNA. Te aminokiseline međusobno se vežu peptidnim vezama i formiraju polipeptidični lanac proteina.

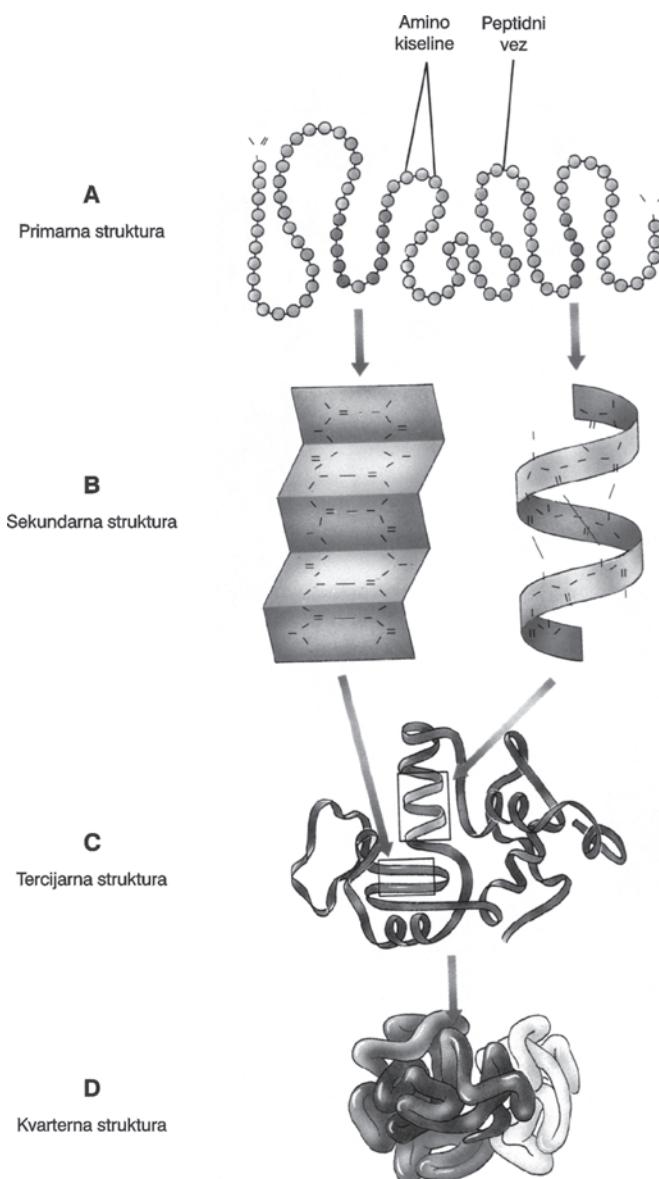
Slika 3.

Struktura proteina:

A: Primarna struktura – slijed aminokiselina.

B: Sekundarna struktura – presavijanje proteina kao posljedica stvaranja vodikovih veza.

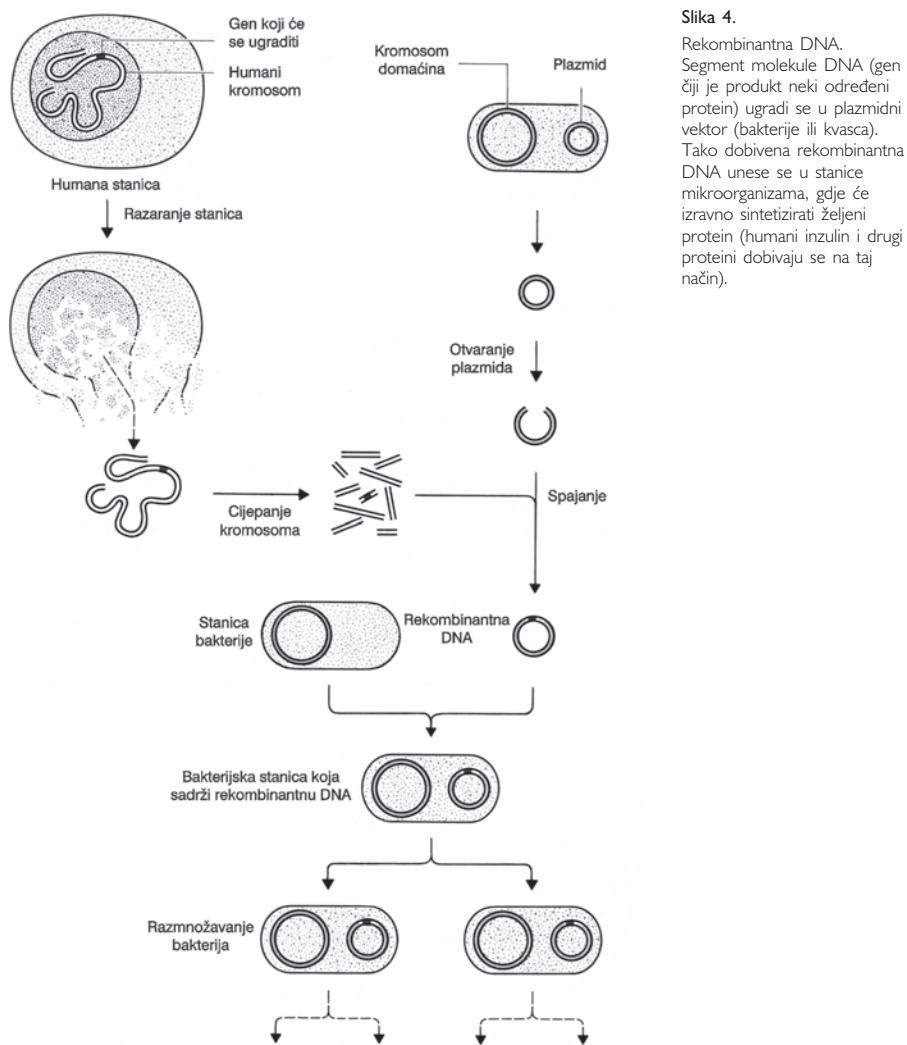
C: Tercijarna struktura – nastaje kao posljedica interakcije polipeptida i njegove neposredne okoline.



## Rekombinantna DNA-tehnologija

Znanost se nije zaustavila samo na poznavanju gena. Pokazalo se da je potrebno kopirati taj gen i ubacivati ga u druge stanice, koje se mogu jednostavno uzgojiti pomoću postojećih mikrobioloških tehnika, ili u stanice drugih biljaka ili životinja, gdje je dočini protein potreban. Da bi se to postiglo, korištene su nove biokemijske tehnike, pa i specijalni enzimi za cijepanje DNA u odabranim točkama,

ubacivanje novog segmenta i njegovo spajanje u lanac DNA domaćina (Slika 4). Rezultat takve manipulacije jest tzv. rekombinantna DNA (ima ugrađeni segment koji prije nije imala). Segment gena jednostavnije se ubacuje pomoću bakterijskih plazmida – malih cirkularnih DNA, koje su znatno manje od bakterijskog kromosoma. Neki od tih plazmida mogu jednostavno prijeći od jedne stanice do druge, čak i ako su stanice daleko na evolucijskoj skali. Koristeći “specijalni rez i ubacivanje” pomoću enzima, moguće je ubaciti gene iz jednog organizma u bakterijski plazmid, zatim se rekombinantni plazmid ubacuje u mikroorganizam, gdje će se izravno sintetizirati željeni protein.



Geni iz raznih eukariotskih stanica su izrezani i zatim klonirani (ubačeni) u bakterije pomoću tehnika restrikcijskih endonukleaza i reverzne transkripcije. Bakterija koja sadrži rekombinantnu DNA sposobna je proizvoditi eukariotski protein. Prvi eukariotski protein dobiven u bakterijama jest proinzuulin, iz kojeg se dobio inzulin. **Inzulin** je protein građen od dva polipeptidna lanca ( $\alpha$  i  $\beta$ ), međusobno povezana vodikovim vezama. Izlučuje ga gušterača, a on stimulira uzimanje glukoze iz krvi putem glukoneogeneze (sinteza glukoze u jetri), sintezu proteina i lipogenezu. Povećano uzimanje glukoze iz krvi u stanice mišića i adipocita (masne stanice) posljedica je povećanja broja transporter za glukozu. Inzulin također povećava aktivnost enzima u jetri koji potiču sintezu glikogena i triglicerida. Potiče rast mnogih stanica, odnosno djeluje kao čimbenik rasta (IGF). Poremećaji u fiziološkoj funkciji inzulina izazivaju šećernu bolest ili dijabetes. Za tu je bolest karakteristična abnormalna funkcija ili regulacija inzulinskog receptora, posljedica toga jest nedovoljna aktivnost inzulina i produžena povišena razina glukoze u krvi. Većina pacijenata s ranim dijabetesom ima poremećaj u sintezi inzulina, a stanje se poboljša davanjem injekcija inzulina. Koristi se humani inzulin, proizveden genetičkim inženjerstvom.

**Interferon** je glikoprotein koji izlučuju razne stanice (limfociti, fibroblasti) nakon infekcije virusom. Otkriven je na temelju zapažanja da su virusom zaraženi pojedinci rezistentni na infekcije drugim virusima. Interferon oslobođen iz stanice reagira s receptorom na plazma-membrani druge stanice i blokira njezinu infekciju virusom (mekhanizam se ne zna). Budući da se sintetizira i izlučuje u malim količinama, njegovo dobivanje genetičkim inženjerstvom od općeg je značenja. Potiskuje umnožavanje velikog broja RNA-virusa i DNA-virusa. Također se pokazalo da potiskuje rast nekih tumorskih stanica. Opisane su tri vrste interferona:

- alfa-interferon (leukociti)
- beta-interferon (fibroblasti)
- gama-interferon (limfociti)

Klinički se koristi protiv viralnih infekcija i određenih tumora. Interferon sprečava proliferaciju virusa uglavnom inhibicijom sinteze proteina u inficiranim stanicama. Limfocitni interferon također modulira imuni odgovor.

**Eritropoetin** je polipeptid čija je fiziološka uloga regulacija razvoja crvenih krvnih stanica. Sintetizira se i otpušta iz bubrega i jetre animalnih i humanih stanica kao odgovor na manjak kisika. Prekursorske eritroidne stanice odgovaraju na stimulaciju hormona kroz površinski recep-

tor tako da sazrijevaju u zrele eritrocite. Povećan broj eritrocita povećava sposobnost dovođenja kisika u tkiva, pa se smanjuje i otpušta eritropoetin. To je jedan od načina kontrole eritropoeze. Poremećaji u sintezi toga hormona reguliraju se davanjem humanog eritropoetina, proizvedenoga genetičkim inženjerstvom.

**Somatotropin** je hormon rasta, a izlučuje ga adenohipofiza. Stimulira rast i sintezu somatomedina, koji se pak izlučuje u jetri a potiče rast hrskavice (ima aktivnost sličnu inzulinu).

**Fuzijski proteini** (CD4-imunoadhezin, kimerični proteini) za liječenje leukemija

**Cjepiva** (za tumore, hepatitis B, malariju, DNK-cjepiva, konjugirana cjepiva)

**Antigeni** (HIV2-env antigen, strogo specifičan za amikokiseline 309-702 HIV2)

**Humani faktori rasta** (IGF-1) koriste se za liječenje Turnerovog sindroma, Downova sindroma, tumora mozga, leukemija, daje se osobama niskog rasta te odraslim osobama s manjkom faktora rasta

**Faktori VIII, IX i drugi rekombinantni produkti krvi** koriste se u liječenju hemofilije

U Tablici 1 navedeni su komercijalni nazivi proizvoda dobivenih genetičkim inženjerstvom u eukariotskim staničnim kulturama, a koriste se u kliničke svrhe. Tablica 2 prikazuje rekombinantne proteine, koji su još u kliničkim istraživanjima.

Zbog snažnih potencijala genetičkog inženjerstva postoji bojazan za pravilnu kontrolu i regulaciju procesa i njihovih produkata. Naime, upotreba biljaka i životinja s promijenjenim genetičkim karakteristikama mogla bi ugroziti okolinu narušavajući postojeću ravnotežu između organizama. Ta je ravnoteža dinamična. Budući da su mutacija gena i promjena položaja unutar kromosoma normalni događaji u živim organizmima, stalno se pojavljuju organizmi s novim svojstvima (biljke i životinje). Proširenje djelokruga tih zbivanja omogućilo je genetičko inženjerstvo primjenom transgeničnih tehnologija. Stoga je prijeko potrebno ispitati sva svojstva transgeničnog organizma, prije no što on napusti laboratorij ili staklenik.

Nameće se i sljedeća pitanja:

- Je li genetičko inženjerstvo etično?
- Je li etično promijeniti genetički materijal bilo kojeg živog organizma?
- Je li etično promijeniti genetički materijal selektivnim uzgojem?
- Je li dobit genetičkog inženjerstva veća od rizika?

- Je li pravilno da se genetički modificirani organizmi patentiraju? Je li taj tip patenta različit od drugih?
- Da li bi održavanje genetičkog inženjerstva trebalo biti strogo regulirano zakonom ili treba postojati neki drugi način?

I tehnologija i etička strana trebaju se razvijati istodobno. Treba imati na umu i potrebe i želje za dostignućem. Bilo bi pogrešno ne prihvati mogućnost proizvodnje vitalnih humanih proteina (inzulin, eritropoetin, cjepiva, čimbenici rasta, faktor zgrušavanja krvi iz mlijeka ovce) potrebnih u liječenju, ako to možemo, kao i dobivanje genetički modificiranih organa životinja za transplantaciju kod ljudi (srce svinje). Stoga genetičko inženjerstvo nedvojbeno zauzima nezamjenjivo mjesto u životu današnjeg čovjeka.

Tablica 1.

Proizvodi dobiveni genetičkim inženjerstvom koji se koriste u kliničke svrhe

Produkt (originalno ime)	Protein	Liječenje
<i>Aktivase/Actilyse</i>	plazminogen aktivator (tPA)	tromboliza u infarktu miokarda i plućnoj emboliji
<i>EpoGen/Procrit/Eprex</i>	eritropoetin (Epo)	stimulacija eritropoeze (AIDS, anemija, kronične bubrežne bolesti)
<i>EpoGin/Recormon</i>	eritropoetin (Epo)	
<i>Saizen</i>	čimbenik rasta (hGH)	nedostatak čimbenika rasta
<i>GenHevac B Pasteur</i>	cjepivo za hepatitis B (HbsAg)	prevencija infekcije hepatitisom B
<i>HB Gamma</i>	cjepivo za hepatitis B (HbsAg)	
<i>Granocyte</i>	čimbenik za stimulaciju rasta kolonija granulocita (G-CSF)	neutropenije (manjak neutrofila) povezane npr. s transplantacijom koštane srži, odnosno s intenzivnom kemo-terapijom citotoksičnim lijekovima
<i>Recombinate</i>	faktor VIII (80 + 90 kDa)	krvarenja kod hemofilije A
<i>Kogenate</i>	faktor VIII (80 + 90 kDa)	
<i>Pulmozyme</i>	DNase I	smanjenje gustoće bronhalnog sekreta u oboljelih od cistične fibroze

Tablica 2.

Rekombinantni proteini iz stanica eukariota u kliničkim istraživanjima

Protein	Klinička primjena
sCD4	AIDS
sCD4-IgG	AIDS
gB, gD (HSV)	cjevivo za herpes virus
gp120, gp160 (HIV)	cjevivo za HIV
tPA muteins	tromboliza
monoklonska protutijela: her2, CD52	zločudni tumor
CD4	autoimunost, transplantacija
TNF $\alpha$	sepsa
CD20	limfomi B-stanica
TAC	transplantacija
CD18	hemoragični šok
leukotrien	multipla skleroza
CF54, CD7	reumatoidni artritis
interferon beta (IFN $\beta$ )	multipla skleroza
hormon stimulacije štitnjače (TSH)	rak štitnjače
topljiv komplement receptor-1 (sCR-1)	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS)
transformirajući čimbenik rasta beta (TGF $\beta$ )	mehaničke ozljede mekog tkiva
glukocerebrozidaza	Gaucherova bolest (tip I)
čimbenik za stimulaciju rasta kolonija makrofaga (M-CSF)	tumor, hiperkolesterolemija
koštani morfogenetski protein 2 (BMP-2)	cijeljenje prijeloma kostiju
hormon stimulacije folikula (FSH)	bolesti policističnih jajnika
interleukin 6 (IL-6)	trombocitopenija (manjak trombocita)

- Hole, V. J. Jr. (1993), *Human Anatomy & Physiology*, Wheatley, C. H. (ed.), Wm. C. Brown, Dubuque, I. A.
- Goeddel, D. V. (ed.) (1990), Vol. 185 Gene expression technology (articles 21, 24, 34), *Methods in Enzymology*, Academic Press. Inc.
- Stryer, L. (1988), *Biochemistry*, W. H. Freeman and Company, New York.
- Seeley, R. R., Stephens, T. D., Tate, P. (1995), *Anatomy & Physiology*, Calnan, R. J. (ed.), Mosby-Year Book Inc., St. Louis, MO.
- Stateva, L. *Recombinant proteins*, <http://www.bi.umist.ac.uk>
- Giangrande, P. L. F. *Recombinant blood products for the treatment of patients with haemophilia*, <http://www.medicine.ox.ac.uk>
- Lubinecki, A. S., Lupker, J. H. (1994), Purified protein products of rDNA technology expressed in animal cell culture.
- Kisner, D. L., Snyth, J. F. (eds.) (1985), *Interferon alpha-2: pre-clinical and clinical evaluation*, Martinus Nijhoff Publishers, Boston, Dordrecht, Lancaster.

## LITERATURA



---

2.

PRENATALNA  
—  
DIJAGNOSTIKA

---





---

Asim  
KURJAK

Sanja  
KUPEŠIĆ

# PROBLEMI PRENATALNE I PREIMPLANTACIJSKE GENETIKE



Ljudska reprodukcija naša je najdublja intima ali istodobno i briga za opstojnost društva ne samo na razini obitelji, na razini naroda, na razini države, nego i na globalnoj razini. U ljudskoj reprodukciji isprepleteni su i medicina, i znanost i tehnologija, sociologija i demografija, pravo i politika, filozofija, religija i moral. Često – a danas više nego ikad – tehnologija, dijagnostika i terapija, ali također tehnologije molekularne genetike, otvaraju niz mogućnosti, koje su sve *generirane* znanosću, ali često nisu dovoljno sagledane niti shvaćene sve alternative i sve posljedice. Većinu alternativa i posljedica nije niti moguće sagledati i shvatiti zadržavajući se isključivo na području znanosti i tehnologije. Naš je život mnogo bogatiji nego što ga znanost može opisati.

Pitanje o početku individualnog ljudskog života jedno je od najspornijih pitanja suvremene medicinske etike!

Svi današnji oblici života plod su kontinuiteta od njegova nastanka. Ni jedan se oblik ne pojavljuje potpuno nov; život se, dakle, prenosi, a ne začinje u svakoj novoj generaciji.

Ljudski život nije nikakva iznimka. I žensko jajašce i muški spermij ljudske su stanice. Njihovo spajanje, oplodnja, nije početak ljudskog života, nego samo jedan, iznimno značajan korak u njegovu kontinuitetu. Istina, proizvod oplodnje, oplođeno jajašce ili zigota, nov je oblik, ali još nije i nov individuum ni po znanstvenim ni po općim standardima. To jajašce nema još nijednu od bitnih karakteristika koje pripisujemo ljudima. Nedostaju mu osnove živčanog sustava i ne reagira ni na najjednostavnije podražaje.

Te nove spoznaje nametnule su još jednom i pitanje: Kada zapravo život počinje i što o tome zna suvremena znanost? Zna se da ni sperma ni jajašce samo po sebi ne mogu razviti ljudsko biće. Međutim, čim je došlo do začeća, do spajanja ženskog jajašca i muškog spermija u prikladnoj okolini, moguće je da se jedan ljudski život potpu-

no razvije. Iz toga bi proizlazilo da život čovjeka, pa tako i njegova prirodna prava, počinju začećem. Oslobođeno ljudsko jajašće predstavlja, međutim, česticu protoplazme, promjera oko 100 mikrometara, što grubo odgovara promjeru ljudske dlake. Danas se zna da se između polovice i dvije trećine takvih jajašča neće nikada uspjeti ugnijezditi u maternici majke i bit će neprimijećeno, otplavljen u ne povrat. Nedvojbeno je da to čudesno združivanje muških i ženskih gameta u trenucima oplodnje predstavlja život. No, je li to doista i osoba? Ispravan odgovor na to pitanje traže danas liječnici, pravnici i brojni drugi specijalisti u nas i u svijetu (1-4).

Pritom se ne postavlja pitanje kad ljudski individuum počinje stjecati osobna iskustva ili kad postaje moralni čimbenik nakon postizanja razboritosti. Niti se dokazuje kad počinje genetska individualnost svakog pojedinca. Dobra je poznata da se to javlja u oplodnji. Postavlja se sljedeće pitanje: Koliko unatrag možemo slijediti naš osobni identitet, kao isto kontinuirano individualno živo tijelo, biće ili entitet. To je ono što se podrazumijeva pod ontološkom individualnošću ili identitetom žive osobe. Prije četrdeset godina, 25. travnja 1953., ugledni britanski časopis *Nature* objavio je člančić Jamesa D. Watsona i Francisa H. C. Cricka naslovljen "Molekularna struktura nukleinskih kiselina".

Prvi je put u povijesti biološka funkcija pomogla odgonetnuti kemijsku strukturu, a kemijska struktura objasniti biološku funkciju. Bio je to trenutak rađanja novog pristupa pojavama u prirodi – molekularne biologije – a ujedno i prva pobjeda tog pristupa.

Znanost često rezultira primjenom, tehnologijom, no moguća primjena nikad nije pokretač znanosti. Sve što se zbivalo u molekularnoj biologiji tijekom ova četiri desetljeća – od otkrića strukture DNA preko genetičke šifre pa do genetičkog inženjerstva – posljedica je čovjekove želje da pronikne u duboke tajne biologije, u samu bit fenomena života. Upravo novi vidici istraživanja živog svijeta najveći su domet molekularne biologije.

Primjena molekularne biologije, koliko god postala spektakularnom, nikad neće zasjeniti intelektualno značenje novih spoznaja, do kojih čovjek dolazi upravo istražujući temeljne pojave i zakonitosti cjelokupne žive prirode.

Na pitanje kada započinje ljudsko biće, moglo bi se odgovoriti samo međusobnim povezivanjem spoznaja povijesti, religije, filozofije i medicine. Nije lako odrediti gdje treba povući finu crtu između kompetencije znanosti i metafizike. To velikim dijelom ovisi o čovjekovu temelj-

nom filozofskom stajalištu. Te dvije manje-više autonomne intelektualne aktivnosti često su pokušavale dominirati jedna nad drugom ili su ignorirale jedna drugu. Tek u novije doba velika većina znanstvenika i poneki teolog shvaćaju da su znanstvene i religiozne "istine" komplementarne i time samo metodološki neovisne.

Modernu znanost ne zanima što je Priroda, nego što o Prirodi možemo reći, ona pojavu ne izmišlja, nego je tumači. Znanost se razlikuje od religije po tome što se njezine istine mogu i moraju eksperimentalno verificirati, a njezina se metoda spoznaje može naučiti. U religiji domira iracionalno, a u znanosti racionalno. Intelektualne spoznaje u znanosti izražene su kvantitativno kroz matematičke formule, u religiji kvalitativno u obliku metafore.

Tehnika kao izraz znanosti, bogoslužje kao izraz teologije, a laičko društvo kao baza demokracije danas predstavljaju pragmatičan zapadni poredak realnog kapitalizma.

Danas na jednoj višoj razini postoji sklonost ponovnog dijaloga između znanosti i religije, koji je postojao na samim počecima naše kulture. Religija je postojala prije znanosti, ali znanost nije produženje religije.

Svaka mora zadržati svoja načela, svoje različite interpretacije i svoje vlastite zaključke. Ipak su i znanost i religija različite komponente jedne, zajedničke kulture čovječanstva.

Čovječanstvo u smislu moralnog napretka duguje mnogo velikim religioznim učiteljima (Konfucije, Mojsije, Isus, Muhamed). U teološkim rječnicima etika se razmatra kao temeljni dio praktične filozofije. Ona, naime, istražuje čudoredne činjenice iz kojih se mogu izvesti norme ljudskog ponašanja, ali se strogo razlikuje od teološke etike, koja norme za čudoredno djelovanje izvodi iz objave i iz njezina spasenjskog određenja za čovjeka. Filozofska etika pak govori o znanstvenom objektiviranju onoga što se drži za dobro ili zlo, kao analiza moralnih prepostavki, te se ne smije upletati u vrednovanje života.

### Istraživanje ranih embrija

Znanstvena istraživanja na tkivima ranih embrija godina su praćena etičkim pitanjima. Ta su pitanja važna zbog potencijalnih koristi koje će polučiti istraživanje, ali i zbog permanentnih etičkih dvojbji koje to ili dopuštaju ili odbacuju. Nedavno objavljeni dokument Američkog koledža opstetičara i ginekologa (ACOG) svestrano je razmatrao ta složena i osjetljiva pitanja i različitost etičkih stajališta svojih članova (5). Ta se gledišta kreću od potpunog odbaci-

vanja svih istraživanja na humanim preembrijima do održavanja stvaranja preembrija samo u svrhu istraživanja. Čak i oni koji prihvataju preembrionalno istraživanje na etičkim temeljima, ne slažu se o uvjetima u kojima se ono može provesti, a da je to i etički prihvatljivo. Temeljem tog dokumenta, a i vlastitih istraživanja, razmotrit će se neke od tih dvojbih.

### Prednosti i rizici istraživanja humanog preembrija

Nastojanja da se napravi pomak u istraživanju ranog embrija nužno uključuju etička razmatranja i određivanje važnosti istraživanja u odnosu na njegove rizike za pojedinca i društvo te u odnosu na rizične percepcije o etičkom statusu preembrija.

Američki koledž nedavno je izvjestio o vlastitoj procjeni prednosti i nedostataka u istraživanju ranih embrija.

#### Potencijalne prednosti

Ciljevi istraživanja preembrija su brojni, različiti i barem u nekim slučajevima relativno neosporni. Oni uključuju:

- povećavanje znanja o embriogenezi i embriopatijama
- bolje razumijevanje biologije humane implantacije
- bolje razumijevanje uzroka spontanih pobačaja
- razvijanje veće efikasnosti ili jednostavnijeg oblika kontracepcije
- daljnje razvijanje metoda IVF-a kod muške i ženske neplodnosti
- razvijanje tehnika biopsije preembrija za preimplantacijsku dijagnozu genetskih i kromosomskih abnormalnosti, pomoći novih tehnologija poput analize DNA
- poboljšanje tehnike mikromanipulacije.

#### Rizici oštećenja

U svakom se istraživanju vrijednost znanja koje treba postići mora dovesti u ravnotežu s rizikom štete koja je pri tom pretrpljena. U slučaju istraživanja preembrija postoje tri područja potencijalnog oštećenja. Prvo, neka preembrionalna istraživanja, na primjer *in vitro* testiranje i genetska terapija, mogu se znanstveno legalizirati i biti klinički korisna jedino ako postoji kasniji transfer preembrija u ženinu maternicu. Takvo istraživanje može povećati vjeratnost za normalnu, uspješnu trudnoću, ali je može i smanjiti. Drugo, istraživanja preembrija mogu se provesti na način koji je rizičan za spermije i oocite donatora.

Treće, oštećenje koje je od temeljne važnosti, za mnoge je potencijalno oštećenje za sam preembrij – ne samo oštećenje nego ponekad i uništenje, a i istraživanje koje nije usmjereno na njegovu vlastitu korist. S tim je povezana zabiljnost da će manipulacija preembrijem smanjiti društveno poštovanje dostojanstva ljudskog života. To treće područje oštećenja svratilo je pozornost nacionalnih etičkih povjerenstava, odbora i komisija na pitanje etičkog statusa preembrija. To važno područje bolje će se razumjeti ako prikažemo neke nove biološke spoznaje.

Asim Kurjak, Sanja Kupešić  
**Problemi prenatalne i preimplantacijske genetike**

### Oplodnja i preembrionalni razvojni stadij

---

Proces iz kojeg izranja humani preembrij vrlo je složen (6–10). Znanstveni opis tog procesa koristi izraze koji su moralno neutralni i krajnje korisni za identifikaciju biološkog entiteta kojim se bavi američki dokument. Naziv “preembrij” odnosi se na entitet u stadiju razvoja, koji počinje nakon oplodnje i završava približno nakon 14 dana s pojavom primitivnog tračka (tj. nakupine stanica na kaudalnom kraju embrionalnog diska iz kojeg se razvija embrij). Karakteristike preembrija razumljive su samo unutar detalja procesa koji prethodi njegovu razvoju i procesa čiji je on sastavni dio. Stoga je potrebno dodati neke pojedinoći opisu procesa oplodnje i najranijeg razvoja.

#### Oplodnja

---

Oplodnja je složen biokemijski proces i slijed događaja koji se zbivaju otprilike 24 sata nakon penetracije oocite spermijem (11). Obično se zbiva u jajovodu u dijelu koji je najbliži jajniku. Počinje kontaktom muške i ženske gamete, nastavlja se postupnom penetracijom spermija u različite slojeve oocite i završava kad pronukleusi spermija i oocita izgube jezgrine membrane i spoje se da bi stvorili novu stanicu nazvanu zigota. Genetski doprinosi očeva i majki tijekom procesa oplodnje potječu iz različitih pronukleusa i kao odvojeni entiteti mogu se eksperimentalno ukloniti iz procesa. Posljednji stadij procesa miješanja zove se singamija. U tom se stadiju muški i ženski haploidni broj kromosoma konačno spaja slijedeći nestajanje njihovih pronukleinskih membrana te tvori zigotu, diploidnu stanicu sa 46 kromosoma.

#### Rani preembrionalni razvoj

---

Nakon singamije zigota podliježe mitotičkoj diobi stanica krećući se niz jajovod prema maternici. Prva podjela traje

oko 20 sati. Serija mitotičkih dioba dovodi do razvoja preembrija. Novopodijeljene stanice zovu se blastomere. Od 1 do 3 dana nakon singamije zbiva se podjela na dvije, a zatim na četiri stanice. Približno tri dana nakon singamije entitet u razvoju dosiže stadij od osam stanica te tijekom 4 do 5 dana stadij od osam do šesnaest stanica. Blastomere tvore nakupine različitih, pluripotentnih, nediferenciranih stanica koje tijekom nekoliko ranih staničnih dioba zadržavaju sposobnost samostalnog razvoja u normalne preembrije. Pojedine blastomere odvojene su od stadija od osam do šesnaest stanica, nakon kojeg se u njihovim membranama i citoplazmama dogode promjene koje im dopuštaju da čvrše prionu jedna s drugom da bi stvorili morulu.

Ovdje se postavlja više dvojbi o najranijim stadijima diobe stanica. Primjerice kod prve tri i vjerojatno četiri stanične diobe (tijekom prvih 1 do 4 dana nakon singamije), nema spajanja pojedinih stanica. Ono što postoji jest labav skup zasebnih pluripotentnih stanica (blastomere) koje zona pellucida drži na okupu. Zato tada još nema određenja da pojedinačne stanice postanu specifični entiteti ili zasebni dio entiteta. Također, rane događaje, npr. kondenzaciju kromosoma i formaciju pronukleusa, mogu prije oplodnje kontrolirati čimbenici unutar citoplazme oocita. Glasnik RNA iz oocita, zajedno s organelama oocita podmiruje nutritivne, sintetske i energetske potrebe preembrija. Funkcija novih gena preembrija ne može se otkriti od 4. do 8. staničnog stadija, usprkos činjenici da se 46 kromosoma, entjeta u razvoju (23 iz oocite i 23 iz spermija), udružilo u singamiji. Eksperimentalni dokaz najavljuje da se eksprezija očinskoga genoma javlja oko osmostaničnog stadija (12, 13). Tako se čini da su jednostanični i dvostanični stadiji humanog razvoja upravljeni informacijom izvedenom iz oocita (ne od pojedinih gameta). Aktiviranje funkcije gena preembrija zbiva se između četverostaničnog i osmostaničnog stadija razvoja (36 do 72 sata nakon oplodnje). Također, premda se broj stanica enteta u razvoju povećava, od dva do četiri do osam i više, blastomere stvorene u svakom ciklusu dijeljenja postaju progresivno manje; veličina preembrija se zato ne povećava u tim stadijima.

Također, 4 do 5 dana nakon singamije zbijena morula razvija se u blastocistu, staničnu nakupinu sa središnjom šupljinom (trofoektoderm) i zasebnom masom unutarnjih stanica. Mnogostanična blastocista ne urasta u materničnu šupljinu oko 48 sati. Nakon toga (5 do 7 dana nakon singamije) počinje proces implantacije.

## Implantacija

---

U procesu pričvršćivanja na stijenku maternice stanice blastociste brojčano se povećavaju i organiziraju u dva sloja. Implantacija napreduje kako vanjski stanični sloj blastociste, trofoektoderm, erodira stijenku maternice, njezine krvne žile i žlijezde. Započevši s pričvršćivanjem blastociste na endometrij, 5 ili više dana nakon oplodnje, implantacija se dovršava nekoliko dana poslije kad se blastocista potpuno ugradi u endometrij. Izvanembrionalni vanjski sloj stanica uspostavlja kompleksnu interakciju s tkivima maternice omogućavajući nastavak implantacije te prouzrokujući razvoj placente i ovoja. Masa unutarnjih stanica preteča je svih stanica i staničnih tipova budućeg embrija. No u to vrijeme te stanice ipak nisu potpuno diferencirane u specifične stanice ili organe embrija.

Izraz preembrij uključuje razvojne stadije od prve podjele stanice zigote, preko morule i blastociste. Približno do 14. dana nakon završetka procesa oplodnje, sve stanice, ovisno o njihovu položaju, postat će dijelovi placentе, ovoja ili embrija. Embriонаlni stadij počinje otprilike 16 dana nakon početka procesa oplodnje i nastavlja se do kraja 8. tjedna nakon oplodnje, kad je organogeneza završena.

## Etičko značenje znanstvenih spoznaja

---

Odmah treba istaknuti da same znanstvene činjenice ne mogu riješiti pitanje moralnog statusa preembrija. Znanstvenici se ponekad ne slažu u interpretaciji raspoloživih podataka i znanost nije jedini arbitar u raspravama o tim vrijednostima. Usprkos tome, u znanstvene opise procesa preembrionalnog razvoja ugrađena su barem dva čimbenika koji mogu utjecati na procjenu moralnog statusa preembrija, pa tako i na etičke argumente što se tiču preembrionalnih istraživanja. Krupni razlozi za 14-dnevno ograničenje za istraživanje humanih preembrija jesu nepostojanje osobnosti u tom razdoblju i velik postotak neuspjeha razvoja zigota u embrij.

## Individualizacija ili jedinstvenost

---

Ono što se zna o preembrijima u razvoju, o njihovoј konacnoj individualizaciji kao entiteta s konkretnim potencijalom da postanu ljudske osobe, postiže se poznavanjem razvoja primitivnog tračka oko 14 dana nakon dovršetka procesa oplodnje (14-16). Nekoliko čimbenika važno je za to zapažanje. Prvo, oplodnja nije trenutan događaj, nego je

to dvodnevni proces. Drugo, jednom kad je oplodnja dovršena, postoji entitet s novim genotipom. Taj entitet u svojim najranijim stadijima nije sposoban izraziti novi genotip, umjesto toga upravljan je informacijama za kontinuiran rast i razvoj podrijetlom iz oocita. Treće, istraživanje na životinjama pokazuje da u početnim stadijima preembrionalnog razvoja a) do barem osmerostaničnog stadija, jedna ili više blastomera mogu se ukloniti, a ostatak još uvijek može proizvesti kompletног odraslog čovjeka; b) individualne blastomere mogu se ukloniti i razviti u kompletnu individuu; c) stanice podrijetlom iz dva preembrija različita genetskog sastava mogu se povezati u veću masu i razviti u individuu nazvanu himera. Četvrto, i možda najznačajnije, od najranijih stadija stanične diobe do potpune formacije primitivnog tračka, preembrij je sposoban razdijeliti se u više od jednog entiteta. Dijeljenje se može dogoditi u doba razvoja unutarnje stanične mase ili čak poslije, primitivni tračak može se rascijepiti i stvoriti dva središta za razvoj odvojenih preembrija. Takvi rascjepi i podvojenja mogu biti nepotpuni rezultirajući formiranjem sijamskih blizanaca. Stoga se podjela i ponovna kombinacija mogu dogoditi sve do 14 dana nakon oplodnje. Nakon tog razdoblja diferencijacija embrionalnih stanica napreduvala je do točke da odvajanje više ne može rezultirati dvjema ili većim brojem individua. Dokaz da ipak ne postoji individualni ljudski entitet određen za razvoj pojedinih bića, otprilike 14 dana nakon dovršetka procesa oplodnje, veoma je važan u procjeni moralnog statusa preembrija. Na temelju rečenog može se zaključiti da ljudski preembrij ne posjeduje biošku individualnost potrebnu za konkretnu mogućnost da postane ljudska osoba, čak ako posjeduje jedinstven ljudski genotip. Preembrij se tako može smatrati vrijednim, ali ne jednakom vrijednim kao i ljudska osoba.

### Spontani rani gubitak preembrija

Ako se spontano zatrudni, razvoj i spontan gubitak preembrija česta je pojava (17-20). Ozbiljne studije nalaze da 10-15% klinički prepoznatih trudnoća završava spontanim pobačajem. Nedavni podaci, dobiveni korištenjem vrlo osjetljivih testova za humani korionski gonadotropin, pokazuju da značajni broj gubitaka protječe subklinički. Istraživanje dokazuje da i do 60% oplodnji ne preživi dovoljno dugo da bi rezultirale izostalom menstruacijom. Približno polovica kemijskim testovima otkrivenih trudnoća gubi se u prvom postovulacijskom tjednu. Tu visoku stopu ranih gubitaka može uzrokovati greška u gametoge-

nezi, defekt u procesu oplodnje, razvojne abnormalnosti nakon oplodnje ili odgađanje implantacije zbog produljenog vremena prolaza kroz jajovode. Bez obzira na razloge, u prirodnoj reprodukciji više od polovice (prema nekim procjenama i do 78%) oplodnji ne rezultira rađanjem žive djece. Pouzdano je utvrđeno da je gubitak trudnoće *in vivo* najveći u prvih 14 dana nakon oplodnje, upravo u razdoblju u kojem bi se provelo preembrionalno istraživanje.

Uspješna oplodnja i stadij rane diobe stanice preembrija zahtijevaju kompleksnu biokemijsku okolinu koja za neke vrste može biti umjetno osigurana u laboratoriju. Istraživači ne održavaju *in vitro* humane preembrije, sposobne za razvoj i samostalno preživljavanje, dulje od 6–9 dana nakon oplodnje. Do točke u kojoj humani preembrij u *in vitro* uvjetima prestaje s diobom stanica, razvojne promjene i vjerojatnost spontanog pobačaja slični su onima za vrijeme razvoja *in vivo*.

Visoka stopa gubitka preembrija tijekom razvoja *in vivo* podupire mišljenje da moralni status preembrija valja razlikovati od statusa embrija. ACOG odbor o etici svraća na to posebnu pozornost, iako smatra razmatranja o pojmanjku individualnosti u preembrija značajnim temeljem za ovaj zaključak.

### Etička razmatranja

---

Tijekom liječenja neplodnosti neki preembriji, koji u osnovi nisu planirani za trudnoću, mogu postati dostupni za istraživanje. Iako začeti radi rađanja, postaju "rezervni" preembriji i mogu poslužiti (svojom upotrebotom u istraživanju) sekundarnoj svrsi da se bolje razumije proces ljudske reprodukcije.

O etičkom pitanju treba li preembrije stvarati samo za znanstvena istraživanja ACOG odbor smatra da je poželjnije koristiti "rezervne" preembrije nego stvarati preembrije samo za istraživanje. Razlozi takvom stajalištu su razumljivi: ne izlagati žene nepotrebnom riziku od indukcije ovulacije i dati prednost procesu koji je manje izložen opasnosti komercijaliziranja gameta.

U opsežnoj i izvanredno dokumentiranoj studiji Američkog koledža ginekologa i porodničara nedavno su objavljene vlastite smjernice za kliničko i laboratorijsko istraživanje preembrija. Neke od tih smjernica temelje se na općim etičkim uputama za istraživanja na ljudima, dok su neke specifične i odnose se na istraživanja na humanim preembrijima (21).

Istraživanje humanih preembrija opravdano je pod sljedećim uvjetima:

1. Istraživanje provode samo znanstveno kvalificirane osobe u uvjetima koji uključuju primjerena sredstva i mjere zaštite.

2. Cilj istraživanja znanstveno je opravdan i uzima u obzir sva raspoloživa znanja.

3. Informacija koja se traži nudi potencijalnu znanstvenu i kliničku korist za rast i razvoj preembrija ili embrija.

4. Ciljevi istraživanja ne mogu se zadovoljiti istraživanjem na životinjama ili na neoplođenim gametama. Ovdje je istaknuta etička maksima da se istraživanjem na ljudima treba baviti jedino ako alternativna sredstva za povećanje znanja nisu primjerena. Kad god je moguće, trebaju se koristiti životinjski modeli ili sustavi stanica i kultura tkiva kako bi se poboljšalo razumijevanje humane biologije. Međutim, izravna primjena rezultata iz životinjskih studija preembrija na ljude može dovesti do pogrešnih zaključaka. Neoplođene oocite također ne nude jednakе mogućnosti za razumijevanje procesa rasta, kao što to čine preembriji.

5. Plan istraživanja i svaka od njegovih procedura jasno se formuliraju u istraživačkom protokolu, koji se podnosi posebno imenovanom odboru, kao što je npr. Institucionalni istraživački odbor (IRB) za procjenu, vođenje i suglasnost.

6. Istraživanje će biti završeno u najranijem mogućem razvojnom stadiju preembrija.

7. Bilo koji preembrij koji je podvrgnut istraživanju bit će prenesen u maternicu, samo ako se istraživanje odnosilo na pripremu preembrija za taj čin te ako postoji razumna znanstveno utemeljena pouzdanost u njegov normalan razvoj.

8. Istraživački protokol ne uključuje kupovinu ili prodaju preembrija.

Gledišta 6, 7 i 8 temelje se na tumačenju moralnog statusa preembrija kao živog entiteta s ljudskim genetskim kodom, koji zasluguje poštovanje sam po sebi, a ne samo po svojoj korisnosti u istraživanju. Međutim, to mišljenje također priznaje relativnu vrijednost preembrija jer ne zahtijeva stupanj zaštite i apsolutnog uvažavanja što je zajamčeno ljudskim osobama. Drugim riječima, preembrij je ljudski – ne jednostavno poput drugog ljudskog tkiva (jer je genetski jedinstven i ima ljudski potencijal), ali nije ljudska osoba i još nema unutar sebe određen potencijal da postane individualna ljudska osoba (nedostaje mu sklad, jedinstvenost, individualnost i izložen je visokim prirodnim gubicima prije implantacije). Ovim tumačenjem mogu se opravdati rizici oštećenja preembrija tijekom istra-

živanja, ali ne bezgranično. Preembriji npr. ne trebaju biti podvrgnuti bezvrijednim ili slabo planiranim programima istraživanja; svaki sljedeći razvojni stadij zahtjeva jače opravdanje za provedbu istraživanja, uključujući rizik oštećenja; ako su preembriji određeni za prenošenje u uterus, prednost se daje ciljevima uspješne trudnoće; realne i simboličke vrijednosti preembrija nisu negirane njihovim treiranjem kao potrošne robe.

1. Potencijalni donatori gameta primjereno su obaviješteni o ciljevima, metodama, predviđenim prednostima i potencijalnim rizicima istraživanja. Svaki potencijalni donator obaviješten je da je (on ili ona) slobodan odbiti sudjelovanje u istraživanju i da se može povući iz istraživanja.

2. Donatori gameta, potanko obaviješteni, imaju mogućnost i slobodu odlučiti o raspaganju preembrijima. To prepostavlja jasan plan djelovanja istraživača i njihovih sponzorskih institucija - plan djelovanja koji govori jasno i određeno o opcijama te koji omogućava dobro obaviještenim donatorima izbor.

Dok je pristanak sudionika temeljni zahtjev u svim humanim istraživanjima, posebna pitanja o odlukama u istraživanju preembrija zasluzujo pomnu obradu. Među pitanjima koja treba žurno rješiti jest i što učiniti s onim preembrijima koji nisu preneseni u uterus ili su preneseni nakon istraživanja ili određenog razdoblja pohranjivanja.

Očito je da neke od prikazanih smjernica traže daljnje razjašnjenje. U osnovi svih tih smjernica jest etičko stajalište da istraživanje preembrija mora biti vođeno posebnom primjenom etičkih standarda paralelnih onima za istraživanje na ljudskim osobama. To gledište može biti jasnije ako se razjasne pojedinačne smjernice.

Da bismo povećali vjerojatnost nastanka trudnoće, potrebno je dobiti adekvatan broj normalno razvijajućih preembrija, te se više oocita oplodi *in vitro* nego što će biti preneseno ženi. Ako broj normalno razvijajućih preembrija nadmaši očekivanja, javljaju se pitanja o raspaganju neiskorištenim preembrijima. Moguće opcije uključuju krioprezervaciju (zamrzavanje) preembrija za kasniju upotrebu, donaciju preembrija ženi koja nije u stanju proizvesti oocite koje se mogu koristiti ili čija se genetska pozadina ne čini uputnom za nju da koristi vlastite oocite, donaciju preembrija za istraživanje i odstranjivanje preembrija.

Prikladne osobe za odgovorno donošenje odluka o odstranjivanju preembrija jesu osobe koje daju gamete. Njihov pristanak traži se prije nego se počne istraživati preembrij. Donatori gameta vjerojatno bi trebali imati jednako pravo u upotrebi svojih preembrija; zato se preembriji ne bi trebali koristiti za istraživanje bez pristanka obju

strana. Ako treba istraživati preembrij koji treba prenijeti trećoj stranci, ta osoba i osobe koje planiraju podići potencijalno dijete (ako su različite od donatora gameta) trebaju također dati meritorni pristanak.

Svaki IVF-program treba razviti planove djelovanja s obzirom na opcije prenošenja, pohranjivanja, donacija, istraživanja i odbacivanja. Ti planovi djelovanja trebaju obuhvaćati raspolaganje preembrijima koji se normalno razvijaju i onima s preimplantacijskom dijagnozom genetskih bolesti.

Planovi djelovanja trebaju se razviti ovisno o etičkim i zakonskim razmatranjima i pokriti mogućnosti, npr. treba obavijestiti donatora gameta o tome što će biti učinjeno s preembrijima u odsutnosti pismene izjave o željama donatora. Parovi koji razmišljaju o IVF-terapiji trebaju biti potpuno obaviješteni o opcijama koje su im na raspolaganju te o planovima djelovanja IVF-programa. Njihovi se izbori trebaju napraviti bez finansijske ili druge prisile. Potpuna informacija treba zato uključiti jamstvo da pristanak na donaciju preembrija za istraživanje nije uvjet za dobivanje usluga te da visine honorara ne ovise o pristanku na istraživanje. Donatori gameta također bi trebali biti obaviješteni o mogućoj potrebi za kasnjim izborom (npr. kod krioprezervacije, s vremena se mogu promijeniti okolnosti što utječe na konačan izbor). Mnoštvo tih spoznaja ugrađeno je i u Nacrt novog zakona o metodama medicinskih potpomognute ljudske oplođnje, što je nedavno načinjen u Ministarstvu zdravstva Hrvatske.

## Zaključak

Dok još nemamo izgrađena vlastita stajališta prikazali smo nedavna američka razmatranja i preporuke. Etički odbor Američkog koledža ginekologa odobrava istraživanje preembrija uz posve određena etička ograničenja. Od svojih članova traži da se prema preembrijima postupa s poštovanjem, ali ne s jednakim poštovanjem kao što priliči ljudskim osobama. To će stajalište moći prihvatići čak i oni koji traže puno uvažavanje embrija i fetusa, ali ne oni koji vjeruju da puno uvažavanje treba biti prošireno i na game te, zigote i preembrij, tijekom čitava procesa oplođnje i poslije. Te je preporuke Odbor donio na temelju pomognog razmatranja znanstvenih i kliničkih podataka važnih za etičku analizu i uz maksimalno poštovanje znanstvenog i etičkog tumačenja neosporivih činjenica. To važno tijelo ponovno priznaje da niti jedno gledište nisu prihvatali baš svi njegovi članovi te potvrđuje da ne treba tražiti niti od jednog liječnika da sudjeluje u istraživanju preembrija ako

to smatra moralno neopravdanim. Ipak, važno je za javne rasprave i za svakodnevnu praksu da liječnici postanu svjesni medicinskih i etičkih pitanja koja se postavljaju u vezi sa složenim područjem istraživanja preembrija. Da bi ta rasprava bila djelotvorna, korisno je da liječnici razmišljuju te na radnim mjestima sami istražuju i upoznaju etička gledišta svojih pacijenata i kolega. I ovaj napis valja shvatiti kao skroman prilog javnoj raspravi pred skoro prihvatanje Zakona o medicinski potpomognutoj oplodnji.

## LITERATURA

1. Kurjak, A. (1992), When does human life begin, *Encyclopaedia Moderna*, 3(39):384-391.
2. Kurjak, A. (1993), Nerođeni i njegova prava, *Encyclopaedia Moderna*, 1(41):13-19.
3. Kurjak, A. (1995), Transplantacija fetalnih organa - Etičko-pravni problem, *Encyclopaedia Moderna*, 1(45):3-10.
4. Kurjak, A. (1989), Etika prenatalne dijagnostike i terapije, *Liječnički Vjesnik*, 111:245-248.
5. ACOG Committee Opinion: Committee on Ethics, Preembryo research: history, scientific background, and ethical considerations, (1994), *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 45:291-301.
6. Dimmick, J. E., Kaousek, D. K. (eds.) (1992), *Developmental pathology of the embryo and fetus*, Philadelphia: J. B. Lippincott, pp 1-4.
7. Moore, K. L., Persaud, T. V. N. (1993), *The developing human: clinically oriented embryology*, 5<sup>th</sup> ed., Philadelphia: W. B. Saunders, pp 29-34.
8. Sadler, T. W. (1990), *Langman's medical embryology*, 6<sup>th</sup> ed., Baltimore: Williams and Wilkins, pp 30-33.
9. Jones, H. W. Jr, Schrader, C. (1989), And just what is pre-embryo?, *Fertility and Sterility*, 52:189-191.
10. Grobstein, C. (1985), The early development of human embryos, *J. Med. Philos.*, 10:213-236.
11. Veeck, L. L. (1992), Fertilization and early embryonic development, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 4:702-711.
12. Braude, P., Bolton, V., Stephen, M. (1988), Human gene expression first occurs between the four- and eight-cell stages of preimplantation development, *Nature*, 332:459-461.
13. O'Farrell, P. H., Edgar, B. A., Lakich, D., Lehner, C. F. (1989), Directing cell division during development, *Science*, 246:635-640.
14. McCormick, R. A. (1991), Who or what is the preembryo?, *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 1(1):1-15.
15. Grobstein, C. (1988), *Science and the unborn*, New York: Basic Books, 21-39.
16. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Committee Report, Ethical considerations of the new reproductive technologies: III. Considerations on the status of human gametes and pre-embryos, (1992), *Journal of SOGC*, 14(6):84-85.
17. Chard, T. (1991), Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles, *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.*, 5(1):179-189.

18. Wilcox, A. J., Weinberg, C. R., Wehman, R. E., Armstrong, E. G., Canfield, R. E., Nisula, B. C. (1985), Measuring early pregnancy loss: laboratory and field methods, *Fertility and Sterility*, 44:366-374.
19. Wilcox, A. J., Weinberg, C. R., O'Connor, J. F., Baird, D. D., Schlatterer, J. P. (1988), Incidence of early loss of pregnancy, *N. Engl. J. Med.*, 319:189-194.
20. Edmonds, D. K., Lindsay, K. S., Miller, J. F., Williamson, E., Wood, P. J. (1982), Early embryonic mortality in women, *Fertility and Sterility*, 38:447-453.
21. Beauchamp, T. L., Walters, L. (eds.) (1982.), Research involving human subjects, in: *Contemporary issues in biotechnology*, 2<sup>nd</sup> ed., Belmont, California: Wadsworth Publishing Co, 503-568.

---

Feodora  
STIPOLJEV

# TEHNIKE PRENATALNE I PREIMPLANTACIJSKE DIJAGNOSTIKE



Praktična primjena molekularne genetike u medicini počela je prije 15 godina, kad je 1985. godine Karl Mullis razvio tehniku nazvanu lančana reakcija polimeraze (*PCR-polymerase chain reaction*) koja je omogućila korištenje minimalnih uzoraka DNA i njihova umnožavanja milijun puta tako da uzorci mogu biti analizirani. Danas, genetičari razumiju metaboličku osnovu za nekoliko stotina nasljednih bolesti. Istraživači su izolirali mutantne gene za cističnu fibrozu, Duchenneovu mišićnu distrofiju, Huntingtonovu bolest, sindrom fragilnog X, neurofibromatozu, Alzheimerovu bolest, obiteljsku hipercolesterolemiju, adultni oblik policistične bolesti bubrega i još mnogo drugih nasljednih bolesti. Također, istraživanja genetske osnove ponašanja i osobnosti čovjeka pokazala su da geni mogu imati važnu ulogu u poremećaju spolnosti i alhoholizmu. Odnedavno su poznati defektni geni koji su vezani za nastanak mentalnih bolesti, kao što su shizofrenija i manično-depresivna bolest.

### Prenatalna dijagnostika

---

Prenatalna dijagnostika obuhvaća sve metode koje se koriste za otkrivanje nasljednih, stečenih, funkcijskih i morfoloških poremećaja ploda.

Downov sindrom, trisomija 21 ili mongolizam najzastupljeniji je kromosomski poremećaj među novorođenčadi. Na svakih 650 novorođenčadi rađa se jedno mongolidno dijete, s neznatno većom zastupljenošću muške u odnosu na žensku djecu.

U oko 95% slučajeva radi se o slobodnom ili regularnom tipu Downova sindroma s prekobrojnim kromosomom 21. Slobodni oblik posljedica je nerazdvajanja homolognih kromosoma u mejotičkoj diobi spolnih stanica roditelja. To nerazdvajanje događa se prije oplodnje, a posljedica toga jest da sve stanice imaju 47 kromosoma. U 1-2% slučajeva nerazdvajanje se događa za vrijeme mitotskih

dioba stanica nakon oplodnje. Tada nastaje mozaični oblik Downova sindroma. Postoji i translokacijski oblik koji se nalazi u 3–4% djece s Downovim sindromom. Taj oblik nastaje na dva načina. Prvi je ako je jedan od roditelja nositelj balansirane translokacije u koju je uključen kromosom 21, te bolesno dijete nasljeđuje dva kromosoma 21 od oca i majke i još jedan kao višak kromosomske mase skriven translokacijom. Drugi je način ako su kariotipovi roditelja normalni, a translokacija je nastala *de novo*. Poseban je problem postojanje balansirane translokacije 21:21 kod jednog od roditelja bolesnog djeteta. Taj tip translokacije nosi 100% nasljedivanje patološkog kariotipa i takvi roditelji nemaju šanse imati vlastito zdravo dijete. Ovisno o tome tko je od bračnih partnera nositelj takve translokacije može se savjetovati donacija sjemena ili jajne stanice nepoznata donatora.

Uočeno je da se učestalost određenih kromosomopatija, npr. sindrom Down, povećava s dobi majke, rastući eksponencijalno nakon 30. godine. Dob majke najčešća je indikacija prenatalne citogenetske dijagnostike (Tablica 1). Između 16. i 18. tjedna trudnoće pojavi kromosomskih abnormalnosti je 30% veća nego kod živorodene djece zbog visoke učestalosti spontana gubitka takvih trudnoća.

Prenatalna dijagnostika obuhvaća sve trudnice koje imaju 35 i više godina u terminu poroda. Granična dob nije precizno određena i prenatalna dijagnostika može obuhvatiti i mlade trudnice. Niska vrijednost  $\alpha$ -fetoproteina u serumu majke može upozoravati na povećan rizik rađanja fetusa s Downovim sindromom, te takve trudnice također trebaju biti upućene u genetsko savjetovalište. U prenatalnu dijagnostiku uključene su obvezatno i trudnice koje su prethodno rodile dijete s Downovim sindromom. Posljednjih godina ultrazvuk se široko primjenjuje kao neinvazivna metoda probira fetusa s ultrazvučnim biljezima u populaciji žena mlađih od 35 godina, koji ukazuje na povećan rizik rađanja ploda s kromosomskim poremećajem.

Tehnike prenatalne dijagnostike su invazivne metode, ali s malim rizikom za zdravlje trudnice i ploda. Na našoj klinici udio spontanoga gubitka ploda nakon amniocenteze iznosi 0,4%, što je unutar svjetskog prosjeka.

Najčešća metoda prenatalne dijagnostike jest *rana amniocenteza*, kad se transabdominalnim putem punktira plodova voda za daljnju analizu. Radi se između 15. i 20. tjedna trudnoće. Nakon 3 tjedna dobivamo numerički i strukturno određen kromosomski status ploda. U najvećem broju slučajeva kultiviraju se stanice plodove vode za cito-

Dob majke	Rizik za sindrom Down	Ukupan rizik za kromosomsku abnormalnost*	Feodora Stipoljev <b>Tehnike prenatalne i preimplantacijske dijagnostike</b>
20	1/1667	1/526	
21	1/1667	1/526	
22	1/1429	1/500	
23	1/1429	1/500	
24	1/1250	1/476	
25	1/1250	1/476	
26	1/1176	1/476	
27	1/1111	1/455	
28	1/1053	1/435	
29	1/1000	1/417	
30	1/952	1/384	
31	1/909	1/384	
32	1/769	1/323	
33	1/625	1/286	
34	1/500	1/238	
35	1/385	1/192	
36	1/294	1/156	
37	1/227	1/127	
38	1/175	1/102	
39	1/137	1/83	
40	1/106	1/66	
41	1/82	1/53	
42	1/64	1/42	
43	1/50	1/33	
44	1/38	1/26	
45	1/30	1/21	
46	1/23	1/16	
47	1/18	1/13	
48	1/14	1/10	
49	1/11	1/8	

Tablica I.

Rizik dobivanja živorođenog djeteta sa sindromom Down ili drugom kromosomskom abnormalnošću

\* 47, XXX nije uvrštena od 20. do 32. godine (podaci nisu dostupni)

Napomena: Podaci iz Hook, E. B. (1981), Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstetrics and Gynecology*, 58:282-285; and Hook, E. B., Cross P. K., Schreinemachers D. M. (1983), Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *Journal of the American Medical Association*, 249:2034-2038.

**Tablica 2.**

Odabrane Mendelske bolesti  
 za koje je prenatalna  
 dijagnostika moguća\*

Bolest	Učestalost	Naslijedivanje	Prenatalna dijagnostika
Cistična fibroza	1/1500 u bijeloj populaciji	autosomno recesivno	molekularne tehnike na SAF ili CR; mikrovilni intestinalni enzim (plodova voda)
Kongenitalna adrenalna hiperplazija	1/10000	autosomno recesivna	molekularne tehnike na SPV ili CR; prenatalna terapija dostupna
Duchenne tip mišične distrofije	1/3300 rođene muške djece	X-vezana recesivna	molekularne tehnike na SPV ili KR
Hemofilija A ili KR	1/8500 rođene muške djece	X-vezana recesivna	molekularne tehnike na SPV ili KR; rjeđe kordocenteza
Homozigotna $\alpha$ - i $\beta$ - talasemija	velike varijacije, ali prisutna u skoro svim populacijama	autosomno recesivna	molekularne tehnike na SPV ili KR
Huntingtonova bolest	4–7/100,000	autosomno dominantna	molekularne tehnike na SPV ili KR
Bolest policističnih bubrega (adultni tip)	1/3000 sa kliničkom dijagnozom	autosomno dominantna	molekularne tehnike na SPV ili KR molekularne tehnike na SPV ili KR
Srpasta anemija	1/400 u Američkih crnaca	autosomno recesivna	direktna DNK analiza na SPV ili KR
Tay-Sachova bolest (GM2 -ganglioizidoza)	1/3600 Aškenazi židovi i francuski Kanadani; 1/400,000 druge populacije	autosomno recesivna	vrijednosti heksozaminidaze A u kultiviranim SPV ili KR

SPV = stanice plodove vode; KR = korionske resice

\* za bolesti koje nisu navedene u tablici ne znači da prenatalna dijagnostika nije dostupna

Pripravljeno uz odobrenje iz Simpson J. L., Elias S. (1989), Prenatal diagnosis of genetic disorders, u: Creasy, R. K., Resnick, R. (eds.) *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practise*, 2<sup>nd</sup> ed., Philadelphia: W. B. Saunders, pp 99–102.

genetsku obradu. Nedostatak te metode jest dugotrajnost kultiviranja.

*Kordocenteza* ili punkcija pupčane vene brza je metoda kariotipizacije ploda. Radi se u drugom trimestru trudnoće, a ponekad i u posljednjem da bi se procijenilo stanje fetusa u određenim patološkim stanjima.

*Biopsija korionskih resica* radi se u prvom trimestru, između 8. i 12. tjedna trudnoće. Postoje dva tipa kulture: kratkotrajna, kad se dobiju stanice citotrofoblasta i dugo-trajna, kad se dobiju stanice stromalnog mezenhima resica. U kasnijim tjednima trudnoće koristi se biopsija posteljice (placentocenteza).

*Biopsija kože fetusa* tehnika je koja se relativno rijetko koristi, i to uglavnom u dijagnostici naslijednih kožnih bolesti.

U slučaju dobivenog patološkog kariotipa ploda, trudnica se ponovno upućuje na razgovor u genetsko savjetovalište. Ukupno je nađeno 2,52% patoloških kariotipova u skupini trudnica starijih od 35 godina. Najčešća kromosomska bolest bila je sindrom Down, a zatim razni tipovi gono-somopatija. Kad je indikacija za prenatalnu dijagnostiku bio abnormalan ultrazvučni nalaz ploda, udio patoloških kariotipova kretao se od 5 do 75%, ovisno o broju nađenih ultrazvučnih biljega. Najčešća nađena kromosomopatija bila je sindrom Edwards. Budući roditelji obaveštavaju se o kvalitetnom i kvantitetnom oštećenju ploda te o mogućnostima liječenja i rehabilitacije bolesnog djeteta. Roditelji donose odluku o nastavku ili prekidu trudnoće s bolesnim plodom.

### Preimplantacijska dijagnostika

---

Preimplantacijska dijagnostika, tj. dijagnostika u razdoblju prije negoli se oplođena jajna stanica ugnijezdila u materici, počela se razvijati u posljednje 4 godine istodobno s novijim tehnikama medicinski potpomognute oplodnje. Iako tek u eksperimentalnoj fazi, ova metoda pokazuje velike mogućnosti dijagnostike i odabira genetski zdravih embrija. Znatno bi se smanjio rizik rađanja bolesnog djeteta, posebice za bračne parove koji nose veoma visok rizik na određenu genetsku bolest.

Pojam preimplantacijska dijagnostika odnosi se na genetsku analizu zametaka prije implantacije, te se dobiva informacija o majčinu i očevu genomu. Najzastupljenija je metoda biopsije i analize blastomere, gdje su sve stanice totipotentne. Provodi se analiza blastomere osmostaničnog zametka. Savjetuje se biopsija blastomere najkasnije do deseterostaničnog stadija da bi se spriječio poremećaj im-

plantacijskog procesa. Biopsija blastomere mora se napraviti tijekom 12 sati, a ako genetska analiza zahtijeva više vremena, zameci se mogu zamrznuti i vratiti u idućem spontanom ciklusu. Nedostatak te metode jest prisutnost veoma male količine genetskoga materijala. Mogućnost otkrivanja genetskih bolesti odmah nakon oplodnje svakako će dati novo značenje modernoj medicini, posebice ginekologiji. No, zasad se rezultati dobiveni preimplantacijskom dijagnostikom moraju provjeravati jednom od rutinskih invazivnih metoda prenatalne dijagnostike. Genetske bolesti kod kojih je napravljena preimplantacijska dijagnostika cistična fibroza, Tay-Sachsova bolest, srpska anemija,  $\beta$ -talasemija, Duchenneova mišićna distrofija, hemofilija, Lesch-Nyhanov sindrom, adrenoleukodistrofija, X-vezana mentalna retardacija i  $\alpha$ -1-antitripsin deficijencija.

### Izolacija fetusnih stanica iz majčine krvi

Invazivne tehnike prenatalne dijagnostike općenito se koriste kod žena s povećanim relativnim rizikom za rađanje malformiranog čeda, utemeljene na obiteljskoj anamnezi, dobi ili testovima probira (AFP, triple-test, ultrasonografija). Da bi se dobio neinvazivni genetski test fetusa, treba zadovoljiti pet koraka: dobivanje odgovarajućeg uzorka majčine krvi koji sadrži fetusne stanice, izolacija fetusnih stanica, genetska analiza izoliranih stanica, prihvatanje kriterija za vrednovanje testa i razvoj kvalitetnih standarnih kontrola i usporedba s drugim neinvazivnim metodama probira.

Prisutnost fetusnih stanica u majčinoj krvi tijekom trudnoće veoma je dobro poznata. Volumen fetusne krvi mijenja se tijekom gestacije, dok opća načela tog procesa ostaju nerazjašnjena. Većina istraživača smatra da je udio fetusnih stanica u majčinoj krvi 1 prema 1 milijun u  $1\text{cm}^3$  s velikim standardnim devijacijama i varijacijama utemeljenim na gestacijskoj dobi. U fetusnoj krvi najzastupljenija je eritroidna linija, koja je i primaran kandidat pri izolaciji fetusnih stanica. Fetusna je krv uglavnom sastavljena od nukleiranih eritroblasta i drugih ranijih stadija eritroidnih stanica, te se mogu razlikovati od većine majčinih stanica po veličini, konfiguraciji jezgre, hemoglobinskom tipu i površinskim biljezima. Potpuno odvajanje na osnovi morfoloških svojstava nije moguće jer odrasli također imaju nalik na fetusne eritroidne stanice u malom postotku.

Iako eritroidne stanice imaju niz prednosti, trofoblast može ponuditi jedinstvene biljege na površini stanice. Prisutnost trofoblastnih stanica u majčinoj cirkulaciji može se uglavnom objasniti kao rezultat invazivnog procesa za

vrijeme placentacije. Zbog njihova potencijala prema invazivnosti, većina tih stanica će biti mitotski inaktivirana u majčinu optoku. Multinukleirane i enukleirane trofoblastne stanice nisu prikladne za genetsku dijagnozu, te preostaju mononuklearne stanice citotrofoblasta. Međutim, trofoblastni mozaicizam koji nije vezan za fetus potencijalno je ograničenje u korištenju toga tipa stanica.

Danas se koristi više tehnika za izolaciju određenoga staničnog tipa. Protočna citometrija odvaja stanice na osnovi diferencijalnog obilježavanja stanične površine, te radi flourescencijsku analizu pojedine stanice. Kod tehnike magnetskih mikrosfera stanična površina stanice obilježena je željeznim česticama konjugiranim s protutijelom koje odgovaraju na vanjsko magnetsko polje. Tehnika imobiliziranih čvrstih nosača koristi kolone s reaktivnim skupinama na koje se hvata određen tip stanica. Diferencijalni gradijenti jesu kontinuirani gradijenti specifične gustoće za stanice različite gustoće.

Brz razvoj tehnika molekularne biologije omogućio je i razvoj te metode. Dijagnoza kromosomske aneuploidije zahtijeva upotrebu PCR I FISH (*flourescence in situ hybridization*) sa specifičnim DNK-probama za određene kromosome.

Najranija mogućnost postavljanja prenatalne dijagnoze jest u preimplantacijskom razdoblju. Dosadašnji mali broj preliminarnih studija napravljen je na jajnim stanicama i embrijima dobivenim iz postupaka izvantjelesne oplođnje kod žena s visokim rizikom za rađanje bolesnog potomstva. Najveći broj genetskih pogrešaka ne uzrokuje ozbiljnija oštećenja vijabilnosti embrija jer učinak monogenetskog defekta nije dovoljno jak da spriječi rani razvoj ploda. Međutim, kromosomski poremećaji, koji su veoma česti kod humanih embrija, teško su spojivi s pravilnim ravnim razvojem ploda i u velikom broju slučajeva završavaju ranim spontanim pobačajima. Buduće potencijalno uvođenje preimplantacijske dijagnostike u rutinsku praksu značajno bi smanjilo i broj patoloških trudnoća i prekid takvih trudnoća, a također komplikacije koje mogu nastati nakon induciranih pobačaja ploda.

Istodobno se traži neinvazivna metoda prenatalne dijagnostike umjesto sadašnjih invazivnih metoda (amnioncenteza, CVS, kordocenteza) i neinvazivnog biokemijskog probira trudnica pomoću dvohormonskog (double) i tri-hormonskog testa (triple). Posljednjih nekoliko godina počela se razvijati metoda izolacije fetusnih stanica iz majčine krvi, a zatim testiranja na postojanje aneuploidnih stanica. Temelji se na otkriću da već u 6. tjednu trudnoće fetusne stanice ulaze u optok majčine krvi. Osnovni je

problem te metode dosta visoka cijena jedne pretrage i veoma malo stanica ploda u majčinu optoku. Nadajmo se da će u idućih desetak godina tehnologija pojeftiniti te da će se naći jedinstven biljeg koji bi sa 100%-tnom sigurnošću izdvojio sve stanice ploda. U tom bi slučaju ova metoda postala metodom odabira.

U budućnosti najveći će dio monogenskih bolesti biti moguće otkriti i spriječiti. Iznimka će biti nove mutacije jer se neće moći provoditi probir svih plodova na mnoge bolesti. Ali, zasigurno možemo računati da će se razviti bolje, jeftinije i manje agresivne metode za uočavanje fetalnih malformacija. Možemo biti sigurni da će ljudi zasigurno mnogo više razmišljati o etičkim dvojbama, a prvenstveno o svojoj privatnosti, kako saznanje o genetskom statusu nas i naše okoline postaje dostupno cijeloj zajednici.

## LITERATURA

1. Verlinsky, Y., Ginsberg, N., Lifchez, A., Valle, J., Moise, J., Strom, C. M. (1990), Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis, *Hum. Reprod.*, 5(7):826-9.
2. Chamberlain, J. S., Gibbs, R. A., Ranier, J. E., Caskey, C. T. (1990), Multiplex PCR for the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy, u: Innis, M., Gelfand, D. H., Sninsky, J. J., White, T. J. (eds.), *PCR Protocols: A guide to Methods and Applications*, San Diego: Academic Press, 272-81.
3. Hardy, K., Winston, R. M. L., Handyside, A. H. (1991), Nuclear abnormalities and developmental arrest in human pre-implantation embryos in vitro, *Hum. Reprod.*, 6:152.
4. Bond, D. J., Chandley, A. C. (1983), Aneuploidy, *Oxford Monographs on Medical Genetics*, No. 11. Oxford: Oxford University Press.
5. Hardy, K., Martin, K. L., Leese, H. J., Winston, R. M. L., Handyside, A. H. (1990), Human pre-implantation development in vitro is not adversely affected by biopsy at 8-cell stage, *Hum. Reprod.*, 5:708-14.
6. Wilton, L. J., Shaw, J. M., Trounson, A. O. (1989), Successful single cell biopsy and cryopreservation of preimplantation mouse embryos, *Fertility and Sterility*, 51:513-17.
7. Trounson, A., Mohr, L. (1983), Human pregnancies following cryopreservation, thawing and transfer of an 8-cell embryo, *Nature*, 305: 707-9.
8. Handyside, A. H. (1991), Pre-implantation diagnosis by DNA amplification, u: Chapman, M., Grudzinnnskas, G., Chard, T., Maxwell, D. (eds.), *The embryo: Normal and abnormal Development and growth*, London: Springer-Verlag, 81-90.
9. Verp, M. S., Simpson, J. L. (1985), Amniocentesis for cytogenetic studies, u: Filkins, K. J., Russo, J. F. (eds.), *Human prenatal diagnosis*, New York, 13.
10. Brambati, B., Oldrini, A. (1983), Aladerun. Methods of chorionic villi sampling in first trimester fetal diagnosis, u: Albertini, A. P., Rosignani, P. G. (eds.), *Progress in Perinatal Medicine*, Excerpta Medica, Amsterdam.

---

3.

KLONIRANJE

---





---

Krešimir  
PAVELIĆ

# POTENCIJALNA VAŽNOST POSTUPKA PRIJENOSA JEZGARA U KLINIČKOJ MEDICINI

Argument za kloniranje  
stanica ljudi



Termin kloniranje je star i označava procese kojima nastaju genetički istovjetni organizmi. Danas pod klonom smatramo potomstvo dobiveno nespolnim načinom za vrijeme kojeg nema redukcije genetičkoga materijala. Općenito, klonovi su genetički jednaki roditeljima (ili stanicama) iz kojih su nastali. Želi li se načiniti klon životinjskog organizma koji se razmnožava spolno, potrebno je u ispražnjenu (enukleiranu) stanicu (obično jajnu) usaditi jezgru jedinke koju želimo klonirati. Proces razvoja ploda iz takve jajne stanice jednak je normalnim okolnostima u maternici.

Postupak prijenosa jezgre u neoploděnu jajnu stanicu iz koje je prethodno izvađena vlastita jezgra omogućava odgovor na pitanje da li odrasla, diferencirana stanica posjeduje reverzibilne genetičke modifikacije. Pokusima prijenosa jezgara odraslih stanica mlječne žljezde, te embrionalnih stanica ovce u ovčju jajnu stanicu dokazano je da diferencirana stanica posjeduje sposobnost reverzibilne modifikacije genetičkog materijala, koja joj omogućuje da posluži kao osnova za razvoj novog živog bića. Činjenica da se iz genetičkog materijala odrasle, zrele stanice razvila zdrava ovca, potvrdila je do tada nepoznatu pretpostavku da diferencirana stanica sadrži genetički materijal koji se može modificirati kako bi poslužio za konačan razvoj organizma. Iz tih se pokusa može zaključiti da je moguće potaknuti normalan razvoj organizma iz širokog spektra diferenciranih stanica. To znači da odrasla, diferencirana stanica može biti potpuno genetički reprogramirana.

### Problem prijenosa jezgara

---

Unatoč velikom uspjehu koji su znanstvenici postigli prijenosom jezgara s obzirom na spoznaje o reverzibilnoj modifikaciji genetičkog materijala, postoje i neki problemi. U prvom redu nije poznat fenotip stanice davanje jezgre. Primarna kultura iz koje su uzete stanice sadržavala je uglavnom (oko 90%) epitelne stanice dojke, ali i ponešto

ostalih diferenciranih staničnih tipova, uključujući mioepitelne stanice i fibroblaste. Stoga se ne može isključiti mogućnost postojanja male proporcije relativno nediferenciranih matičnih stanica sposobnih da pomažu regeneraciju mlječne žlijezde tijekom trudnoće, iz kojih je teoretski mogao biti kloniran organizam.

Razvoj embrija dobivenog prijenosom jezgara ovisi o održavanju normalne ploidnosti i o kreiranju uvjeta za razvojnu regulaciju ekspresije gena. Ti odgovori ovise o stanju staničnog ciklusa davatelja i primatelja stanica te o njihovu međusobnom djelovanju. Svi rezultati pokusa pokazuju da je uspješnost kloniranja znatno veća ako se jezgra prenese u jajnu stanicu, a ne u neke druge stanice.

Pri postupku prijenosa diploidnih jezgara nužno je spriječiti oštećenja kromosoma i održati normalnu ploidnost. To je moguće jedino tako da se jezgra primatelja odstrani iz citoplazme u metafazi II. Još uvijek, međutim, nije poznato u kojem je dijelu staničnog ciklusa optimalan prijenos jezgara. Dosadašnja iskustva sa stanicama u kulturi sugeriraju da je uspjeh bolji ako se za prijenos jezgara koriste stanice u mirovanju.

Iskustva s pokusima prijenosa jezgara pokazuju da se diferencijacija sisavaca gotovo potpuno ostvaruje postupnim promjenama u ekspresiji gena kao posljedici međudjelovanja jezgre i promijenjiva okoliša citoplazme. U ranijim studijama upotrijebljene su stanice davatelja embrionalnih blastomera, kojima nije bilo inducirano mirovanje. Uspreda faza staničnog ciklusa pokazuje da je razvoj bio bolji ako su stanice davatelja bile u diobi.

## Javno mnjenje

Na negativno javno mnjenje o kloniranju utjecali su velikim dijelom i mediji. Senzacionalističkim pisanjem usmjerili su javnost protiv inače enormnog potencijala koji tehnologija prijenosa jezgara ima za dobrobit čovjeka. Dane su pogrešne smjernice čitateljima i političarima te su kreirane negativne emocionalne reakcije. One se temelje na neprimjerjenim znanstvenim informacijama, često i površno prikazanim. Prednost je dana znanstvenim fikcijama, a ne činjenicama.

Kloniranje bi moglo i te kako pomoći čovječanstvu ako se vodi na pravi način. Sveobuhvatna zabrana kloniranja posredstvom nedovoljno i netočno obaviještene javnosti mogla bi biti neslavna epizoda u povijesti čovjeka.

Vrlo brzo nakon uspješnog kloniranja ovce doneseni su i neki zakoni ili preporuke. Tako je npr. Vijeće Europe potpisalo u Parizu sporazum koji zabranjuje intervenciju

kojom se kreira ljudsko biće identično živom ili mrtvom drugom ljudskom biću.

Britanska Savjetodavna komisija za humanu genetiku te Odbor za humanu fertilizaciju i embriologiju sugeriraju da se dopusti upotrijebiti tehnike prijenosa jezgara (kloniranje) kako bi se uzgojilo tkivo. Embriji mlađi od 14 dana mogu se koristiti za strogo određene svrhe: poticanje napretka u liječenju sterilnosti, povećanje sveukupnog znanja o kongenitalnim bolestima, razvoj metoda za prepoznavanje i otkrivanje genetičkih abnormalnosti.

Američki senat zabranio je pokuse kloniranja stanica čovjeka i istraživanja koja se temelje na tehnologiji prijenosa jezgara somatskih stanica. Nikad prije nije Kongres izglasavao bilo kakve zabrane nijednog znanstvenog i medicinskog istraživanja.

### Problemi, dobrobiti, pitanja i dvojbe

---

Priroda često klonira. Neke jednostavne niže životinje (hidra) mitotskim diobama stvaraju na svojem tijelu pupove od kojih se razvija nova životinja – kopija roditeljske jedinke. I mnoge se biljke, prirodno, razmnožavaju nespolno (jagoda, krumpir, hren, obalna sekvoja). Time nastaju potomci jednakim roditelju. Od 67 poroda čak u jednom se rađaju jednojajčani blizanci. Teško ćete i jednog blizanca navesti na pomisao da je kopija svojeg brata. Blizanci se bave raznim poslovima, zanimanjima, obolijevaju od raznih bolesti, žive različito dugo, imaju različita iskustva u braku, različite poroke – alkohol, droga, različito su prihvaćeni u društvu.

Da li je postupkom dobivanja ovce Dolly doista nastala genetički identična jedinka? Ne baš potpuno. Dolly ipak nije identičan klon. Zašto? Dio našeg genetičkog materijala dolazi iz mitohondrija smještenih u citoplazmi stanice, pa tako i u citoplazmi jajne stanice. Mitohondriji su male energetske tvornice stanice. Po čemu su važni? Osim po stvaranju energije, za stanicu su važni u procesu stareњa jer je ono udruženo sa stecenim mutacijama mitohondrijske DNA. U slučaju Dolly u jajnu je stanicu prenesena samo jezgrina DNA. Mitohondrijska je DNA ostala od jajne stanice. Iz svega rečenog proizlazi da su blizanci čovjeka genetički bliži od klonova dobivenih procesom prijenosa jezgre jer imaju identičnu i mitohondrijsku DNA.

Ipak postoje brojni problemi u vezi s kloniranjem. Ovca Dolly napravljena je iz stanica odrasle ovce, čija je DNA već nakupila mutacije tijekom života. Stoga još uviјek ne znamo što će se s tom ovcom dogoditi tijekom života. Otvoreno je, dakle, pitanje reprogramiranja odr-

slih stanica. Današnje je kloniranje utemeljeno na velikom broju pokušaja i pogrešaka. Naravno, znanost je tu da takve probleme riješi. Sve dok se ne riješe temeljni problemi prijenosa jezgara u svrhu kloniranja stanica i tkiva, a možda u budućnosti i organa, ne bi se smjelo umanjivati ili krivo predstavljati značenje te tehnologije.

Nije isključeno da i citoplazma jajne stanice ima nekakva udjela u uspješnosti kloniranja. Pitanje uloge citoplazme jajne stanice u razvoju sisavaca moglo bi biti vrlo važno. Vjerojatno su u citoplazmi prisutni čimbenici koji "pale" gene razvoja. Stoga je važno proučiti kako i zašto se ti geni aktiviraju. Dat će to nužne informacije o razvoju čovjeka i o genetičkim bolestima.

Koiji je klinički aspekt i značenje kloniranja? Istraživanja prijenosa jezgre u jajnu stanicu mogla bi imati enormnu kliničku važnost. Moglo bi to biti prvenstveno dobar model za istraživanje diferencijacije somatskih (tjesenskih) stanica. Ako bismo mogli utjecati na diferencijaciju, koja je preduvjet za stvaranje specijaliziranih stanica i tkiva, mogli bismo generirati uzgoj mnogih tkiva od goleme važnosti u transplantaciji. Što to konkretno znači? Mogla bi se uzbogati koža, krve stanice, živčana tkiva, kost, hrskavica itd. Tako bi se mogle liječiti ozljede, kao i bolesti u kojima dolazi do ispada funkcije organa: Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, oduzetost udova, leukemije itd. Drugim riječima embrionalne matične stanice mogile bi se uzbogati za rast i produkciju organa i tkiva koji će nadomjestiti oštećene. Koža za opečene, živčane stanice za one čiji je mozak oštećen, stanice moždine kralježnice za paraplegičare i kvadriplegičare, pluća, srce, jetra, bubrezi, kost, masno tkivo itd.

Kloniranje bi moglo imati važnu primjenu i u humanoj reprodukciji, pogotovo u sterilnih osoba. Može se vjerovati da će se u budućnosti producirati stanice muškaraca koje bi se mogle koristiti za oplodnju. Čak ako bi se morala primijeniti tehnika potpunog kloniranja, uloga majke u čiju bi se jajnu stanicu ubacila jezgra oca, ne bi se mogla minorizirati. Naime, majka pridonosi formiranju novog bića putem svojih mitohondrijskih gena, utjecaja maternice, prehranom, njegom itd.

Kako bi kloniranje konkretno pomoglo "proizvodnji" organa i tkiva? Proučavanje diferencijacije matičnih stanica može pružiti važnu informaciju o mehanizmima starenja i obolijevanja. Matične stanice dobivene spomenutom tehnologijom predstavljale bi bogat izvor materijala za transplantaciju ako bi se određeni gen ili skupina gena u tim pluripotentnim stanicama mogao aktivirati, čime bi se stanice mogle navesti na specijalizaciju. Ta mogućnost nije

samo teoretska jer se specijalizirane stanice, kao što su stanice endotela krvnih žila, srčanog i skeletnog mišića, stanice preteče krvotvornog tkiva, živčane stanice, mogu dobiti uzgajanjem embrionalnih matičnih stanica. Ne moram niti spominjati koliko bi to revolucioniralo liječenje.

Dobrobiti od kloniranja ima još: propagiranje transgeničnih životinja u znanstvene svrhe, propagiranje i spašavanje rijetkih životinjskih vrsta itd. Tehnike prijenosa jezgara nude mogućnosti istraživanja mogućeg postojanja i utjecaja epigenetičkih promjena, kao što su "imprinting" i skraćivanje telomera, za koje je poznato da se javljaju u tjesnim stanicama tijekom razvoja i starenja.

Naravno, složena je i teška etička prosudba o tome kako i kada primijeniti novu tehnologiju. Ona se, međutim, može donijeti samo kad ćemo imati puno znanje o problemu i kad će sve znanstvene činjenice biti poznate. Za edukaciju ljudi i pravo obavještavanje odgovorni su isključivo znanstvenici.

Dakle, uspjeh kloniranja ne smijemo gledati kroz prizmu moralnog strašenja nego ga treba smatrati iznimnim znanstvenim izazovom. Nedavna Clintonova reakcija primjer je loše i histerične prosudbe. U društvu koje je znanstveno nepismeno, na istraživačima je obaveza da objasne važnost laboratorijskih rezultata za dobrobit čovječanstva. Praktički svatko tko može napraviti intracitoplazmatsku injekciju spermija, može klonirati. Svaki dobar biološki laboratorij koji ima tehnologiju preimplantacijske genetičke analize i manipulacije stanicama može klonirati. Stoga stanovita bojazan od zloupotrebe postoji i ne treba je minorizirati ili ignorirati. No također ne treba biti slijep za goleme mogućnosti koje nam pruža tehnologija prijenosa jezgara.

1. Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhil, J., Kind, A. J., Campbell, K. H. S. (1997), Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells, *Nature*, 385:810-813.
2. Stewart, C. (1997), An under way of making lambs, *Nature*, 385: 769-770.
3. Jelaska, S. (1998), Kloniranje i etika, *Encydopaedia moderna*, 18:187-191.
4. Delić, V. (1997), Vrijeme kloniranja, *Priroda*, 12-16.
5. Genetic Eucores: The ethyics of human cloning.  
[www.pnaf.umd.edu/ipp/FallReport/cloning.htm](http://www.pnaf.umd.edu/ipp/FallReport/cloning.htm)
6. The benefits of human cloning. [www.humancloning.org](http://www.humancloning.org)
7. Winston, R. (1997), The promise of cloning for human medicine. *Br. Med. J.*, 31:914-913.

## LITERATURA



---

Davor  
SOLTER

KLONIRANJE I MATIČNE  
STANICE ZAMETAKA.  
NOVO RAZDOBLJE  
LJUDSKE BIOLOGIJE I  
MEDICINE



## Uvod

---

Nedavni tehnološki napredak u sekvenciranju cijelog genoma, kloniranje sisavaca korištenjem odraslih stanica drevetelja jezgri, te utvrđivanje ljudskih matičnih (*engl. stem*) stanica zametaka, stigao je tako naglo, da je bitno pretekao naše biološko razumijevanje i shvaćanje njegovih etičkih, socioloških i moralnih dilema. Vrlo je bitno pokušati staloženo utvrditi što te tehnologije nude a što ne nude, što je potrebno poduzeti kako bismo ih koristili mudro i svrhovito, kao i to na čemu smo i kamo bismo točno htjeli ići. Iz mnogih nedavno objavljenih članaka i knjiga o tim temama očito je da dominiraju jednostrani ekonomski, znanstveni ili etički stavovi, i čini se da je izgubljen iz vida jedan uravnoteženiji pristup. U tekstu koji slijedi pokušat ću ocrtati ono što zasigurno znamo, ono što iz toga znanja možemo razložno zaključiti i izvesti, i istaknuti ono što ne znamo i što bez daljnog istraživanja nećemo moći znati. Znanje o genomima (cijelu sekvencu ljudskoga genoma doznaćemo vjerojatno za nekoliko godina) osnovni je preduvjet bilo kakvom racionalnom pristupu i pregledu naših budućih ciljeva. Trebat ćemo spoznati funkciju gena i ulogu koju oni, pojedinačno ili u raznim kombinacijama, imaju u stvaranju brojnih ljudskih bolesti. Pri određivanju strategija prevencije ili odbacivanja greški u našoj genetskoj tvorbi, trebat ćemo razviti i utvrditi razne pristupe i metode koje u ovome trenutku jedva možemo predviđati. Vrlo je vjerojatno da će barem neke takve strategije uključivati kloniranje i tehnologije matičnih stanica zametaka, stoga je nužno jasno razumjeti njihov potencijal i korist.

## Kloniranje: prošlost, sadašnjost, budućnost

---

Kloniranje, odnosno derivacija nekoliko genetski istovjetnih entiteta iz jedne jedinke prati nas kroz cijelu povijest, te je svatko tko je ikada zasadio i iz grančice dobio novu biljku bio uključen u kloniranje. Oduvijek nas je fascinira-

la mogućnost kloniranja životinja, kičmenjaka a potom i ljudi, i premda su se pri tome postavljala bitna znanstvena pitanja, čini se da su oduvijek bile očite i goleme socio-loške implikacije. Ograničit ćemo se na nedavni napredak u kloniranju odraslih sisavaca, a za temeljitu informaciju čitatelja upućujem na detaljnu, nedavno objavljenu knjigu Di Berardina. (1)

Kloniranje sisavaca (i ostalih vrsta) u biti uključuje zamjenu genetskog materijala jajača s genetskim materijalom somatske stanice embrija ili odrasle jedinke. Kada su ranih osamdesetih tehnički aspekti toga postupka shvaćeni, brojne pokušaje kloniranja raznih laboratorijskih i domaćih životinja korištenjem stanica embrija kao davatelja jezgre, pratio je različit i prilično skroman uspjeh. U to je vrijeme bilo logično pretpostaviti: što je davatelj jezgre u razvoju bliži jajetu, to će uspjeh transfera jezgre biti veći. Ta pretpostavka, izvedena na temelju eksperimenta s transferom jezgre na žabama, ukazivala je također i na zaključak da će kloniranje iz odraslih stanica, premda je kloniranje iz stanica zametaka moguće, biti bitno teže ako ne i nemoguće. Takav je način mišljenja prevladavao do 1996. kada je izvješće o kloniranoj ovci stvorenoj iz utvrđene stanične linije, (2) po prvi puta ukazalo na mogućnost kloniranja iz odrasle stanice, (3) a ta je mogućnost i realizirana godinu dana potom, kada je rođena ovca Dolly. (4) Rijetko je u povijesti jedno znanstveno izvješće potaknulo takvu javnu pažnju i tolike sporove. Implikacija, da je postojanje ovce Dolly tek uvod u kloniranje ljudi, proizvela je pravu poplavu knjiga, članaka i mnenja. Kakvo je stanje danas, dvije godine kasnije, u vezi s kloniranjem odraslih sisavaca? Koliko je meni poznato, Dolly je do sada jedina ovca klonirana iz odrasle somatske stanice, ali potom je slijedilo kloniranje nekoliko goveda, (5) a nedavno je uspjelo kloniranje i brojnih miševa. (6-8) Možda je klonirano i nekoliko drugih domaćih i laboratorijskih životinja, ali o tomu se pisalo samo u javnome tisku, ali ne i u znanstvenim člancima.

Iz rečenoga je vidljivo da je broj kloniranih sisavaca relativno vrlo mali (riječ je naime isključivo o kloniranju odraslih jezgri stanica, budući da je to, kako ćemo vidjeti, jedina relevantna metoda kloniranja u našoj raspravi), pa se postavlja pitanje što možemo naučiti iz dostupnih podataka. Prvo, iz navedenih brojeva očito je da je kloniranje vrlo neproduktivan postupak. Iz više od 400 manipuliranih zametaka stvorena je samo jedna ovca, (4) iz 250 embrija samo osam krava, (5) a iz 2500 manipuliranih zametaka razvio se samo 31 novorođeni miš. (6) Rezultati postrnatalnoga razvoja još su gori, jer su od osam krava četiri

uginule ubrzo po rođenju, a isto vrijedi i za devet od tridesetjednog miša. Očito je da trenutno ne znamo mnogo o tome što se zbiva u somatskim jezgrama koje su prebačene u jajačce iz kojeg je izvađena jezgra. Jezgra tada mora proći reprogramiranje, tajnoviti molekularni proces o kojem imamo tek nejasno razumijevanje, ali o tome svakako možemo spekulirati. Nakon fertilizacije, genom spermija i jajačca, koji u tome trenutku transkripcijski miruju, vrlo vjerojatno prolaze proces reprogramiranja koji aktivira genom zametka te započinje regularni razvoj. Citoplazma jajačca, krajnji proizvod složene diferencijacije tijekom oogenije, po svojem je makromolekularnom sadržaju vjerojatno izuzetna i jedina sposobna za reprogramiranje. Sada se postavlja pitanje, može li ona reprogramirati bilo kakav drugi genom osim genoma jajeta i spermija? Uspješni eksperimenti s kloniranjem upućuju na zaključak da može, ali niska razina uspješnosti upućuje na zaključak da ona to može činiti vrlo slabo.

Postoje dva osnovna (premda možda i više) načina vizualizacije reprogramiranja somatskih jezgri, a oba su u skladu sa skromnim eksperimentalnim podacima. Prema prvoj, većina pokušaja reprogramiranja ubrzo propada, stoga dolazi do ranog gubitka zametaka s prebačenom jezgrom. To bi značilo da je citoplazma jajačca gotovo potpuno nesposobna za reprogramiranje somatske jezgre. Druga je mogućnost da je reprogramiranje u biti stohastički događaj, te da svaki gen koji treba reprogramirati (uključiti ili isključiti) ima jednak šanse da se reprogramira, odnosno da se ne reprogramira. U tom slučaju, zameci će se, kada je riječ o postotku reprogramiranoga genoma, distribuirati po Gaussovoj krivulji. Bez obzira na to koji je od tih dva scenarija točan, velika većina zametaka propast će zbog nedovoljnog ili nepotpunog reprogramiranja, pa će posljedice toga nedostatka kasnije biti veće ako dođe do razvoja. Kada raspravljamo o ljudskome kloniranju, treba li ga dopustiti ili zabraniti, ti su podaci vrlo značajni. Međutim, neke pogreške u reprogramiranju moći će dovesti do rađanja, ali visoka stopa novorođenčadi koja je umrla ubrzo po začeću (5-6) ili čak nekoliko tjedana kasnije, (9) upućuje na zaključak da se posljedice pogrešnog reprogramiranja mogu vidjeti dugo nakon što je razvoj dovršen. Trenutno ne znamo koliki je razmjer potreban za reprogramiranje, koliko gena on uključuje, ovisi li o vrsti stanice davatelja jezgre, je li moguće procijeniti razmjere reprogramiranja ranih zametaka, itd. To golemo neznanje posve je dovoljno da ovoga trenutka kloniranje ljudi proglašimo medicinski nesigurnim i opasnim postupkom koji bi, dok ne saznamo više, svakako trebalo onemogućiti.

Davor Solter

**Kloniranje i matične stanice  
zametaka. Novo razdoblje  
ljudske biologije i medicine**

Koje su onda koristi što ih dobivamo od primjene tehnologije kloniranja? To uglavnom ovisi o tome tko ili što se klonira (7). Kloniranje laboratorijskih životinja, uglavnom miševa, pružit će nam mnoge važne odgovore na osnovna biološka pitanja, od kojih smo neka upravo spomenuli. Naše razumijevanje molekularne biologije ranog razvoja sisavaca vrlo je ograničeno usporedimo li ga sa znanjem o vrstama ne-sisavaca. Međutim, mi počinjemo identificirati i karakterizirati gene koji pokazuju svoje ekspresije tijekom preimplantacijskog razdoblja sisavaca, stoga ćemo, uz nova znanja, moći postaviti pitanja mogu li se ti geni, i koliko njih, točno izraziti poslije transfera jezgre. Ako skupina gena koju možemo analizirati bude dovoljno velika, moći ćemo predvidjeti koji će zameci s prebačenom jezgrom imati šansu da se normalno razviju.

Neke gene sisavaca s važnom funkcijom tijekom razvoja kontrolira proces koji zovemo "upisivanjem" (engl. *imprinting*). Ukratko, "upisani" geni imaju ekspresije ovisno o tome od kojeg roditelja su naslijedjeni, tako da je jedan alel aktivan a drugi nije. (10-12) Budući da normalnoga razvoja nema bez "upisivanja", neke jezgre somatskih stanica koje se koriste za kloniranje moraju zadržati točni "upis". Međutim, mi ne znamo dolazi li do promašaja u kloniranju zbog gubitka ili netočnog "upisivanja". Ta je mogućnost vjerojatna, jer su brojni neuspješni klonovi pokazivali abnormalni rast fetusa ili placente i jer kontrolu rasta vrši nekoliko "upisanih" gena. Istraživanje statusa i ekspresije "upisanih" gena koji slijede transfer jezgre, bitno će unaprijediti naše razumijevanje "upisivanja" i njegovu ulogu u kloniranju. Slično temeljno pitanje koje treba postaviti u eksperimentima s kloniranjem je inaktivacija X kromosoma. Kada koristimo žensku stanicu kao davaljatelja jezgre, jedan od njezinih X kromosoma trajno je inaktiviran. Budući da su inače u ranome razvoju zametka oba X kromosoma normalno aktivna, postavlja se pitanje hoće li se taj X kromosom inaktivirati nakon transfera? Očev X kromosom se obično ne aktivira u vanzametnim membranama; to je još jedan aspekt "upisivanja". Vrijedi li takvo "upisivanje" i za ženske somatske stanice, i hoće li se očev X kromosom u prebačenoj jezgri obično inaktivirati u vanzametnim membranama? Što smo stariji, i što se naše stanice više dijele, krajevi kromosoma, telomere, postaju sve kraći i kraći, sve dok ne postignu kritičnu dužinu, kada stanica umire. Postoje tvrdnje da je skraćenje telomera temeljni mehanizam starenja i da se dužina telomera obnavlja u zametnoj liniji. Stoga se postavlja pitanje hoće li prijenos jezgara stvoriti obnovljene telomere ili će životinje klonirane iz odraslih stanica započeti s rastom s mnogo

kraćim telomerama, što bi negativno utjecalo na njihovo zdravlje i životni vijek? Nedavna ispitivanja telomera ovce Dolly i nekih drugih ovaca kloniranih iz fetalnih stanica, pokazala su da su njihove telomere znatno kraće od telomera njihovih nekloniranih vršnjakinja. (13) Je li to još jedna opasnost kloniranja? Te su ovce naoko normalne, ali očito je prerano reći hoće li one u budućnosti imati draštične probleme.

Kloniranje domaćih životinja oduvijek se poduzimalo s vrlo praktičnim ciljevima na umu. Brojni pokušaji korištenja domaćih životinja kao bioreaktora započeli su s rađanjem transgeneze. Međutim, ubacivanje DNK u oplođeno jajašce domaće životinje kako bi se dobio poželjni gen ukorporiran u genom domaće životinje, rijetko je donio zadovoljavajuće rezultate. Broj transgeničnih životinja bio je vrlo nizak a ekspresija transgena bila je slaba ili ot-početka, ili je postala slaba nakon nekoliko generacija. Slučajna ili nekontrolirana integracija transgenične DNK češće je rezultirala zatomljivanjem ubačenog gena. Kada bi se DNK mogla ubaciti u stanice kulture, kada bismo mogli izabrati one stanice u kojima se gen pokazao dobrim, i kada bismo koristili jezgre takvih stanica za kloniranje, uspješnost bi se bitno povećala. Neka recentna izvješća ukazuju da je takav pristup moguć (14-16) i vjerojatno ćemo u budućnosti vidjeti mnogo takvih radova koji će donijeti brojne koristi ljudskoj medicini. Premda su se do-sada takvi eksperimenti oslanjali na odabir stanica u kojima je ekspresija transgena obilna, vrlo je vjerojatno da ćemo u budućnosti, korištenjem homologne rekombinacije (vidi niže) moći ubaciti poželjni transgen u prethodno odabranu mjesto na genomu, i da ćemo ga moći smjestiti pod kontrolu pogodnog endogenog promotora, kako bismo dodatno osigurali adekvatnu ekspresiju transgena u odabranom tkivu.

Napokon, što je s kloniranjem ljudi? Trenutno, zbog izloženih razloga, mislim da bi takvi pokušaji bili neodgovorni i da bi bili u sukobu s dobrom medicinskom praksom. Pitanja sigurnosti posve su dovoljna da danas zaustave kloniranje ljudi, stoga nema prave potrebe da u raspravu uvedemo i druga. Međutim, što ako riješimo biološke probleme i omogućimo sigurnost? Naime, mnogi se postupci u reproduktivnoj asistenciji (intracitoplazmatsko ubacivanje sjemena, ubacivanje jajne citoplazme) nisu u potpunosti testirali, njihova sigurnost nije u potpunosti ustavljena, a ipak se koriste u IVF centrima po čitavome svijetu. Takva je situacija vrlo dvojbena, i trebali bismo prvo utvrditi sigurnost tih postupaka prije negoli dođe do neke medicinsko inducirane tragedije umjesto da ih koristimo

kao argument u prilog kloniranja. Ako se na kraju pokaže da je kloniranje sigurno, ili barem ne gore od normalne reprodukcije, ne vidim razloga zašto bismo zabranili kloniranje. Unatoč mnogim suprotnim stavovima, nejasno je naime postavlja li kloniranje posve novi skup moralnih pitanja i dilema. Iz perspektive sve veće reproduktivne slobode, teško je zamisliti valjani argument za zabranu kloniranja. Mi naime ne zabranjujemo reprodukciju ljudima koji se po svim biološkim i sociološkim standardima ne bi trebali reproducirati. Posve je ispravno da to ne činimo, i trajna je sramota što smo to nekoć činili. Zašto bismo onda zabranili nekome da se reproducira uz pomoć kloniranja? Vrlo je vjerojatno da ćemo nastaviti s raspravama. Trenutno kloniranje treba zabraniti jer je opasno, ali jednom kada postane sigurno, možemo se nadati da ćemo imati dovoljno kolektivne mudrosti da odlučimo je li to ispravno. Međutim, jedan posve tehnički aspekt kloniranja, tj. transfer jezgri u oocita s izvađenom jezgrom, bez daljnjega razvoja i rađanja, mogao bi postati bitan dio stanične terapije budućnosti, stoga je važno da taj aspekt ne zamijenimo s kloniranjem koje vodi k rađanju.

### Matične stanice zametaka – prošlost, sadašnjost, budućnost

---

Kako bismo shvatili potencijalne koristi i ograničenja primjene tehnologija embrionalnih matičnih stanica u ljudskoj medicini, makar ukratko moramo razmotriti ono što znamo o embrionalnim matičnim stanicama miševa, budući da je to u biti jedino što znamo o tom fascinantnom predmetu istraživanja.

Mišje embrionalne matične stanice (ESC) dobivene su ranih osamdesetih godina (17-18) iz mišjeg blastocita. Danas ih možemo dobiti iz bilo koje mišje vrste (19) i o njihovoj biologiji znamo podosta. Slična vrsta stanica, nazvana embrionalnim zametnim stanicama (EGC) dobivena je iz primordijalnih zametnih stanic. (20-22) Premda o EGC ne znamo toliko, te su stанице vrlo slične ESC, a uočene razlike ne moraju biti biološki ključne za njihovu funkciju. Dva svojstva ESC pokazala su se izuzetno važnima za njihovo korištenje u biološkim istraživanjima, a jedno od njih, sposobnost sudjelovanja u proizvodnji zametnih stanic u himeričnih životinja, revolucioniralo je proučavanje funkcije gena u sisavaca.

a) **ESC stанице diferenciraju se *in vitro* i *in vivo*.** Ta je sposobnost uvijek fascinirala biologe koji su radili s tim stanicama, ali taj proces i kontrolu njegovih elemenata još uvijek ne razumijemo u potpunosti. Intenzitet istraživanja na tome području posljednjih je godina djelomično opao,

ali kako sada vidimo golemi medicinski potencijal toga područja, interes će se zasigurno povećavati. Posve je očito da se diferencijacija ESC u retorti može usmjeravati u za nas poželjnim pravcima, i da se u kombinaciji s nekom vrstom odabira, razložno čista populacija diferenciranih stanica može izolirati. (23-26)

b) **ESC mogu sudjelovati u razvoju zametne linije himeričnoga miša.** Ubrzo nakon izolacije ESC-a testirana je njihova omnipotencija ubrizgavanjem u normalne blastocite, (27) i pokazalo se da oni mogu sudjelovati u razvoju svih odraslih tkiva. Posebno su značajne funkcionalne zametne stanice. Taj je pronalazak, uz sposobnost manipuliranja ESC *in vitro* pomoći homologne rekombinacije, revolucionirao genetiku miševa. Homologna rekombinacija omogućuje eliminaciju ili mutiranje bilo kojeg poznatog kloniranog gena. Ta se mutacija potom može propagirati pomoći zametne linije dobivene iz ESC, a njezine se fenotipske posljedice mogu analizirati. (28-30) Stoga nas ne mora čuditi da se naše razumijevanje funkcioniranja gena u cijelome organizmu u posljednjih deset godina bitno povećalo. (31) Unatoč našoj sposobnosti da po volji manipuliramo ESC, neposredna medicinska primjena tih stanica tek se predviđa na temelju njihove sposobnosti diferencijacije. Kako ćemo kasnije pokazati, manipulacija genomom ESC-a donijet će nesumnjivo značajnu korist u budućoj medicinskoj terapiji.

Ljudske matične stanične linije sa svojstvima sličnim mišjima nedavno su izolirane iz ljudskih blastocita, (32) ljudske ESC, i iz ljudskih primordijalnih zametnih stanica, (33) ljudske EGC. Ovoga trenutka moguća korist od ljudskih zametnih stanica leži tek u budućnosti. Treba riješiti mnoga složena biološka, medicinska i etička pitanja. Međutim, sada je dobro vrijeme da odredimo moguće primjene, i da raspravimo o tome kakve eksperimente treba izvesti kako bismo te primjene ostvarili. Pretpostavljamo da će ljudske ESC po svojim biološkim svojstvima biti slične mišjima. To nije posve izvjesno, i možda će se pokazati da dosad pronađene stanične linije uopće nisu optimalne. Ali ako su te dvije vrste stanica slične, možemo zamisliti njihovu značajnu korist pri uzgoju stanica i tkiva za transplantaciju. (34-37) Da, možemo ih zamisliti, ali postoje još brojne teškoće koje treba nadići, stoga je od presudne važnosti da se postojeća istraživanja na ljudskim ESC ne zbrane zbog nekih nebitnih razloga prije negoli saznamo jesu li te stanice doista korisne.

ESC miša mogu se diferencirati u mnoge vrste stanica i danas znamo mnogo o faktorima i uvjetima u kulturama koje induciraju diferencijaciju u posebne vrste stanica.

Davor Solter

**Kloniranje i matične stanice  
zametaka. Novo razdoblje  
ljudske biologije i medicine**

Zbog brojnih koristi u zdravstvu, vrlo je vjerojatno da će ova vrsta istraživanja s ESC ljudi privući više pažnje i novca, i da će to ubrzati istraživanja. S razlogom očekujemo da ćemo uskoro utvrditi uvjete za diferencijaciju ESC u jednostavna tkiva, i stvoriti stanice koje proizvode krv, mišićne stanice, neurone, pa čak i razne endokrine stanice. Ali nije jasno hoće li oblikovanje složenih organa ili nečega što zahtijeva preciznu strukturu biti tako lagano. Proizvodnja bubrega i srca iz ESC još je neko vrijeme pred nama (ako će se to ikada realizirati) ali postoje neki ohrabrujući znakovi da se jednostavne strukture mogu oblikovati u kulturi. Korištenjem različitih polimera kao potpornja, i koloniziranjem takvih utora endotelialnim stanicama i stanicama glatkih mišića, istraživači su uspjeli stvoriti funkcionalne arterije *in vitro*, (38-39) a potom su tkiva uspješno implantirana u svinje. Na sličan je način stvoren i funkcionalni mokračni mjehur iz bioraspadnih polimera u obliku mjehura preko kojih su kultivirani glatki mišići i urotelialne stanice. Takvi su mjehuri transplantirani u pse kojima je zamijenjen njihov mjehur, i oni su normalno funkcionalni do 11 mjeseci. (40-41) Možemo zamisliti da će korištenjem interakcija složenih stanica i tkiva i raznih vanstaničnih matrica *in vitro*, rekapituliranjem normalnoga razvoja biti moguće izgraditi složene organe poput bubrega.

Osim transplantacije stanica i tkiva, diferencirane ESC i njihovi produkti vjerojatno će se u budućnosti koristiti za razne oblike genetske terapije. Trenutno, zbog različitih razloga genska terapija za monogenske bolesti ima skromne rezultate. Teško je postići vrlo produktivan i pouzdan sistem prijenosa gena u odrasli organizam. Jednom kada se željena DNK ubrizga u stanice domaćina i kada se integriра u njihov genom, ekspresija takvoga transgena obično je slaba i kratkotrajna. Najvjerojatniji razlog za tako skroman rezultat jest to što većina slučajnih lokacija integracije nije primjerena, pa se integrirani gen ubrzo isključuje. Korištenjem ESC, možemo locirati određeni gen i postaviti ga na primjerno mjesto i time osigurati njegovu pravu ekspresiju. Kada utvrđimo da je gen ispravno integriran i aktiviran, odabrana ESC se potakne na diferencijaciju i diferencirane stanice se injekcijom ubacuju u bolesnika.

Postoji nekoliko problema koje moramo riješiti prije negoli primijenimo čak i najjednostavniju transplantaciju stanica i tkiva. Na temelju našeg iskustva sa stanicama miševa, diferencijacija po utvrđenom pravcu nikada nije potpuna, a osim toga u kulturi je obično prisutno i nekoliko drugih diferenciranih vrsta stanica. Stoga će biti potrebno razviti vitalne biljege za svaku željenu vrstu stanice, tako da možemo odabrati upravo one stanice koje nam

trebaju. Ili pak možemo zamisliti uvođenje odabranog genetskog markera u ESC, tako da tim procesom nastane samo diferencijacija stanica poželjne vrste, a da se pri tome selektivno izdvoje sve ostale. (23) Kada bismo imali nekoliko diferenciranih vrsta stanica u kulturi, to bi predstavljalo problem, ali postojanje nediferenciranih matičnih stanica embrija bilo bi pogubno. Kada se ESC ucijepi u miševe, one uvijek proizvode tumore, razvija se teratokarcinom, stoga će biti bitno eliminirati sve nediferencirane ESC prije negoli započnemo s transplantacijom stanica. Moramo potanko istražiti o kakvom je tumorogeničnom potencijalu ESC-a riječ kod miševa, tj. koliko je stanica potrebno da stvori tumor. Ti eksperimenti neće biti dovoljni, s obzirom da miševi u usporedbi s ljudima kratko žive, stoga miševi nisu idealni model procjene dugoročne opasnosti od terapije temeljene na ESC. Kako bismo se obranili od mogućnosti nemamjnog stvaranja tumora u pokušaju zamjene stanica, možda će prije injekcije biti potrebno ubaciti u sve stanice neku vrstu "suicidalnog" gena, tako da se ona može ubiti njegovim aktiviranjem ako neka ESC izmakne selektivnom postupku.

Sada kada smo predočili bar neke potencijalne koristi i probleme korištenja ESC u ljudskoj medicini, što u blžoj budućnosti treba učiniti kako bismo ESC mogli iskoristiti? Moramo započeti s intenzivnim radom u proučavanju svih aspekata diferencijacije, odrediti sve nužne uvjete u kulturi, identificirati promotivne faktore, diferencijacijske faktore i selekcijske biljege. Glavnina toga posla može se napraviti, i napravit će se, korištenjem mišjih i ljudskih ESC koje su do sada izolirane. Međutim, prava korist od ESC postići će se samo ako se dođe do primjerena stanica u jedinki ili pojedincu koja treba takve stanice. Alternativa tome bila bi da prihvativimo doživotno korištenje imunosupresivnih lijekova, kao što je to danas standardna praksa u transplantaciji organa, ili da pokušamo izolirati veće zbirke različitih ESC tako da većina pacijenata pronađe barem približno, ako već ne i savršeno poklapanje. Premda su moguće, takve alternative nisu poželjne. Danas je jasno da alogena transplantacija ima brojne dugoročne posljedice (42) i da trajno korištenje imunosupresivnih lijekova može dovesti do raka. (43-44) Moguće je stvoriti veće skupove ESC tako da većina histološki kompatibilnih antigena uviјek bude prisutna. Ali, budući da bi barem neke ubaćene stanice vjerojatno sudjelovale u složenim interakcijama u tkivu, takvo nesavršeno poklapanje ne bi bilo dovoljno dobro. Jedno je prihvatići nešto zato što nema bolje alternativu; ali u slučaju ESC-a takav pristup doista nije nužan. Vrlo ćemo vjerojatno uspjeti stvoriti autologne ESC nizo-

Davor Solter

**Kloniranje i matične stanice  
zametaka. Novo razdoblje  
ljudske biologije i medicine**

ve za svakog pacijenta kome će trebati. Trenutno postoje tri, a možda i više načina da se to postigne. Prvi način, koji će najvjerojatnije uspjeti, jest da uzmemo jezgru somatske stanice izabranog pojedinca ili jedinke, da je ubacimo u denukleizirani ljudski oocit, te da dopustimo da se takav embryo kao što smo opisali razvije do stupnja blastocita i stvori ESC liniju. (32) Premda tu postoje neki tehnički problemi, oni će se najvjerojatnije svesti na najmanju mjeru, stoga će glavna prepreka takvome pristupu biti etičke prirode. Ovaj je postupak, naime, istovjetan prvim stupnjevima kloniranja, a blastocit koji time razvijamo i naposljetku uništavamo kako bismo dobili primjerene stanice, potencijalno je ljudsko biće. Naglasak je na "potencijalno", jer bi u slučaju da ga implantiramo u maternicu, stvarna vjerojatnost da do njegova razvoja i rađanja dođe, s obzirom na stupanj uspješnosti kloniranja, bila vrlo mala. "Vrlo mala" vjerojatnost međutim nije isto što i "nemoguće", stoga takav pristup u zemljama u kojima je uništanje zametaka zabranjeno, neće biti moguć. Netko bi mogao tvrditi, baš kao što se to tvrdi u slučaju pobačaja zbog zdravstvenih razloga, da zdravstvene koristi za odraslog pojedinca čine nužnim uništenje takvih zametaka. Međutim, takav zametak bi se stvorio da bude uništen, i bez obzira na koristi, neki pojedinci i društva takav bi postupak mogli smatrati neprihvatljivim.

Kakve su onda alternative? Možda bismo u tom slučaju mogli koristiti ne-ljudske (mišje, kravlje, ovčje) oocite kao primatelje jezgre, i o jednom je takvom navodnom pokušaju izvijestio popularni tisak. (45) Nije posve jasno koliko je taj postupak bio uspješan. Naše ograničeno iskustvo s transferom jezgri među različitim prirodnim vrstama do sada je bilo prilično razočaravajuće. (46) Nadalje, čak i kada bi taj postupak bio uspješan, ne bi bilo jasno kakva je priroda tako stvorenog blastocita, pa bi netko mogao tvrditi kako je ponovno riječ o ljudskome zametku, te bi za nj vrijedili gorespomenuti problemi. Treća, najmanje sporna mogućnost, ali istodobno i mogućnost koja prema našem sadašnjem stupnju znanja ima najmanje šanse za uspjeh, jest korištenje citoplazme već postojeće ljudske ESC kao primatelja jezgre, u nadi da će on uspjeti reprogramirati jezgru somatske stanice. Postoje neki dokazi, prilično stari, jer donedavno nitko nije bio posebno zainteresiran za takve eksperimente, da u takvim somatsko staničnim hibridima može doći do djelomičnog genetskog reprogramiranja. (47) Zbog potrebe za autolognim ESC linijama i zbog etičkih i pravnih problema s izravnim i najočitijim pristupima, vrlo je vjerojatno da će se u budućnosti posao na toj trećoj alternativi intenzivirati.

Ljudske zametne matične stanice izolirane su tek nedavno i nitko u stvari ne zna hoće li one biti onoliko korisne koliko bismo mi to željeli. Ali i sam njihov pronalažak potaknuo je još jednu poplavu besmislenih napisa u tisku, a većinu takvih napisa pisali su pojedinci koji o biologiji toga sistema nemaju pojma, ili pak pojedinci koji se nisu potrudili da se informiraju i da o tome temeljito razmisle. U tim sporovima iznesene su brojne tvrdnje o tome jesu li ESC identične zamecima (nisu!), i retorička pitanja bismo li trebali dopustiti rad na njima, pa čak i to bismo li trebali dopustiti njihovu izolaciju. Čini se da sve zemlje iznose vlastite kratkovidne i brzoplete prijedloge i odluke. Ohrabrujuća je činjenica da je Nacionalna bioetička savjetnička komisija Predsjednika Sjedinjenih Država napokon shvatila kako je absurdno s jedne strane dopustiti da se sredstva troše na istraživanja postojećih ESC, a s druge strane zabraniti trošenje sredstava za izolaciju novih ESC. Svi zainteresirani za moralna i etička pitanja u vezi s korištenjem ljudskih ESC mogu pronaći brojna mnenja za i protiv takvih istraživanja u bilo kojem tijekom izdanju časopisa *Science* i *Nature*, i u ostalom popularnom tisku. (48-54)

Budući da primjena i daljnji razvoj tehnologije ljudske ES potiče toliko sporova, postoje li dodatne alternative koje bismo mogli koristiti? Čini se da naša tijela sadrže velik broj različitih matičnih stanica, mnogo više negoli smo mislili dosada. Sada znamo da se glavnina našeg epitelnog tkiva stalno obnavlja i da su matične stanice temelj takvoga procesa. Skorašnji rezultati pokazuju, da uz to tkivo, postoje i brojne druge multipotencijalne populacije matičnih stanica koje bi se mogle iskoristiti za staničnu transplantaciju i transplantaciju tkiva. (55) Matične stanice živca izolirane su iz fetalnog perifernog živca. Kada se transplantiraju u odraslu jedinku, one stvaraju neurone i ganglije. (56-57) Ako bi se takve stanice mogle izolirati i iz perifernih živaca odrasle jedinke, lako bismo mogli zamisliti njihovu primjenu u terapiji raznih degenerativnih poremećaja živčanog sustava.

Živčane matične stanice dobivene su i iz odraslih ependimalnih stanica i te se stanice također mogu diferencirati u neurone i astrocite. (58) Zanimljivo je spomenuti da živčane matične stanice nisu sposobne samo nastaniti središnji živčani sustav, već mogu stvarati i stanice za proizvodnju krvi i nastaniti koštanu srž. (59, 57) Ti rezultati upućuju na zaključak da neke matične stanice imaju vrlo širok potencijal diferencijacije, te da nisu ograničene na tkiva i organe iz kojih su izolirane. Dodatni primjeri takvih polivalentnih matičnih stanica su odrasle ljudske me-

Davor Solter

**Kloniranje i matične stanice  
zametaka. Novo razdoblje  
ljudske biologije i medicine**

zenhimalne matične stanice koje se mogu diferencirati u stanice masnog tkiva, hrskavice i kosti (60) ili pak matične stanice koštane srži koje stvaraju jetrene ovalne stanice koje mogu nastaniti jetru nakon toksične ozljede. (61) Iz navedenih primjera vidljivo je da se brojne potrebe za transplantacijom stanica i tkiva mogu zadovoljiti pomoću matičnih stanica što postoje u svakoj odrasloj jedinkи, te da bi istraživanja u tome pravcu trebalo pojačati.

Zašto bismo se onda trebali brinuti za matične stanice ljudskih zametaka, ako su one tako sporne i ako o njihovoj upotrebi tako malo znamo? Prvo zbog toga što se može dogoditi da neke vrste matičnih stanica tipičnih za pojedine organe ne uspijemo izolirati, već samo stvoriti iz matičnih stanica zametka. Netko bi primjerice mogao reći da proizvodnja ESC-a za izabranog pojedinca zadovoljava sve njegove buduće potrebe, te da stoga ne moramo nastaviti izolirati različite matične stanice s ograničenom sposobnošću. Drugo, i još mnogo važnije: ne smijemo razmišljati samo o kratkoročnoj i neposrednoj upotrebi ljudskih ESC u transplantaciji stanica i tkiva, već moramo razmišljati o potencijalnim budućim primjenama. Trenutno možemo zamisliti nekoliko primjena ove tehnologije, od kojih su neke relativno jednostavne i izravne, dok za neke trebamo bitno detaljnije informacije. Kao što smo već opisali, ESC se mogu koristiti i nakon *in vitro* diferencijacije i izbora stanica i tkiva za transplantaciju. Iste stanice možemo naime koristiti i kao sredstva genske terapije, i postoje brojne razine na kojima bi se to moglo učiniti. Najlogičniju, i usuđujemo se reći "najprirodniju" upotrebu možemo ilustrirati sljedećim primjerom. Različite poremećaje hemoglobina, poput sindroma srpastе stanice ili talasemije, stvaraju različite mutacije koje djeluju na strukturu ili sintezu  $\alpha$ - i  $\beta$ -globulina. Kada bismo pomoću bilo koje gore spomenute metode dobili ES stanice pojedinca s poremećajem, to bi nam omogućilo da pomoću homologne rekombinacije zamijenimo poremećeni gen. Ekspresiju novostvorenog gena mogli bismo procijeniti *in vitro*, izabrati klon ES stanice, diferencirati ga u matičnu stanicu za proizvodnju krvi, i iskoristiti za obnovu pacijentove koštane srži. To bi onda bio potpun i trajan lijek za genetski poremećaj.

Možemo zamisliti i dodatnu, premda rijetku situaciju, u kojoj su oba roditelja homozigotna za određen genetski poremećaj. Danas za njih ne postoji mogućnost da dobiju vlastito, genetski normalno potomstvo. Ali u budućnosti možemo zamisliti da takav par *in vitro* oplodnjom stvori nekoliko blastocita. Uslijedilo bi izdvajanje ESC i korekcija genetskog poremećaja. Čim bismo izdvojili klon ESC-a

normalnoga genotipa, jezgre iz tih ESC-a mogli bismo ubaciti u jajašce s izvađenom jezgrom i implantirati dobitni zametak. Na taj bi način mutirani zametak u biti bio kloniran, mutacija bi se korigirala, i takav bi par mogao dobiti normalno dijete. Većina takvih primjena očito leži u budućnosti. Neke će možda biti složene ili čak nemoguće, ali ne postoji neki očit biološki razlog zbog čega takav postupak ne bismo mogli izvesti. Ali treba imati na umu: ako je zamjena DNK korištenjem ESC tehnologije moguća za korekciju mutacija, onda je također moguća i zamjena zbog navodnih genetskih "poboljšanja". Danas, duh genetskih "poboljšanja" oživljavaju kritičari takvoga istraživanja. Premda mi još ne znamo koje gene bismo trebali dodati kako bismo popravili naše genetsko nasljeđe, to ne znači da to nikada nećemo znati. To moramo imati na umu, i nadati se, da će mudrost i etičnost držati korak s napretkom naših tehničkih sposobnosti i biološke spoznaje.

### Zaključci

---

Kloniranje sisavaca pomoću odraslih stanica davatelja jezgri, i utvrđivanje ljudskih matičnih stanica zametaka, dvije su tehnologije s revolucionarnim potencijalom za ljudsku medicinu i reprodukciju. Obje su tehnologije uhvaćene u zamku brojnih bitnih i nebitnih moralnih, etičkih i pravnih sporova, prije negoli se njihov potencijal doista mogao procijeniti. U tim raspravama često se zaboravlja da mi u stvari ne znamo hoće li se pokazati da su sve ili neke navodne koristi doista izvedive i moguće. Pokušaji da se *a priori* zabrani korištenje tih tehnologija, lišilo bi nas najbitnijih bioloških spoznaja i potencijalno korisnih terapeutskih sredstava. Kloniranje ljudi trenutno bi zbog sigurnosti trebalo onemogućiti, i još je potrebno mnogo istraživanja kako bismo utvrdili koji parametri određuju rezultat reprogramiranja jezgre i kloniranja. Biologija ljudskih matičnih stanica zametka još je u povojima, i premda su izvršeni brojni eksperimenti s matičnim stanicama zametaka miševa, tehnike koje imaju praktične primjene u ljudskoj medicini, moraju se napisljektu utvrditi na ljudskim stanicama. Trenutno raspolažemo s jasnim uputama o transplantaciji tkiva i organa, a rad na ljudskim matičnim stanicama zametaka lako se može kontrolirati već postojećim regulativama. Svaka zemlja, a napisljektu i svaka osoba, morat će za sebe odlučiti što osjeća i misli o moralnim aspektima korištenja tih tehnologija, ali izravni zahtjevi da se one zabrane prije negoli ih u potpunosti razumijemo bili bi kratkovidni i potencijalno štetni. Ako net-

Davor Solter  
**Kloniranje i matične stanice  
zametaka. Novo razdoblje  
ljudske biologije i medicine**

ko od nas traži da se odrekнемo nečega, čini se logičnim da prvo točno znamo čega se odričemo.

*S engleskog izvornika preveo Darko Polšek*

## LITERATURA

1. Di Berardino, M. A. (1997), *Genomic potential of differentiated cells*, New York, Columbia University Press.
2. Campbell, K. H. S., McWhir, J., Ritchie, W. A., Wilmut, I. (1996), Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line, *Nature*, 380:64-6.
3. Solter, D. (1996), Lambing by nuclear transfer, *Nature*, 380:24-5.
4. Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J., Campbell, K. H. S. (1997) Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells, *Nature*, 385:810-3.
5. Kato, Y., Tani, T., Sotomaru, Y., Kurokawa, K., Kato, J., Doguchi, H. et al. (1998), Eight calves cloned from somatic cells of a single adult, *Science*, 282:2095-8.
6. Wakayama, T., Perry, A. C. F., Zuccotti, M., Johnson, K. R., Yanagimachi, R. (1998), Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei, *Nature*, 394:369-74.
7. Solter, D. (1998), Dolly is a clone - and no longer alone, *Nature*, 394:315-6.
8. Wakayama, T., Yanagimachi, R. (1999), Cloning of male mice from adult tail-tip cells, *Nat. Genet.*, 22:127-8.
9. Renard, J.-P., Chastant, S., Chesnè, P., Richard, C., Marchal, J., Cordonnier, N. et al. (1999), Lymphoid hypoplasia and somatic cloning, *Lancet*, 353:1489-91.
10. Solter, D. (1988), Differential imprinting and expression of maternal and paternal genomes, *Ann. Rev. Genet.*, 22:127-46.
11. Bartolomei, M. S., Tilghman, S. M. (1997) Genomic imprinting in mammals, *Ann Rev Genet.*, 31:493-525.
12. Surani, M. A. (1998), Imprinting and the initiation of gene silencing in the germ line, *Cell*, 93:309-12.
13. Shiels, P. G., Kind, A. J., Campbell, K. H. S., Waddington, D., Wilmut, I., Colman, A. et al. (1999), Analysis of telomere lengths in cloned sheep, *Nature*, 399:316-7.
14. Schnieke, A. E., Kind, A. J., Ritchie, W. A., Mycock, K., Scott, A. R., Ritchie, M. et al. (1997), Human factor IX transgenic sheep produced by transfer of nuclei from transfected fetal fibroblasts, *Science*, 278:2130-3.
15. Cibelli, J. B., Stice, S. L., Golueke, P. J., Kane, J. J., Jerry, J., Blackwell, C. et al. (1998), Cloned transgenic calves produced from nonquiescent fetal fibroblasts, *Science*, 280:1256-8.
16. Anderson, G. B., Seidel, G. E. (1998), Cloning for profit, *Science*, 280:1400-1.
17. Evans, M. J., Kaufman, M. H. (1981), Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos, *Nature*, 292:154-6.
18. Martin, G. R. (1981), Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:7634-8.

19. Brook, F. A., Gardner, R. L. (1997), The origin and efficient derivation of embryonic stem cells in the mouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:5709-12.
20. Matsui, Y., Zsebo, K., Hogan, B. L. M. (1992), Derivation of pluripotential embryonic stem cells from murine primordial germ cells in culture, *Cell*, 70:841-7.
21. Resnick, J. L., Bixler, L. S., Cheng, L., Donovan, P. J. (1992), Long-term proliferation of mouse primordial germ cells in culture, *Nature*, 359:550-1.
22. Rossant, J. (1993), Immortal germ cells?, *Curr. Biol.*, 3:47-9.
23. Li, M., Pevny, L., Lovell-Badge, R., Smith, A. (1998), Generation of purified neural precursors from embryonic stem cells by lineage selection, *Curr. Biol.*, 8:971-4.
24. Palacios, R., Golunski, E., Samardis, J. (1995), In vitro generation of hematopoietic stem cells from an embryonic stem cell line, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:7530-4.
25. Nakano, T., Kodama, H., Honjo, T. (1994), Generation of lymphohematopoietic cells from embryonic stem cells in culture, *Science*, 265:1098-101.
26. Chen, U., Kosco, M., Staerz, U. (1992), Establishment and characterization of lymphoid and myeloid mixed-cell populations from mouse late embryoid bodies, "embryonic-stem-cell fetuses", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:2541-5.
27. Bradley, A., Evans, M., Kaufman, M. H., Robertson, E. (1984), Formation of germ-line chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines, *Nature*, 309:255-6.
28. Thomas, K. R., Capecchi, M. R. (1987), Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells, *Cell*, 51:503-12.
29. Doetschman, T., Gregg, R. G., Maeda, N., Hooper, M. L., Melton, D. W., Thompson, S. et al. (1987), Targetted correction of a mutant HPRT gene in mouse embryonic stem cells, *Nature*, 330:576-8.
30. Capecchi, M. R. (1989), Altering the genome by homologous recombination, *Science*, 244:1288-92.
31. Muller, U. (1999), Ten years of gene targeting: targeted mouse mutants, from vector design to phenotype analysis, *Mech. Dev.*, 82:3-21.
32. Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S. et al. (1998), Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science*, 282:1145-7.
33. Shambrott, M. J., Axelman, J., Wang, S., Bugg, E. M., Littlefield, J. W., Donovan, P. J. et al. (1998), Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:13726-31.
34. Gearhart, J. (1998), New potential for human embryonic stem cells, *Science*, 282:1061-2.
35. Rossant, J., Nagy, A. (1999), In search of the tabula rasa of human cells, *Nat. Biotechnol.*, 17:23-4.
36. Smith, A. (1998), Cell therapy: In search of pluripotency, *Curr. Biol.*, 8:R802-4.
37. Solter, D., Gearhart, J. (1999), Putting stem cells to work, *Science*, 283:1468-70.
38. Ferber, D. (1999), Lab-grown organs begin to take shape, *Science*, 284:422-5.
39. Niklason, L. E., Gao, J., Abbott, W. M., Hirschi, K. K., Houser, S., Marini, R. et al. (1999), Functional arteries grown in vitro, *Science*, 284:489-93.

40. Hubbell, J. A. (1999), A new-for-old urinary bladder, *Nature*, 398: 198-9.
41. Oberpenning, F., Meng, J., Yoo, J. J., Atala, A. (1999), De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering, *Nat. Biotechnol.*, 17:149-55.
42. Leiper, A. D. (1999), What is in store after stem-cell transplantation?, *Lancet*, 353:1544-5.
43. Hojo, M., Morimoto, T., Maluccio, M., Asano, T., Morimoto, K., Lagman, M. et al. (1999), Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism, *Nature*, 397:530-4.
44. Nabel, G. J. (1999), A transformed view of cyclosporine, *Nature*, 397:471-2.
45. Marshall, E. (1998), Claim of human-cow embryo greeted with skepticism, *Science*, 282:1390-1.
46. Solter, D., Aronson, J., Gilbert, S. F., McGrath, J. (1985), Nuclear transfer in mouse embryos: activation of the embryonic genome, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, L:45-50.
47. Lipsich, L. A., Kates, J. R., Lucas, J. J. (1979), Expression of a liver-specific function by mouse fibroblast nuclei transplanted into rat hepatoma cytoplasts, *Nature*, 281:74-6.
48. Lanza, R. P., Arrow, K. J., Axelrod, J., Baltimore, D., Benacerraf, B., Bloch, K. E. et al. (1999), Science over politics, *Science*, 283:1849-50.
49. Wolpert, L. (1999), Is science dangerous?, *Nature*, 398:281-2.
50. Abbott, A. (1999), Don't try to change embryo research law, *Nature*, 398:275.
51. Gordon, J. W. (1999), Genetic enhancement in humans, *Science*, 283:2023-4.
52. Wadman, M. (1999), NIH stem-cell guidelines face stormy ride, *Nature*, 398:551.
53. Marshall, E. (1999), NIH plans ethics review of proposals, *Science*, 284:413-5.
54. Wadman, M. (1999), Ethicists urge funding for extraction of embryo cells, *Nature*, 399:292.
55. Vogel, G. (1999), Harnessing the power of stem cells, *Science*, 283: 1432-4.
56. Morrison, S. J., White, P. M., Zock, C., Anderson, D. J. (1999), Prospective identification, isolation by flow cytometry, and *in vivo* self-renewal of multipotent mammalian neural crest stem cells, *Cell*, 96:737-49.
57. Sikorski, R., Peters, R. (1999), Some nerve!, *Science*, 284:453.
58. Johansson, C. B., Momma, S., Clarke, D. L., Risling, M., Lendahl, U., Frisen, J. (1999) Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system, *Cell*, 96:25-34.
59. Bjornson, C. R. R., Rietze, R. L., Reynolds, B. A., Magli, M. C., Vescovi, A. L. (1999), Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells *in vivo*, *Science*, 283:534-7.
60. Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D. et al. (1999), Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells, *Science*, 284:143-7.
61. Petersen, B. E., Bowen, W. C., Patrene, K. D., Mars, W. M., Sullivan, A. K., Murase, N. et al. (1999), Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells, *Science*, 284:1168-70.

---

# 4.

## DIJAGNOSTIKA — GENETSKIH — POREMEĆAJA —





---

Marijeta  
KRALJ

VRSTE  
GENSKOG  
LIJEĆENJA



Kad je krajem 19. stoljeća arhitekt Daniel H. Burnham projektirao prve moderne nebodere, njegovi kolege bili su vrlo sumnjičavi u te čudne visoke zgrade što paraju oblake. No, on im je pokušao reći da je ponekad potrebno preskočiti tradicionalne prepreke i učiniti nešto što se dotad smatralo nemogućim – to su značajke revolucije. Također smo u medicini svjedoci revolucionarnih promjena prošlih nekoliko stoljeća. Spomenimo samo neke: otkriće mikroskopa, primjena anestezije, cijepljenje, antibiotici i transplatacija. Medicina je pred vratima još jednog epohalnog pomaka. Naime, dolazi vrijeme kad će se geni moći isporučivati organizmu rutinski, sa svrhom liječenja nasljednih i stečenih bolesti, tj. dolazi vrijeme genskog liječenja. (1)

### Što je gensko liječenje?

---

Gensko liječenje jest genetička modifikacija stanica bolesnika sa svrhom prevladavanja ili izbjegavanja bolesti. Ta vrlo široka definicija obuhvaća razne pristupe, a uključuje unos kloniranih gena ljudi, dijelova gena, oligonukleotida i raznih umjetnih gena (npr. "antisense" gena). U najvećem broju slučajeva promijenjena je bolesna stanica, no nekada su ciljne stanice upravo zdrave stanice, poglavito stanice imunološkog sustava što predstavlja vrstu cijepljenja. Na taj se način, umjesto tradicionalne terapije lijekovima, koja zapravo samo uklanja simptome bolesti, pokušava popraviti osnovni problem mijenjajući genetičku pogrešku u nekim od stanica bolesnika. Naime, na temelju stečena znanja o načinu funkcioniranja gena te otkrićem novih gena i njihove uloge u nastanku mnogih nasljednih bolesti zaključilo se da bi bolest trebalo napasti upravo na njezinu izvoru, tj. nadomještanjem poremećenoga gena zdravim. (1,2)

Istraživanja genskog liječenja vrlo su brzo otpočela na bolestima kao što su cistična fibroza, mišićna distrofija, sindrom deficit-a adenozindeaminaze, obiteljska hiperkole-

sterolemija i slično. Međutim, gensko se liječenje ipak znatno češće i intenzivnije primjenjuje u liječenju oboljelih od zločudnih tumora.

Zbog vrlo različite molekularne osnove bolesti, neke strategije genskog liječenja prikladnije su za jednu vrstu bolesti, a neke za drugu.

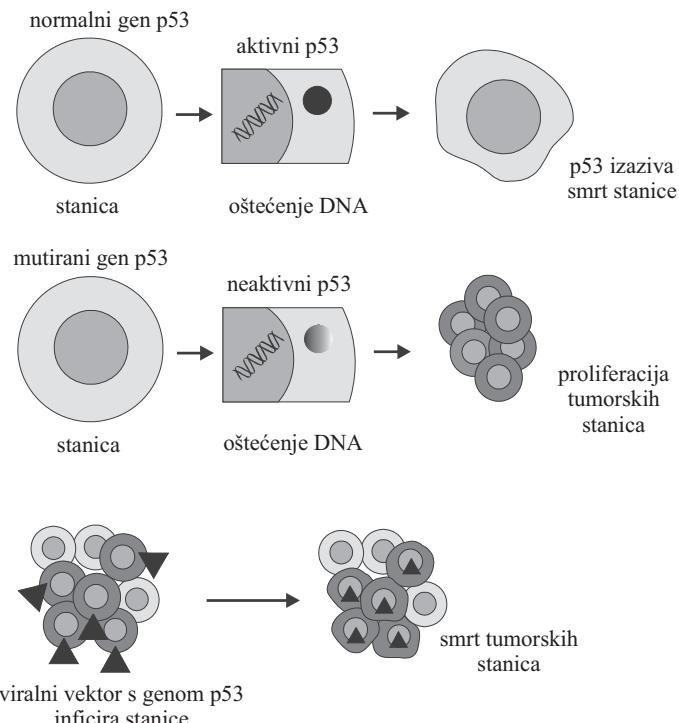
Osnovne vrste bolesti koje se mogu liječiti genskim liječenjem jesu:

**1. Infektivne i autoimune bolesti** (malaria, AIDS, reumatoидni artritis i druge). U liječenju tih bolesti, ciljaju se i uklanjuju inficirane stanice, odnosno autoreaktivne T-stanice.

**2. Monogenske (nasljedne) bolesti** (sindrom deficita adenozin deaminaze – SCID, od engl. *Severe Combined Immunodeficiency*, obiteljska hiperkolesterolemija, hemofilija, cistična fibroza, talasemija). Zbog različitih molekularnih osnova tih bolesti, različiti su i pristupi liječenju, ali osnovno je to da se zamijeni izgubljeni ili mutirani gen, tj. njegova funkcija. (3)

**3. Maligne bolesti (tumori).** U liječenju tumora primjenjuju se tri osnovne strategije: (a) *modifikacija imunološkog sustava*, bilo pojačavanjem imunološkog odgovora na tumore, bilo pojačavanjem imunogeničnosti tumora;

**Slika 1.**  
Gensko liječenje tumora uvođenjem funkcionalnog tumor-supresorskoga gena p53, pomoću adenoviralnog vektora



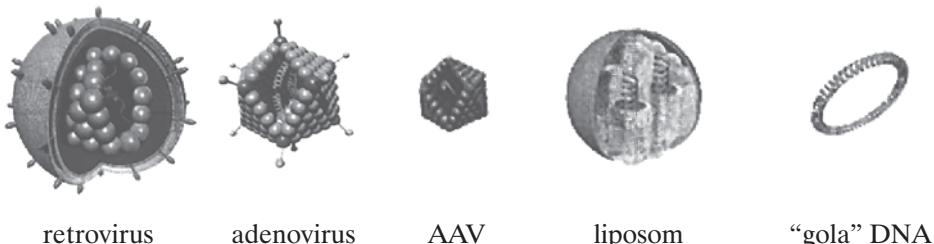
(b) *korektivne metode* – uvođenje divljeg tipa (zdravoga) gena, kočenje ekspresije onkogena; (c) *citotoksične metode* – uništenje tumora umetanjem toksičnoga gena te poticanje samoubojstva stanice.<sup>1</sup>

### Kako se funkcionalni geni unose u stanice pacijenta?

Da bi se funkcionalni gen mogao unijeti u stanicu, potrebno je posjedovati posebne prijenosnike ili vektore. Vektori su posebno konstruirane molekule DNA, a mogu biti viralnog ili neviralnog porijekla.

Viralni vektori su genetički promijenjeni virusi, te takvi ne štete organizmu, ali su vrlo učinkoviti za unošenje genetičkoga materijala. Danas se upotrebljava više od 25 vrsta virusnih vektora, ali se najčešće koriste i spominju retrovirusi, adenovirusi, adeno-združeni (AAV, od eng. *Adeno Associated Virus*) i herpes simplex virusi. Neviralni vektori, kao što su liposomi i “gola” DNA, znatno su manje efi-kasni od viralnih, ali predstavljaju manji rizik za organizam.

Slika 2.  
Različite vrste prijenosnika ili vektora



retrovirus

adenovirus

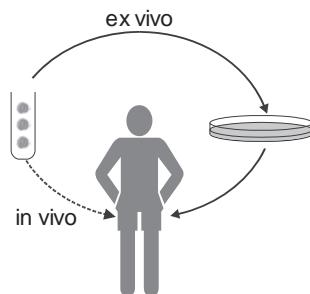
AAV

liposom

“gola” DNA

Nakon što se željeni gen ubaci u neki od vektora, može ga se u organizam unijeti na dva osnovna načina: *in vivo* – to je idealan način unosa jer se gen izravno unosi u stanice i tkiva gdje će se ispoljavati, te *ex vivo* – jednostavniji i češće primjenjivan način, pri čemu se stanice izvade iz bolesnika, uzgoje u *in vitro* uvjetima, u njima se ispravi pogreška na jedan od mogućih načina te se takve vrate u bolesnika. (6,7)

Slika 3.  
*In vivo* i *ex vivo* način unosa funkcionalnoga gena u stanice organizma.



## Klinička istraživanja genskog liječenja

---

Prvo uspješno provedeno gensko liječenje počelo je 14. rujna 1990. na četverogodišnjoj pacijentici Ashanti DeSilva, koja je patila od teške imunodeficiencije (SCID); ta bolest nastaje kao posljedica defekta u genu za adenozin deaminazu (ADA). Tijekom liječenja djevojčici su izvađene bijele krvne stanice imunološkog sustava, u njih su ubaćene normalne kopije mutiranoga gena i tako izmijenjene vraćene su u organizam. Iako se taj postupak stalno ponavlja, kvaliteta života pacijentice bitno je poboljšana. Naime, više ne mora živjeti u karanteni kao prije liječenja jer je bila podložna i najblažoj infekciji, i živi manje-više normalno. (1,3)

Međutim, unatoč tom i sličnim slučajevima, gensko je liječenje još uvijek potpuno novo i izrazito eksperimentalno. Broj kliničkih ispitivanja je mali (ukupno oko 2000 osoba podvrgnuto je takvu liječenju) i ni jedna osoba do sada nije *izliječena* – poboljšati stanje se može, no učinci su privremeni i moraju se ponavljati u određenim vremenskim intervalima. (1)

## Problemi genskog liječenja

---

Postavlja se pitanje što je uzrok slaboj učinkovitosti genskoga liječenja? Postoje tri osnovne skupine problema koje susrećemo pri istraživanju i primjeni genskoga liječenja. Kao prvo to su *metodološki*, odnosno problemi izvođenja liječenja. Da bi gensko liječenje moglo biti učinkovitije provedeno, potrebno je iznimno dobro poznavati gene i njihovu regulaciju. Naravno, gensko je liječenje mnogo lakše provoditi u slučajevima kad su geni jednostavno regulirani. Rješenju će bitno pridonijeti uspješna realizacija tzv. projekta genoma čovjeka, koji ima zadaću otkriti cjelokupnoga genoma čovjeka.

Od metodoloških je problema svakako najveći i najteži problem isporučitelja (prijenosnika ili vektora), tj. pronalaženje vektora koji će učinkovito unijeti željeni gen na željeno mjesto, a da pritom ne predstavlja sam za sebe stnovit rizik. Zbog toga znanstvenici ulažu velike napore upravo u otkrivanje što boljeg i pogodnijeg vektora. (7) Tako primjerice retrovirusni vektori ugrađuju željeni gen u genom stanice, što je svakako dobro jer omogućava stalnu ekspresiju toga gena. No, ta je ugradnja nasumična i kao takva može izazvati inaktivaciju ili pretjeranu aktivaciju nekoga drugoga gena, poglavito onkogena. Različito od toga, adenovirusni se vektori ne ugrađuju, znači ne predstavljaju takav rizik, no s vremenom se željeni geni gube iz sta-

nice. Osim toga, adenovirusi izazivaju jaku imunološku reakciju, što je opet problem za sebe. To su samo neki od mnogih problema vezanih za primjenu vektora.

Sljedeći metodološki problem genskog liječenja jest kako što preciznije usmjeriti gen na željeno mjesto u organizmu i kako spriječiti imunološki odgovor na strani protein.

Problemi su također *financiranje* istraživanja i provedba genskoga liječenja. Sljedećih nekoliko godina klinička ispitivanja bit će skupa i moći će se provoditi samo u velikim medicinskim centrima.

Jedan od nezaobilaznih problema svakako je i *etički problem*. Naime, kad imamo tehničke mogućnosti da osiguramo gen koji će spriječiti smrtonosnu bolest, također možemo osigurati gen s manje plemenitom funkcijom. No ovdje moramo razlikovati gensko liječenje somatskih (tjelesnih) stanica od genskoga liječenja spolnih stanica. Gensko liječenje somatskih stanica uglavnom ne izaziva etičke probleme. Naime, posljedice toga liječenja ograničene su samo na bolesnika koji se pristao tako liječiti, kao što je slučaj i kod npr. presađivanja organa. Riječ je obično o za život opasnoj bolesti za koju alternativa nije konvencionalna terapija te bi, iako tehnologija još nije dovoljno razvijena, bilo gotovo neetički odbiti takav način liječenja. Mnogo veći problem jest problem genskoga liječenja spolnih stanica jer mijenjanjem genetskog materijala spolnih stanica automatski mijenjamo i genetski materijal potomaka koji će ga naslijediti. To znači poništiti pravo tih osoba da sami izaberu hoće li ili neće prihvati takvu genetičku promjenu. Osim toga, genetička modifikacija u ovom slučaju ne odnosi se samo na modifikaciju određenih stanica, nego apsolutno na modifikaciju svih stanica organizma te su moguće štetne posljedice (navedene prije) mnogo izraženije. Iako bi se genskim liječenjem spolnih stanica mogla izbjegći neka vrlo teška bolest i omogućilo bi se rađanje osobe sposobne za normalan život, što bi svakako bilo pozitivna namjera, moguća je pogreška u tehnologiji ili, što je možda još gore, u prosudbi i tada to liječenje predstavlja potencijalnu Pandorinu kutiju. (8)

Ipak, zaključimo na kraju da se zamjećuje stalni napredak u tehnologiji genskoga liječenja. Istraživači su, poučeni iskustvom iz prošlosti, oprezniji ali i optimistični. Neki od glavnih problema genskoga liječenja postupno se i kvalitetno rješavaju. Kad se usavrši tehnologija kao i molekularna dijagnostika nasljednih bolesti i raka, gensko će liječenje biti jedino i pravo rješenje. Ono predstavlja veoma primamljiv pristup liječenju oboljelih i samo je pitanje vremena kad će postati realnost.

## BILJEŠKA

<sup>1</sup> U Zavodu za nuklearnu medicinu Instituta "Ruđer Bošković" primjenjuju se dva pristupa genskom liječenju raka: citotoksični – poticanje samoubojstva stanice te korektivni – uvođenje funkcionalnog tumor-supresorskog gena *p53*, ili inhibitora staničnog ciklusa, gena *p21*. (4,5)

## LITERATURA

1. Friedmann, T. (1997), Overcoming the obstacles to gene therapy, *Sci. Am.*, 276:86-90.
2. Anderson, W. F. (1992), Human gene therapy, *Science*, 256:808-813.
3. Culver, K. W., Berger, M., Miller, A. D., Anderson, W. F., Blaese, R. M. (1992), Lymphocyte gene therapy for adenosine deaminase deficiency, *Ped. Res.*, 31:149A.
4. Roth, J. A., Cristano, R. J. (1997), Gene therapy for cancer: what have we done and where are we going?, *J. Natl. Cancer. Inst.*, 89:21-39.
5. Culver, K. W., Blaese, R. M. (1994), Gene therapy for cancer, *Trends. Genet.*, 10:174-178.
6. Prince, H. M. (1998), Gene transfer: A review of methods and applications, *Pathology*, 30:335-347.
7. Morgan, J. R., Anderson, W. F. (1993), Human gene therapy, *An. Rev. Biochem.*, 62:191-217.
8. Cancer Net from the National Cancer Institute.  
<http://oncologlink.upenn.edu/>

---

Koraljka  
HUSNIJAK

GENETIČKA  
DIJAGNOSTIKA IZ  
JEDNE STANICE:  
STVARNOST ILI FIKCIJA?



Preimplantacijska genetska dijagnostika (PGD, od eng. *pre-implantation genetic diagnosis*) jedna je od metoda prenatalne dijagnostike. Za razliku od analize korionskih resica i amniocenteze, koje se provode u prvom, odnosno u drugom tromjesečju trudnoće, PGD se provodi prije implantacije embrija u maternicu, najčešće na razini zigote (oplođene jajne stanice), a nakon oplodnje *in vitro*, kako bi se odredio genetski status embrija čiji roditelji imaju poznatu genetsku bolest.

Analiza se najčešće radi na jednoj ili dvije stanice, blastomere, dobivene biopsijom iz osamstaničnog embrija. Pri genetskoj analizi nužno je voditi računa o tome radi li se o autosomno dominantnim, recesivnim ili o bolestima vezanim za kromosom X.

U slučaju autosomno recesivnih bolesti, kad su oba roditelja heterozigoti (Aa) za proučavani gen, vjerovatnost da embrio bude zdrav iznosi 75%.

Ako se radi o autosomno dominantnim bolestima, kada je jedan roditelj heterozigot (Aa) a drugi recesivni homozigot (aa) za proučavani gen, vjerovatnost da će embrio biti zdrav iznosi 50%.

Danas također postoji oko 300 nasljednih poremećaja vezanih za kromosom X, od kojih su samo neki molekularno karakterizirani. Ako je majka prenositelj spolno vezanog recesivnog gena (Xx), ženski embriji nisu bolesni, dok muški imaju vjerovatnost 50% da budu bolesni, ovisno o tome koji će od kromosoma X, "bolesni" ili "zdravi", dobiti od majke.

Analiza blastomera bitno povećava vjerovatnost odabira zdravog embrija, ali to nije 100% zbog moguće pogreške u analizi.

Nakon genetske analize embriji koji nose barem jedan (reesivne bolesti) ili oba (dominantne bolesti) zdrava gena implantiraju se u maternicu, dok je u slučaju spolno vezanih nasljednih poremećaja dovoljno odrediti spol embrija.

Preimplantacijska genetska dijagnostika danas je alternativa prenatalnoj dijagnostici i terapeutskom pobačaju pacijenata s X-vezanim, monogenetskim bolestima te aneuploidijama. U klinici je prvi put primijenjena 1989. godine u slučaju bolesti vezane za kromosom X. (1)

Do 1996. godine rođeno je 40 zdrave djece iz 83 kliničke trudnoće, dok je do 1998. PGD primjenjen na više od 700 parova s rizikom rađanja djece s monogenskim ili kromosomskim poremećajima; rođeno je više od 100 zdrave djece.

Međunarodna radna grupa za preimplantacijsku genetiku (*International Working Group on Preimplantation Genetics*) osnovana je 1990. godine u Chicagu na Prvom međunarodnom simpoziju o preimplantacijskoj genetici (*The First International Symposium on Preimplantation Genetics*) i prati napredak u preimplantacijskoj genetici. (2)

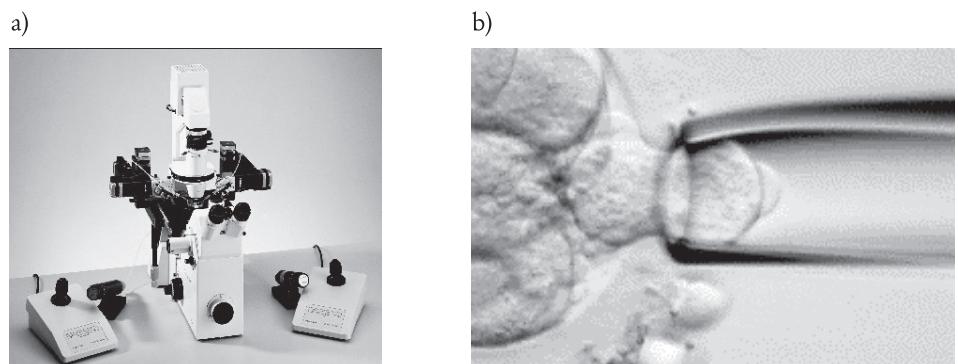
Sam postupak počinje nakon dobivanja oocita metodom hormonski izazvane superovulacije te oplodnje konvencionalnom metodom umjetne oplodnje (IVF, od eng. *in vitro fertilization*) ili injektiranjem spermija u citoplazmu jajne stanice (ICSI, od eng. *intracytoplasmic sperm injection*). Do oplodnje dolazi nakon 16 do 18 sati. Oocite s dva pronukleusa dalje se kultiviraju u uvjetima *in vitro* do stadija od šest do deset stanica (do tri dana nakon oplodnje). Nakon toga provodi se biopsija blastomera i njihova analiza. Tijekom analize embriji se i dalje čuvaju u kulturi i nakon pozitivnog ishoda analize implantiraju se u maternicu. U slučaju većeg broja zdravih embrija dio ih se može zamrznuti za kasniju upotrebu, dok se embriji koji nose oštećen gen uklanjaju ili koriste u istraživačke svrhe.

Za uzimanje 1-2 stanice iz embrija koristi se sustav za mikromanipulaciju. Sastoji se od invertnog mikroskopa, sustava za držanje embrija (zaobljene mikrokapilare koje se mogu vrlo fino pomicati u prostoru i kojima se može pridržavati embrij) te sustava za bušenje otvora u *zoni pellucidi* i vađenje pojedinih blastomera. *Zonu pellucidu* moguće je probušiti pomoću posebne, tzv. tirodne otopine, a zatim se kroz tu malu rupicu precizno izvadi 1 do 2 stanice a da se pritom ne ošteti ostatak embrija. Danas se za PGD većinom uzimaju blastomere iz stadija od 6 do 10 stanica. Tada su pojedinačne blastomere još uvijek totipotentne, tj. biopsija jedne ili dvije blastomere ne utječe na daljnji razvoj embrija. Glavni nedostatak biopsije u stadiju 6 do 10 stanica mali je broj stanica dostupan za analizu. Veći broj stanica dobio bi se dužim kultiviranjem embrija u uvjetima *in vitro*. No embrije je do takva stadija puno teže uzbunjati u uvjetima *in vitro*.

**Slika 1.**

Sustav za mikromanipulaciju "Eppendorf" Zavoda za molekularnu medicinu Instituta "Ruder Bošković" (a) i biopsija pojedinačnih blastomera iz osamstaničnog embrija korištenjem mikromanipulatora (b)

Koraljka Husnjak  
**Genetička dijagnostika iz jedne stanice: stvarnost ili fikcija**



### Molekularno-genetičke metode analize pojedinačnih stanica dobivenih biopsijom osamstaničnog embrija

Fluorescentna hibridizacija *in situ* (3) (FISH, od eng. *fluorescence in situ hybridization*) citogenetska je analiza kromosoma oocita i embrija korištenjem fluorescentno obilježenih sondi za pojedine kromosome. Koristi se za određivanje spola kod bolesti vezanih za kromosom X te pri određivanju aneuploidnosti (naročito starijih žena). Ograničenje metode jest da se pomoću nje ne mogu odrediti male promjene unutar gena (npr. točkaste mutacije, delekcije i slično). Mogućnost detekcije pet kromosoma na jednoj interfaznoj jezgri omogućila je korištenje te metode u pretraživanju najčešćih trisomija (kromosomi 13, 18, 21, X i Y). Do 1996. godine opisano je oko 200 testiranja, od kojih je 33 rezultiralo trudnoćom, a 7 rođenjem zdrave djece.

Danas se FISH većinom koristi za određivanje spola pomoću sondi za oba spolna kromosoma.

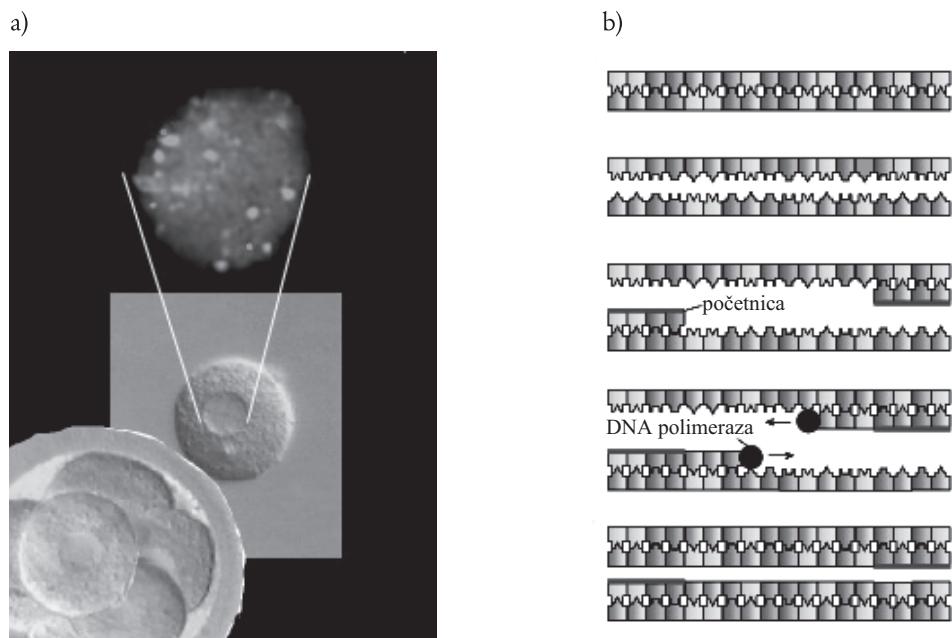
Lančana reakcija polimeraze (4) (PCR, od eng. *polymerase chain reaction*) jednostavnija je metoda brzog umnožavanja odsječaka DNA u uvjetima *in vitro*. Tom metodom moguće je selektivno umnožiti željeni odsječak DNA koji inače ne bismo mogli analizirati zbog kompleksnosti samoga genoma stanice. U reakciji se koriste kratki odsječci jednolančane DNA (oligonukleotidi, početnice, eng. *primer*) komplementarni rubnim dijelovima slijeda DNA koji se želi umnožiti, četiri deoksiribonukleotida te termo-stabilna DNA-polimeraza (npr. enzim *Taq* polimeraza). U velikom broju ciklusa sintetizira se velik broj kopija željelog odsječka DNA, koji se onda može dalje analizirati.

Danas se u molekularnoj medicini većinom koristi reakcija PCR na DNA izoliranoj iz većeg broja stanica (obično je DNA izolirana iz 150.000 stanica, odnosno 300.000 kopija gena).

Budući da jedna diploidna stanica sadrži samo dvije kopije određenoga gena, pri analizi samo jedne stanice ključna je točnost određivanja genotipa, odnosno učinkovitost umnožavanja odsječaka DNA u reakciji PCR. Nai-me, kod velikog broja stanica različita učinkovitost umnožavanja pojedinih molekula DNA ne utječe bitno na rezultat reakcije, dok je kod reakcije PCR na jednoj stanici nužno umnožiti obje molekule DNA do granice detekcije, što je bitno kod heterozigota za određeni gen.

Prilikom preimplantacijske genetske dijagnostike nužno je voditi računa o ograničenjima reakcije PCR na jednoj stanici te o mogućnostima zagađenja stranom DNA.

Slika 2.  
Shematski prikaz metoda fluorescentne hibridizacije *in situ* (a) i lančane reakcije polimeraze (b)



Iz dana u dan je više bolesti za koje se radi ili je u pripremi preimplantacijska genetska dijagnostika, npr. cistična fibroza, Tay-Sachsova bolest, hemofilija A i B, retinitis pigmentosa, srpska anemija, talasemija, Alportova bolest, deficijencija  $\alpha$ -1-antitripsina, sindrom fragilnog X-kromosoma, Duchennova mišićna distrofija, Lesch-Nyhanov sindrom, miotonična distrofija, Marfanov sindrom, Huntingtonova bolest, bolesti vezane za kromosom X te mnoge druge.

Preimplantacijska genetska dijagnostika jest alternativa prekidu trudnoće nakon prenatalne dijagnostike za parove s povećanim rizikom dobivanja djece s genetskim poremećajima. Takav način dijagnostike genetskih bolesti smanjio bi psihološku traumu uzrokovana prekidom trudnoće nakon analize korionskih resica ili nakon amniocenteze, a analiza polarnih tijela (koja se stvaraju za vrijeme mejoze), odnosno oocita prije oplođenje, mogla bi biti etički prihvatljivija nekim parovima jer isključuje manipulaciju embrijem.

Budući da je PGD kao metoda u samom začetku, nužno je svaku dijagnozu potvrditi prenatalno i nakon rođenja, a zbog same prirode postupka svakom paru potrebno je također omogućiti opsežno genetsko savjetovanje.

Mnogo su složenija etička pitanja odabira embrija kod bolesti koje se javljaju poslije u životu i koje nisu odmah opasne za život, no te se bolesti danas ne dijagnosticiraju preimplantacijski u klinici.

## LITERATURA

1. Handyside, A. H., Kontogianni, E. H., Hardy, K., Winston, R. M. L. (1990), Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification, *Nature*, 344:768-770.
2. Verlinsky, Y., Kuliev, A. (1991), *Preimplantation genetics*, New York, Plenum Press.
3. Griffin, D. K., Handyside, A. H., Harper, J. C., Wilton, L. J., Atkinson, G., Soussis, I., Wells, D., Kontogianni, E., Tarin, J., Geber, S. et al. (1994), Clinical experience with preimplantation diagnosis of sex by dual fluorescent in situ hybridization, *J. Assist. Reprod. Genet.*, 11: 132-143.
4. Saiki, R., Scharf, S., Faloona, F., Mullis, K., Horn, G., Erlich, H., Arnheim, N. (1985), Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia, *Science*, 230:1350-1354.



---

Goranka  
TANACKOVIĆ

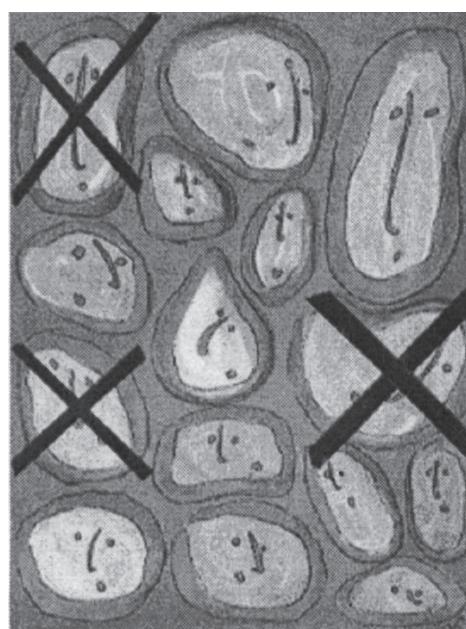
MOLEKULSKA  
GENETIKA U  
OTKRIVANJU  
NASLJEDNIH  
BOLESTI



Za vrijeme nacističke vladavine u Njemačkoj je tiskan novi srednjoškolski udžbenik za matematiku. Kao jedan od zadataka postavljen je i sljedeći:

*U jedom području Trećeg Reicha nalazi se 4.400 mentalno oboljelih osoba o kojima se skrbi država; 4.500 osoba koje primaju potporu države; 1.600 oboljelih osoba u lokalnim bolnicama; 200 osoba oboljelih od epilepsije u specijaliziranim ustanovama i 1.500 osoba u prihvatilištima. Za te institucije država plaća najmanje 10 milijuna RM na godinu.*

1. Koliko prosječno košta državu svaka tako zbrinuta osoba?
2. Na temelju prvog odgovora, izračunajte koliko državu košta ako:
  - a) 868 pacijenata ostane dulje od 10 godina?
  - b) 260 pacijenata ostane dulje od 20 godina?
  - c) 112 pacijenata ostane dulje od 2 godine? (1)



Slika 1.  
Slika iz udžbenika za matematiku (nacistička Njemačka)

Ova dobro osmišljena ekomska poruka zapravo je preuzeta iz spisa članova Nazi Physicain League:

*It must be made clear to anyone suffering from an incurable disease that the useless dissipation of costly medications drawn from the public store can not be justified. Parents who have seen the difficult life of a crippled or feeble-minded child must be convinced that, though they may have a moral obligation to care for the unfortunate creature, the broader public should not be obligated... To assume the enormous costs that long-term institutionalization might entail.* (1)

Tu koncepciju vlada Trećeg Reicha ozakonila je 1933. godine kao "Zakon o sprečavanju rađanja osoba s nasljednim oboljenjima". Prema tom zakonu osobe koje su prenositelji nasljednih bolesti moraju se prisilno sterilizirati.

U povijesti nisu rijetki primjeri poput ovog iz doba nacističke Njemačke, a i danas nisu ništa manje zastupljeni slučajevi diskriminacije obitelji i osoba oboljelih od neke nasljedne bolesti. Mnoga osiguravajuća društva, posebice u Sjedinjenim Američkim Državama i Velikoj Britaniji, odbijaju sklopiti ugovore o životnom osiguranju s osobama oboljelim od neke teške nasljedne bolesti ili ako se zna da je osoba prenositelj takve bolesti. (2)

Za diskriminaciju takvih osoba mnogi su skloni optuživati humanu genetiku i genetičare, najčešće zbog nepoznavanja stvarnog stanja i problematike kojom se bave.

Jesu li doista genetičari uzrok poteškoćama oboljelih od nasljednih bolesti? Nije li izvor takvih problema zapravo u nedovoljno reguliranim pravnim odnosima? Dobra upućenost u osnovne spoznaje i postulate humane genetike i genetike uopće mogla bi pridonijeti boljem razumijevanju problema.

## Što je nasljedna bolest?

---

Nasljedna je bolest posljedica trajnih promjena gena ili kromosoma, koje se prenose s naraštaja na naraštaj neke obitelji. Ovisno o tome da li je promijenjeni gen na tjesnom ili spolnom kromosomu, bolest ili ne ovisi o spolu ili je vezana za određeni spol (najčešće se spolno vezane nasljedne bolesti prenose s majke na sina). Promijenjeni gen može biti "jači" od "divljeg" tipa gena i tada govorimo o *dominantnoj nasljednoj bolesti*, koja se najčešće javlja u svakom naraštaju. Ako je promijenjeni gen "slabiji" od "divljeg" tipa gena radi se o *recesivnoj nasljednoj bolesti* i ona se najčešće ne uočava u svakom naraštaju. Bolest može izazvati promjena u samo jednom genu i tada govorimo o *monogenskim nasljednim bolestima*. Neke su bolesti posljedi-

ca usporedne promjene u više različitih gena pa ih nazivamo *poligenским bolestima*.

Najčešće monogenske nasljedne bolesti jesu: mišićna distrofija (Duchenne-Beckerova distrofija), cistična fibroza (mukoviscidoza), srpsasta anemija, hemofilija, fenilketonurijska, talasemija, sindrom fragilnog X, miotonična distrofija (Stainertova distrofija), Huntingtonova bolest, spinocerebelarne ataksije i dr. (3) Neke su od tih bolesti dominantne dok su druge recessivne. Za svaku od njih poznat je gen čija promjena uzrokuje bolest.

### **Uloga molekulske genetike u otkrivanju nasljednih bolesti**

---

Molekulska genetika ima nezamjenjivu ulogu u dijagnostiranju nasljednih bolesti, ali je također sve važnija u njihovu sprečavanju i liječenju, što se prvenstveno odnosi na monogenske nasljedne bolesti.

Kako bi uloga molekulske genetike u otkrivanju tih bolesti bila razumljivija, dopustite mi da samo ukratko napišem koje su osnovne molekulske-genetičke metode u dijagnosticiranju nasljednih bolesti.

Molekulsku dijagnostiku tih bolesti danas omogućavaju sljedeće metode: lančana reakcija polimerazom ili PCR (od engl. *Polymerase Chain Reaction*), metoda analize heterodupleksa ili HA (od engl. *Heteroduplex Analysis*), analiza oblika jednolančanih molekula DNA ili SSCP (od engl. *Single Strand Conformational Polymorphism*), analiza DNA u denaturirajućem gradijentnom gelu poliakrilamida ili DGGE (od engl. *Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*), analiza DNA cijepanjem pomoću restriktičkih enzima ili RFLP (od engl. *Restriction Fragment Length Polymorphism*), analiza na temelju rodoslovlja (od engl. *Linkage Analysis*), bugačenjem po Southernu (od engl. *Southern Blot*) i dr.

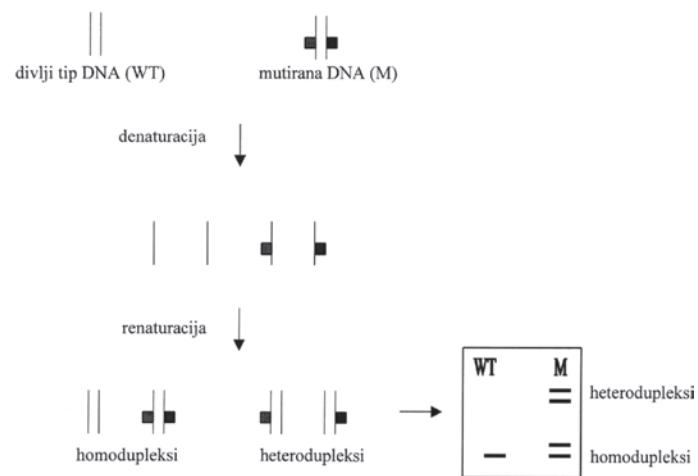
Naša genska uputa, dakle naši geni, danas su nam lako dostupni jer je moguće izolirati DNA iz krvi ili nekog drugog tkiva, odnosno iz stanica amnijske tekućine. Izolirana DNA sadrži sve naše gene, a broj kopija tih gena ovisi o broju stanica koje su upotrijebljene za izolaciju.

Želimo li provjeriti kako "izgleda" bilo koji od naših gena pomoći će nam metoda lančane reakcije polimerazom, koja omogućuje umnažanje određenog odsječka DNA (čitavoga gena ili samo jednog njegova dijela). To je vrlo brza, pouzdana i specifična metoda za otkrivanje mutacija. Produkt reakcije PCR analizira se elektroforezom u gelu agaroze ili poliakrilamida. (4)

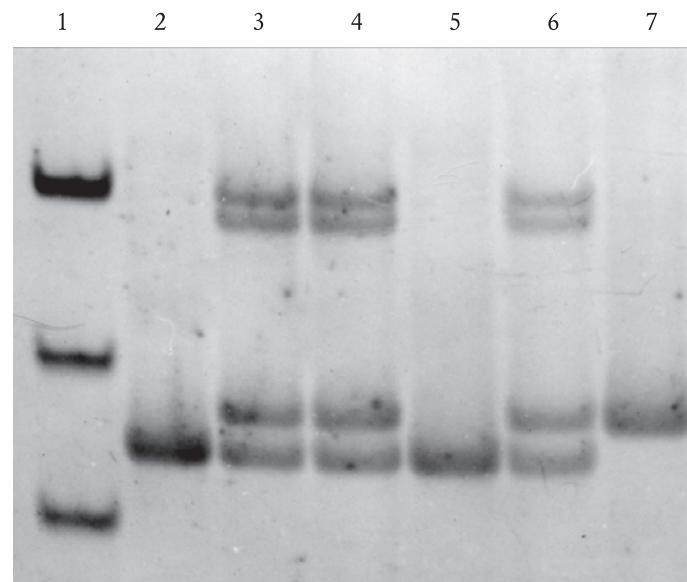
Umnoženu sekvencu možemo, osim elektroforezom, analizirati i drugim, već spomenutim metodama.

Analiza heterodupleksa utemeljena je na sposobnosti stvaranja heterodupleksa (hibridne molekule DNA) između divljeg tipa i mutirane DNA. Takvi heterodupleksi mogu se vidjeti na gelovima poliakrilamida, jer putuju sporije kroz gel nego homodupleksi. (5,6) (Slika 2 i 3)

Slika 2.  
Načelo analize heterodupleksa



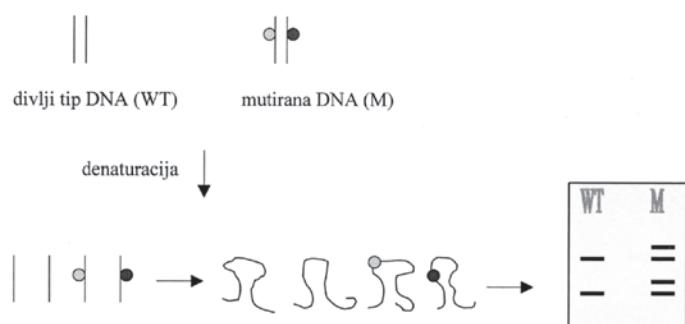
Slika 3.  
Analiza heterodupleksa kojom  
otkrivamo mutaciju  $\Delta F508$  u  
genu *CFTR*



Analiza oblika jednolančanih molekula DNA omogućuje otkrivanje male promjene u genu, tzv. točkaste mutacije, nakon njihova umnožavanja lančanom reakcijom polimeraze. Temelji se na spoznaji da jednolančani odječci DNA, koji se razlikuju čak u samo jednoj bazi, ima-

ju različitu pokretljivost u nativnom gelu poliakrilamida. Lanci molekule DNA razdvoje se denaturacijom i, budući da imaju različit slijed nukleotida, imaju i različite oblike, različitim brzinama putuju kroz gel. (6) (Slika 4)

Goranka Tanacković  
**Molekulska genetika u  
otkrivanju nastojnih bolesti**

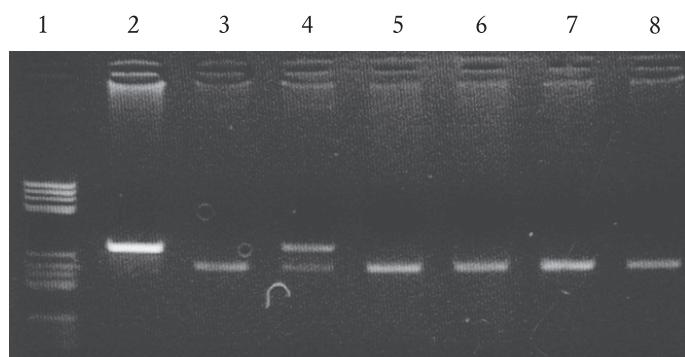


Slika 4.

Analiza oblika jednolanđanih molekula DNA

Analiza DNA u denaturirajućem gelu poliakrilamida temelji se na činjenici da je mutirana DNA nestabilna zbog pogrešno sparenih baza. Putujući kroz gel, pojedine domene lanca DNA disociraju, ovisno o tome kakva im je struktura, u točno određenom dijelu koncentracijskog gradijenta gela. Takvo djelomično "taljenje" dvolanđane DNA uzrokuje različitu pokretljivost mutiranog i divljeg tipa DNA.

Metoda analize DNA cijepanjem pomoću restrikcijskih enzima omogućuje detekciju točkastih mutacija. Mutacija može biti takva da stvara novo restrikcijsko mjesto, koje nije postojalo u divljem tipu gena, odnosno takva da uklanja postojeće mjesto djelovanja enzima. Ta se metoda danas često koristi, jer pouzdano okriva već poznate mutacije. (7) (Slika 5)



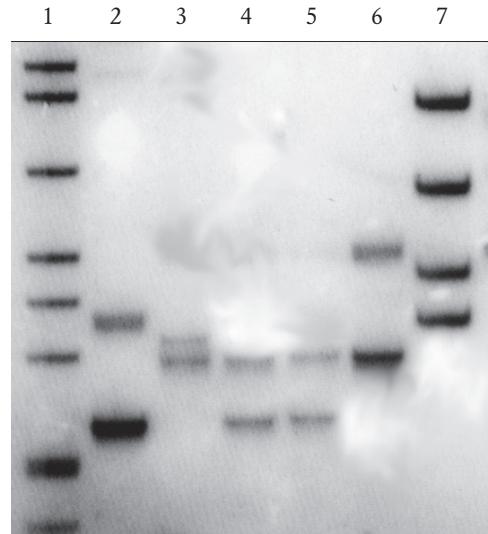
Slika 5.

Metoda analize DNA cijepanjem pomoću restrikcijskih enzima, kojom se otkriva mutacija G542X u genu *CFTR*

Analiza rođstvenja najčešće koristi u prenatalnoj dijagnostici kad nisu poznate mutacije u roditeljskim genima, ili u slučaju višestrukih mutacija u genu. Ta dijagnostička

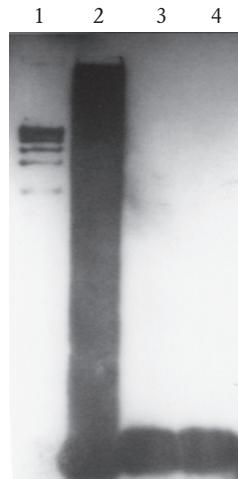
metoda, koja koristi intragenske biljege, ne otkriva o kojim je točno mutacijama riječ, no pouzdano može upozoriti da li je plod zdrav, bolestan ili nosi "bolestan" alel. Za takve analize nužno je imati uzorce DNA fetusa, uže obitelji i barem jednog oboljelog člana obitelji. (8) (Slika 6)

Slika 6.  
Analiza rodoslovja za gen  
*DMPK*



Analiza bugaćenjem po Southernu omogućuje otkrivanje točno određenih dijelova DNA, karakterističnih za pojavu neke bolesti, npr. za detekciju velikih odsječaka DNA koji mogu biti posljedica tzv. dinamičnih mutacija, kad dolazi do ekspanzije trinukleotidnih slijedova unutar nekog gena. Takve mutacije uzrokuju bolesti kao što su sindrom fragilnog X, Huntingtonova bolest, miotonična distrofija, spinocerebelarne ataksije i dr. (9) (Slika 7)

Slika 7.  
Analiza po Southernu



## Prednosti i nedostaci molekulske dijagnostike

---

Prednosti molekulsko dijagnostičkih metoda pred klasičnim dijagnostičkim metodama su brojne: one su preciznije i pouzdanije – ponekad klinička slika bolesnika nije karakteristična niti posve jasna i tada jedino molekulska dijagnostika može točno odgovoriti o kojoj se bolesti radi; omogućuju točno prepoznavanje uzroka bolesti (vrstu promjene u genu); pružaju mogućnost preimplantacijske i prenatalne dijagnostike – pravodobno uočavanje moguće bolesti još nerođenog potomstva; omogućuju primjenu genskog liječenja.

Molekulska dijagnostika ima i nedostatke: dulje traje nego klasični dijagnostički postupci, koji se temelje na biokemijskim analizama; takva dijagnostika je skuplja nego klasična biokemijska analiza.

## Dobrobit molekulske dijagnostike

---

Mnogi su ljudi skloni optuživati genetičare za nehumanost, nepoštovanje ljudskog života i za manipulaciju njime, no s takvim izjavama treba biti oprezan. Molekulska genetika i njezina primjena u dijagnostici nasljednih bolesti dala je svakom čovjeku pravo na istinu – istinu o njegovu stvarnom stanju i njegovoj budućnosti. Omogućila je, razvojem preimplantacijske i prenatalne dijagnostike, svakoj obitelji pravo na izbor – uz dobar genetički savjet i mogućnost rađanja zdravog djeteta. Molekulska genetika danas kupuje vrijeme i budućnost za mnoge oboljele od nasljednih bolesti sve bržim razvojem genskog liječenja.

Unatoč tome, mnogo je onih koji se neće složiti s takvim postavkama. Je li moralno raditi molekulsku dijagnostiku Huntingtonove bolesti, čiji se prvi simptomi pojavljuju tek oko 50-te godine života? Je li etički raditi presimptomatsku dijagnostiku npr.  $\beta$ -talasemije, kad njezina klinička slika može biti vrlo blaga i osoba može živjeti bez većih problema? No, pri tome će zaboraviti što je s potomstvom tih osoba, što je sa sljedećim naraštajima? Što ako klinička slika bolesti u sljedećem naraštaju ne bude tako blaga? Pitanje se posebno odnosi na bolesti uzrokovane dinamičnim mutacijama, a karakterizira ih činjenica da se poremećaj u svakom sljedećem naraštaju pojavljuje sve ranije i ima sve težu kliničku sliku. Što ako za samo mjesec ili godinu dana genska terapija omogući potpuno izlječenje oboljelih od tih bolesti?

Mnogo je onih koji će biti skloni vidjeti samo loše strane pouzdane dijagnostike nasljednih bolesti i reći da to olakšava diskriminaciju ljudi, izaziva niz psiholoških i so-

cioloških problema, potiče pobačaje itd. Mogli bismo nabratati puno razloga za i protiv molekulske genetike i molekulske dijagnostike, no ne smijemo zaboraviti da svaka osoba ima pravo odlučiti prihvati ili ne genetičko testiranje. Prva misao svakoga humanoga genetičara mora biti kako pomoći čovjeku i omogućiti mu sretniju budućnost, što je potpuno u skladu s etičkim načelima.

Upućenost većeg broja ljudi u problem nasljednih bolesti te znanje o ulozi molekulske genetike znatno bi pojasnili problem i dali više odgovora na još neriješena pitanja.

## LITERATURA

1. <http://www.techreview.com/articles/as96/allen.html>  
Allen, G. E. (1996), *Science misapplied: The eugenics are revisited by Garland E. Allen*.
2. Holtzman, N. A., Shapiro, D. (1998), Genetic testing and public policy, *British Medical Journal*, 316:852–856.
3. [http://www.med.upenn.edu/\\_bioethic/genetics/articles/](http://www.med.upenn.edu/_bioethic/genetics/articles/)  
Holme, H. (1999), *Ethic and Genetic Paper. Choose Better human genes*.
4. Innis, M. A., Gelfand, D. H., Sninsky, J. J., White, T. J. (1990), *PCR protocols*, Academic Press Inc.
5. Glavač, D., Dean, M. (1995), Applications of heteroduplex analysis for mutation detection in disease genes, *Human Mutation*, 6:281–287.
6. Glavač, D., Dean, M. (1995), Comparison of the sensitivity of single-strand conformational polymorphism and heteroduplex methods, *Methods in Neurosciences*, 26:194–209.
7. Maniatis, T., Fritsch, E. F., Sambrook, J. (1982), *Molecular cloning: a laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor New York: 5.10–5.34.
8. Morral, N., Estivill, X. (1992), Multiplex PCR amplification of three microsatellites within the CFTR gene, *Genomics*, 13:1362–1364.
9. Southern, E. M. (1975), Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis, *Journal of Molecular Biology*, 98:503–517.

---

Koraljka  
GALL-TROŠELJ

# GENSKA TEHNOLOGIJA U OTKRIVANJU SKLONOSTI ZA RAK



Izučavanje mehanizama koji dovode do nastanka zločudne preobrazbe stanice nedvojbeno je velik izazov. Iako su na mnoga pitanja koja počinju s "kako...", odgovori uglavnom poznati, malo je odgovora na pitanja koja počinju sa "zašto...".

Je li rak nasljedna bolest? Potvrđan odgovor nameće nam brojna pitanja. Na koji način različita istraživanja u području molekularne medicine, poglavito molekularne onkologije, mogu pridonijeti boljem shvaćanju nastanka raka koji je posljedica promjena u određenim genima? Drugim riječima, možemo li, vrlo osjetljivim laboratorijskim metodama, već u ranoj dječjoj dobi odrediti osobe u kojih postoji povećan rizik za dobivanje raka.

Na ta je pitanja najbolje odgovoriti prikazom dvaju gena koji se, ako su mutacijom promjenjeni, smatraju uzročnim čimbenicima nastanka medularnog karcinoma štitnjače i nasljednog karcinoma dojke i/ili jajnika.

### Medularni karcinom štitnjače

---

Medularni karcinom štitnjače (MTC, od engl. *medullary thyroid carcinoma*) čini 3-12% svih zločudnih tumora štitnjače i definiran je, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, kao zločudni tumor nastao od parafolikularnih, C-stanica štitnjače. (1) Pojavljuje se u nasljednom i sporadičnom obliku. U sporadičnim slučajevima (75%) obično se pojavljuje kao solitarni čvor, dok je u nasljednim oblicima, kao dio sindroma multiple endokrine neoplazije tipa 2 (25%), najčešće obostran i nalazi se u više žarišta, a u velikom broju slučajeva postoji i hiperplazija C-stanica u okolnom tkivu. (2,3)

#### *Sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2*

Sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2 (MEN 2 od engl. *multiple endocrine neoplasia type 2*) nasleđuje se auto-

somno dominantno i javlja se u tri različita oblika – sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2A, tipa 2B i FMTC (od engl. *familial medullary thyroid carcinoma*). (4)

**Sindrom MEN 2A** (Sipplov sindrom) prepoznao je i opisao dr. John Sipple godine 1961. (5) U kliničkoj slici sindroma najčešće je prvi znak bolesti medularni karcinom štitnjače, feokromocitom se javlja u 50%, a hiperparatiroidizam (hiperplazija 84%, adenom paratiroidne žlijezde 16%) u 15-30% slučajeva. (6) Slučajevi bolesti *de novo* javljaju se samo u 5-6% slučajeva.

S obzirom na zahvaćenost pojedinih organa, sindrom MEN 2A podijeljen je u tri skupine. U prvoj su skupini bolesnici u kojih postoji MTC, feokromocitom i hiperparatiroidizam. U drugoj skupini nalaze se oboljeli od MTC-a i feokromocitoma, ali bez bolesti paratiroidne žlijezde. Treću skupinu čine oboljeli od MTC-a s histološki potvrđenom dijagnozom hiperplazije paratiroidnih žlijezda. U tih se osoba ne javlja feokromocitom.

**Sindrom MEN 2B** opisan je godine 1971. (7) Osim medularnog karcinoma štitnjače i feokromocitoma, u oboljelog postoje različite nepravilnosti u razvoju: marfanoidan izgled i mnogobrojni neuromi sluznice probavnog trakta. Hiperparatiroidizam se u tih bolesnika ne javlja. MTC se u sklopu sindroma MEN 2B javlja ranije nego u sindromu MEN 2A i pokazuje nešto agresivniji tijek bolesti. Rjedi nalaz jesu zadebljali živci rožnice, difuzna ganglioneuromatoza probavnog trakta i poremećaji u razvoju kosti. Bolest se javlja *de novo* u čak 50% slučajeva.

**Sindrom obiteljskog medularnog karcinoma** (FMTC od engl. *familial medullary thyroid carcinoma*) obilježava nastanak medularnog karcinoma štitnjače, koji se autosomno dominantno nasljeđuje unutar obitelji. (8) Sadašnji kriterij za postavljanje te dijagnoze jest postojanje najmanje četiri oboljela člana obitelji, bez feokromocitoma i hiperparatiroidizma.

#### *Protoonkogen ret*

Metodama vezane (*linkage*) analize otkriveno je da se gen, potencijalni kandidat odgovoran za nastanak sindroma MEN 2 nalazi na dugačkom kraku kromosoma 10. Fizičkim mapiranjem tog područja, prvenstveno korištenjem elektroforeze s promjenom smjera električnog polja (engl. *pulsed field electrophoresis*) i pomoću umjetnog kromosoma kvasca (YAC od engl. *yeast artificial chromosome*) pokazano je da se gen nalazi u području 10q11.2 koje je veliko 480

kb. Samo jedan, do tada poznat gen, bio je otkriven u tom području. (9,10)

Godine 1988. Takahashi i suradnici uočili su da nakon ubacivanja DNA iz stanica T-limfoma čovjeka u NIH3T3 stanice miša dolazi do nekontroliranog ispoljavanja jednog gena. Nazvali su ga protoonkogen *ret* (engl. *rearranged during transfection*). Iako o samom genu nisu znali gotovo ništa, na temelju njegove cDNA zaključili su da se radi o transmembranskom receptoru. (11)

Protein kodiran protoonkogenom *ret* receptor je s tirozin kinaznom aktivnošću. Posjeduje veliku izvanstaničnu domenu kodiranu eksonima 1-11 za koju se veže ligand, hidrofobni dio koji prolazi kroz staničnu membranu (transmembranska regija) i citoplazmatski, unutarstanični dio koji posjeduje tirozin kinaznu aktivnost (Slika 1).

Izvanstanična domena građena je od dva odsječka koja imaju visok stupanj sličnosti s kaderinima, molekulama koje sudjeluju u prijenosu signala između stanica. U njoj se nalazi 29 molekula cisteina, koje su vrlo dobro sačuvane tijekom evolucije. Pravilno raspoređene molekule cisteina na kodonima 609, 611, 618, 620, 630, 634 sudjeluju u stvaranju disulfidnih veza kojima se dvije molekule receptora povezuje (dimeriziraju) nakon vezivanja liganda. Tek nakon dimerizacije receptora omogućen je, ligandom posredovan, prijenos signala u stanicu. (12)

Godine 1996. dokazano je da je ligand onkoproteina *ret* neurotropni čimbenik rasta porijeklom iz glija stanica (GDNF, od engl. *glial cell line derived neurotrophic factor*), član obitelji transformirajućih čimbenika rasta  $\beta$  (TGF  $\beta$  od engl. *transforming growth factor  $\beta$* ). (13)

### Mutacije protoonkogena *ret* u sindromu MEN 2

Godine 1993. dvije su skupine istraživača u dva neovisna istraživanja dokazala postojanje točkastih mutacija protoonkogena *ret* u oboljelih od MEN 2A i FMTC. (14,15) Samo godinu dana poslije dokazano je postojanje nasljedne mutacije u člana obitelji oboljele od MEN 2B.

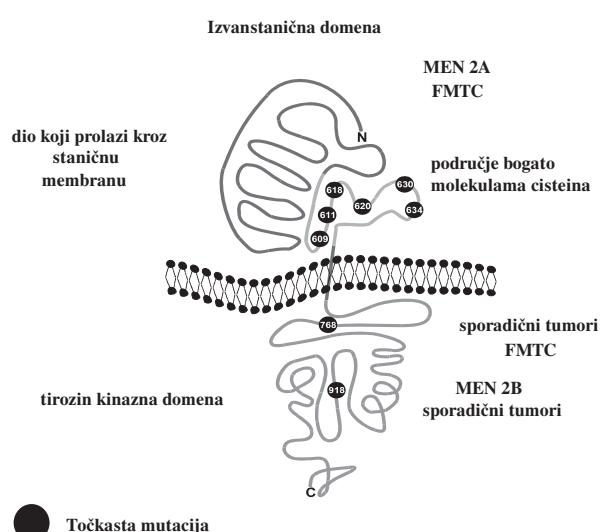
U sindromu MEN 2A najčešće dokazana promjena jest zamjena jedne od molekula cisteina na kodonima 609, 611, 618, 620, 630 i 634 nekom drugom aminokiselinom. Iako vrlo rijetko, moguće je dokazati i male delekcije, najčešće u području kodona 634. Točkasta mutacija toga kodona ujedno je i najčešća promjena u sindromu MEN 2A i javlja se u 75% oboljelih. Čak se u 50% slučajeva javlja promjena TGC $\rightarrow$ CGC, pri čemu je cistein zamijenjen argininom. Istovjetna je mutacija dokazana i u svim, dosad poznatim slučajevima nastanka bolesti *de novo*. Do danas

mutacija protoonkogena *ret* nije pronađena u samo jednoj obitelji sa sindromom MEN 2A.

U sindromu MEN 2B metionin je zamijenjen treoninom na kodonu 918 u 98% obitelji. Ovo je ujedno i najčešća mutacija koja se može dokazati u sporadičnom medularnom karcinomu štitnjače; prema sadašnjim podacima pojavnost joj je između 25 i 80%. Nedavno je pokazano da se u preostalih 2% obitelji nasljedna mutacija protoonkogena *ret* nalazi u eksonu 15, na kodonu 883. (16)

Mutacija protoonkogena *ret* na kodonu 768, koji je kodiran eksonom 13, dovodi do zamjene glutamina asparaginom. Ovo je ujedno i jedina mutacija koja je do danas dokazana u oboljelih od nasljednog medularnog karcinoma štitnjače. (17)

Slika 1.  
Shematski prikaz mutacija u  
onkoproteinu *ret*



Je li za nastanak sindroma MEN 2 uistinu odgovorna promjena u samo jednom genu?

Ako je za nastanak sindroma MEN 2 uistinu odgovorna promjena u samo jednom genu, zašto svi članovi obitelji koji posjeduju istovjetnu mutaciju, ne obole od MTC-a i feokromocitoma u istoj životnoj dobi? Zašto će se u članova obitelji s istovjetnom mutacijom, feokromocitom razviti samo u nekih osoba? I, konačno, zašto su u nekih bolescu zahvaćene paratiroidne žlijezde, a u nekih drugih ne?

Iako je nedvojbeno dokazana uzročno posljedična veza između postojanja mutacije u protonkogenu *ret* i nastanka MTC, autorica teksta smatra da, osim mutiranog (i u zadnje vrijeme vrlo "modernog") protoonkogena *ret*, u

nastanku ovog tumora sudjeluje više gena trenutno nepoznatih gena.

Koraljka Gall-Trošelj  
**Genska tehnologija u  
otkrivanju sklonosti za rak**

### *Koga testirati?*

Danas je općeprihvaćeno mišljenje da analizu protoonkogena *ret* treba učiniti u svih osoba oboljelih od MTC-a kako bi se isključilo postojanje nasljedne mutacije. U tom se slučaju zasebno izdvaja DNA iz netumorskog tkiva (najčešće iz stanica pune krvi oboljelog) i tkiva tumora. Odječci gena, u kojima se nalaze potencijalne mutacije umnožavaju se metodom lančane reakcije polimeraze (PCR od engl. *polymerase chain reaction*), a potom analiziraju metodom određivanja različite duljine restrikcijskih ulomaka (RFLP od engl. *restriction fragment length polymorphism*), odnosno sekvencioniranjem. Ako je mutacija prisutna samo u tkivu tumora, smatramo je somatskom, nenasljednom. Mutacija kodona 918 nalazi se u 20–25% sporadičnih MTC-a.

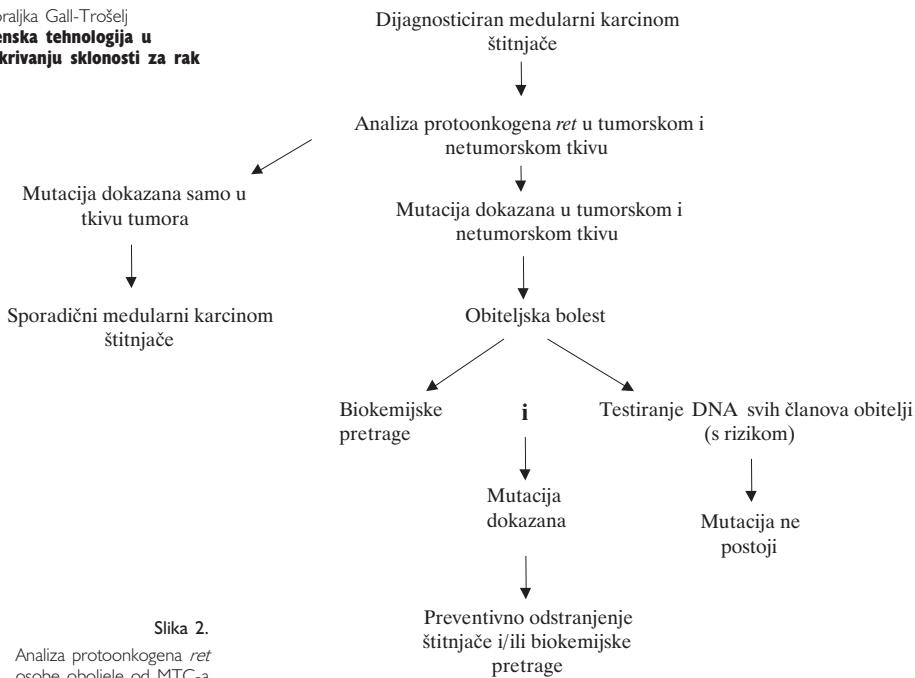
Ako je mutacija prisutna i u netumorskem tkivu, govorimo o nasljednoj (engl. *germline*) mutaciji, koja će se s 50%-tom vjerovatnošću prenijeti na potomstvo.

Osim dokazivanja prisustva mutacije, neobično je važno isključiti postojanje mutacije u djece oboljelih od te bolesti. Zbog toga analizu treba učiniti što prije, najbolje oko treće godine života. Ako dijete ne posjeduje mutaciju, a vjerovatnost da će se to dogoditi je 50%, rizik od obolijevanja jednak je onom u općoj populaciji, dakle minimalan.

Ako se u djeteta potvrdi prisustvo mutacije koju ima i roditelj, savjetuje se preventivno odstraniti štitnjaču u dobi od pet godina. (18). Naravno, u takvim je slučajevima postupak preventivnog odstranjenja štitnjače **preporuka**, a ne imperativ. Odluku o operativnom zahvatu donose u potpunosti informirani roditelji.

Na Slici 2 prikazan je predloženi algoritam analize protoonkogena *ret* u osoba koje su oboljele od medularnog karcinoma štitnjače.

Gotovo crno-bijela situacija s kojom se susrećemo pri analizi protoonkogena *ret*, ne može se primijeniti na istraživanja gena BRCA-1, mutacije kojeg su odgovorne za nastanak nasljednog karcinoma dojke.



## Nasljedni karcinom dojke

Iako je još godine 1866. francuski kirurg Paul Broca uočio i opisao obiteljsku pojavnost karcinoma dojke, njegov je nastanak znanstveno objašnjen 1994. godine kad je otkriven gen BRCA-1 i promjena u tom genu povezana s nastankom nekih (ne svih) nasljednih karcinoma dojke. (19) U međuvremenu je kloniran i gen nazvan BRCA-2 i smatra se da mutacije u ta dva gena čine genetičku osnovu nastanka 80–90% nasljednih karcinoma dojke. (20)

Nužno je razlikovati nasljedni (HBC, od engl. *hereditary breast cancer*) od obiteljskog karcinoma dojke (FBC, od engl. *familial breast cancer*).

Za **nasljedni karcinom dojke** karakteristično je da se javlja u rođakinja u prvom i drugom koljenu. Rodoslovno stablo upućuje na autosomno dominantno nasljeđivanje vrlo penetrantnoga gena. Najčešće se javlja u ranjoj životnoj dobi, nerijetko obostrano. U nekim se obiteljima, uz karcinom dojke, pojavljuje i karcinom jajnika.

Nasljedni karcinom dojke pojavljuje se u pet različitih sindroma: (21)

1. *Karcinom dojke specifičan za mjesto pojavljivanja ("site specific")*: javlja se u dojci, drugi zloćudni tumori se ne pojavljuju.

2. *Sindrom dojka/jajnik*: pojavnost karcinoma dojke i jajnika u iste osobe i/ili više slučajeva karcinoma dojke i jajnika u istoj obitelji.

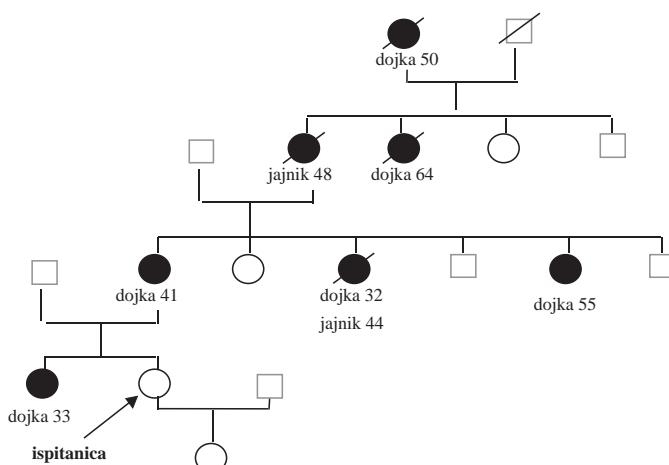
3. *Sindrom Li-Fraumeni*: karcinom dojke udružen s tumorom mozga, sarkomom, leukemijom i tumorima nadbubrežne žljezde.

4. *Sindrom Cowden*: karcinom dojke udružen s promjenama na koži i sluznici usta i tumorima štitnjače.

5. *Sindrom Peutz-Jegers*: karcinom dojke udružen s karcinom želuca, debelog crijeva i gušterića.

Promjene u genima BRCA-1 i BRCA-2 povezane su s nastankom prva dva sindroma.

**Obiteljski karcinom dojke** pojavljuje se u rođakinja u prvom i drugom koljenu, ali ne pokazuje osobitosti karakteristične za HBC.



Slika 3.

### Gen BRCA-1

Gen BRCA-1 smješten je na dugačkom kraku kromosoma 17 (17q21.1). Sastoji se od 24 eksona, od kojih su 22 kodirajuća. Eksoni 1 i 4 nemaju kodirajuću regiju, dok ekson 11 čini 60% cijelog gena. Transkript toga gena velik je 7,8 kb i kodira protein veličine 1863 aminokiselina, molekulskog mase 220 kD. (19) Divlji tip fosforiliranog oblika proteina nalazi se u jezgri, dok se u stanicama karcinoma dojke mutirani oblik nalazi uglavnom u citoplazmi, što ukazuje da je i funkcija proteina vezana uz jezgru. (22)

Protein BRCA-1 nema sličnosti ni s jednim dosad poznatim proteinom, osim na aminoterminalnom kraju gdje se nalazi područje cinkova prsta (engl. *Zinc-finger*) koji se sastoji od 126 aminokiselina s karakterističnom ra-

spodjelom aminokiselina Cys<sub>3</sub>-His-Cys<sub>4</sub>. (19) Protein BRCA-1 posjeduje djelomičnu sličnost i s proteinima koji se vežu za molekulu DNA. Ovaj dio molekule proteina izrazito je pozitivno nabijen, za razliku od cijelog proteina koji je negativno nabijen. Protein sadrži najmanje dva signala jezgre kakve imaju ligandi steroidnih ženskih hormona. Oba su kodirana eksonom 11, u kojem se nalazi približno 90% različitih mutacija. (23)

Protein BRCA-1 mogao se dokazati u svim stanicama ispitivanih sisavaca; izrazita aktivnost gena dokazana je u prsnoj žlijezdi, sjemenicima, manje u jajnicima, plućima i jetri. (23)

Pokusima *in vitro* dokazano je da inaktivacija gena izaziva ubrzanu proliferaciju, odnosno zločudnu preobrazbu.

#### *Mutacije u genu BRCA-1*

U tom genu poznato je oko 300 različitih nasljednih mutacija, najčešće "nonsense" mutacija i mutacija koje izazivaju pomak okvira čitanja (*frame-shift*), od kojih se samo dvije pojavljuju s većom učestalošću i zajedno čine 22% mutacija u tom genu. Čak 85% mutacija dovodi do nastanka skraćenog proteina. Prva mutacija (185delA) nalazi se u eksonu 2 i naročito je česta u populaciji Aškenazi Židova. (24) Prisutna je u 20% oboljelih pripadnica te populacijske skupine. (25) Druga mutacija je mala insercija (5382insC), koja se također pojavljuje u toj populaciji. Preostale se mutacije u literaturi opisuju vrlo rijetko; vrlo često je pojedina mutacija prisutna samo u jednoj obitelji, pa je stoga sekvencioniranje gena metoda izbora u analizi. (24)

Vjerovatnost da će osoba, u čijoj obitelji postoji nasljedni rak jajnika i/ili dojke, naslijediti mutirani tip gena od oboljelog roditelja, i na taj način postati zdravi nositelj jest 50%. Vjerovatnost da ženska osoba, nositelj mutiranog tipa gena i sama oboli od karcinoma dojke do 50. godine života je 50%. Rizik se povećava sa životnom dobi i u 70. godini je 80–90%. (19)

Vjerovatnost postojanja mutacije u genu BRCA-1 s obzirom na starost i obiteljsku anamnezu prikazana je u Tablici 1.

<b>Oboljeli u obitelji i starost oboljelih u vrijeme postavljanja dijagnoze</b>	<b>Vjerovatnost (%) postojanja mutacije u genu BRCA-1</b>
<i>Jedini oboljeli član u obitelji</i>	
karcinom dojke, <30	12
karcinom dojke, 30-39	6
karcinom dojke, 40-49	3
karcinom jajnika, <50	7
<i>Sestre</i>	
dvije s karcinomom dojke, <40	37
dvije s karcinomom dojke, 40-49	20
karcinom dojke <50, karcinom jajnika, <50	46
dvije s karcinomom jajnika, <50	61
<i>Obitelji</i>	
tri oboljele od karcinoma dojke, <50	40
≥ dvije oboljele od karcinoma dojke,	
≥ jedne oboljele od karcinoma jajnika	82
≥ dvije oboljele od karcinoma dojke,	
≥ dvije oboljele od karcinoma jajnika	92

Koralika Gall-Trošelj  
**Genska tehnologija u otkrivanju sklonosti za rak**

Tablica I.

Vjerovatnost postojanja mutacije u genu BRCA-1 u odnosu na postavljenu dijagnozu, starost i rodbinske veze oboljelih (26)

### *Kako testirati?*

Analizu gena BRCA-1 treba povjeriti iskusnim stručnjacima u dobro opremljenom laboratoriju, no prije uzimanja uzorka krvi za analizu potrebno je s ispitanikom obaviti iscrpan razgovor, tijekom kojeg treba izraditi rodoslovno stablo obitelji. Ako se nakon razgovora postavi indikacija za testiranje, o čemu, kao i u slučaju testiranja zbog MTC-a, odlučuje ispitanik, test je potrebno provesti. Prilikom rezultata analize treba predviđati multidisciplinarnoj ekipi stručnjaka, koji određuju rizik od pojavnosti bolesti u nositelja i ne-nositelja promijenjenoga gena. Naročito je važno uočiti mogućnost pogreške koja može biti vezana za korištenu metodologiju. Rezultat bi ispitaniku trebalo prispomenuti vrlo oprezno, uz nuđenje svih mogućnosti liječenja i praćenja. Nužno je osigurati trajnu pomoć psihologa.

Od neprocjenjive je važnosti osigurati tajnost dobivenih rezultata, kako bi se izbjegli svi oblici diskriminacije pri zapošljavanju ili dobivanju različitih vrsta zdravstvenih i inih osiguranja osoba u kojih postoji mutacija u analiziranom genu. (27)

### *Najčešći problemi*

Najčešći problemi koji se javljaju pri testiranju vezani su za korištenu metodologiju i materijalne troškove te razumijevanje dobivenih rezultata.

Iako nam na raspolaganju stoje vrlo osjetljive metode, analiza gena BRCA vrlo je skupa i dugotrajna. Smatra se da samo u Velikoj Britaniji postoji približno 100.000 žena između 20. i 49. godine, potencijalnih kandidatkinja za testiranje, kojima su od karcinoma dojke oboljele majka i majčina sestra (*mother-aunt families*). Smatra se da se mutacija gena BRCA-1/BRCA-2 neće naći čak u 80% ovakvih obitelji. Zašto?

Bez obzira na to kojom se metodom/metodama služili za otkrivanje mutacija u tim genima, čak 20% mutacija ostaje neotkriveno, iako su prisutne, za što postoji nekoliko razloga. Iako vrlo uznapredovala, tehnologija kojom se koristimo nije idealna i pogreške su moguće u otprilike 20% slučajeva. Budući da geni BRCA-1/2 nisu i jedini geni mutacije kojih mogu prouzročiti rak dojke/jajnika, nikada se ne smije isključiti postojanje mutacije u nekim nama za sada nepoznatim genima. (28)

Analiza gena, kako bi se otkrila mutacija, zapravo je traženje odstupanja u slijedu nukleotida. Već je rečeno da najveći broj mutacija u genu BRCA-1 dovodi do nastanka skraćenog proteina. Iako su takvi proteini u pravilu nefunkcionalni, poznato je da u zdravoj populaciji postoji oblik proteina BRCA-2 koji je za 92 aminokiseline manji od proteina koji se prvobitno smatrao "normalnim". Drugim riječima, neobično je važno razlučiti pravu mutaciju, dakle onu varijaciju u slijedu nukleotida koja pridonosi povećanom riziku od obolijevanja, od neutralnog polimorfizma. (29)

Čak i u osoba koje imaju istovjetnu mutaciju u genu BRCA-1, rizik od obolijevanja je različit; pojava bolesti ovisi o ustroju genoma jedinke te o djelovanju vanjskih čimbenika. (28) Postoje dvije različite vrste obitelji: a) obitelji u kojima članice s mutacijom imaju 84% šanse da dobiju karcinom ovarija do 70. godine života; b) obitelji u kojima članice imaju 32% šanse da dobiju karcinom do 70. godine života. U drugoj skupini nalaze se osobe koje imaju mutaciju u genu BRCA-1 smještenu u 3' dijelu gena.

Zbog toga je i vrlo teško odgovoriti na pitanje: "Hoću li dobiti i karcinom jajnika? Kad će se to dogoditi?" Na žalost (ili na sreću) na ta pitanja pouzdana odgovora nema. Kao i u mnogim drugim slučajevima, govorimo o većoj ili manjoj vjerojatnosti da se nešto dogodi (ili da se ne dogodi).

### *Koristi i štete*

Analizu ne teba započinjati ako rezultat neće donijeti određenu korist. Ako analizom dokažemo prisustvo mutacije

(i sigurni smo da se ne radi o polimorfizmu), nužno je mijenjati način života ispitanice. Operativni zahvat u smislu preventivnog odstranjenja dojke/jajnika u žena-nositeljica promijenjenoga gena dolazi u obzir samo u krajnjim slučajevima i rasprava o tom problemu prelazi granice ovog teksta. Većina autora smatra da bi redovitim liječničkim pregledima u žena koje imaju mutirani oblik gena BRCA-1 (prva mamografija u dobi od 25 godina) karcinom dojke postao "uhvatljiv", a time i izlječiv u najranijoj fazi. (30)

### *Koga testirati?*

Iako još nema službenih odrednica, preporuka je da se analiza gena BRCA učini u sljedećih osoba: a) u žena kod kojih je postavljena dijagnoza karcinoma dojke prije navršene 30. godine života, b) u žene koja boluje od karcinoma dojke ili jajnika koji je dijagnosticiran prije 50. godine života, a koja ima majku, kćer ili sestru u kojih je karcinom dojke ili jajnika dijagnosticiran prije 50. godine života, c) u oboljele žene u čijoj obitelji najmanje dvije osobe boluje od karcinoma dojke i jedna ili više od karcinoma jajnika, d) u zdrave osobe koja je srodnik oboljele osobe sa znanom mutacijom u genima BRCA-1 ili BRCA-2, e) u žena, pripadnica Aškenazi skupine u kojih je karcinom dojke dijagnosticiran prije 40. godine života, odnosno karcinom jajnika u bilo kojoj životnoj dobi. (28)

1. Hedinger, C., William, E. D., Sabin, L. H. (1988), Histological typing of thyroid tumors, World Health Organization. *International Histological Classification of Tumors*, 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Springer-Verlag.
2. Ljungberg, O. (1972), On medullary carcinoma of the thyroid, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, Suppl. 123:5-57.
3. Ekblom, M., Valimaki, M. (1987), Familial and sporadic medullary thyroid carcinoma: Clinical and immunohistochemical findings, *Quart. J. Med.*, 247:899-910.
4. Schimke, R. N. (1984), Genetic aspects of multiple endocrine neoplasia, *Ann. Rev. Med.*, 35:25-31.
5. Sipple, J. H. (1961), The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland, *Am. J. Med.*, 31:163-166.
6. Mulligan, L. M., Marsh, D. J., Robinson, B. G., Schuffenecker, I., Zedenius, J., Lips, C. J. M., Gagel, R. F., Takai, S.-I., Nol, W. W., Fink, M., Raue, F., Lacroix, A., Thibodeau, S. N., Frilling, A., Ponder, B. A. J., Eng, C. for the International Ret Mutation Consortium. (1995), Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: Report of the International Ret Mutation Consortium. *J. Intern. Med.*, 238:343-346.

### LITERATURA

7. Bartlett, R. D., Myall, R. W. T. (1971), A neuroendocrine syndrome: mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma, *Oral. Surg.*, 31:206-220.
8. Farndon, J. R., Leight, G. S., Dilley, W. G., Baylin, S. B., Smallridge, R. C., Harrison, T. S., Wells, S. A. Jr. (1986), Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity, *Br. J. Surg.*, 73:278-81.
9. Lairmore, T. C., Howe, J. R., Korte, J. A., Dilley, W. G., Aine, L., Aine, E., Wells, S. A. Jr., Donis-Keller, H. (1991), Familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2B map to the same region of chromosome 10 as multiple endocrine neoplasia type 2A, *Genomics*, 9:181-92.
10. Mole, S. E., Mulligan, L., Healey, C. S., Ponder, B. A. J., Tunnicliffe, A. (1993), Localization of the gene for multiple endocrine neoplasia type 2A to a 480 kb region in chromosome band 10q11.2, *Hum. Mol. Genet.*, 2:247-252.
11. Takahashi, M., Buma, Y., Iwamoto, T., Inaguma, Y., Ikeda, H., Hiai, H. (1988), Cloning and expression of the *ret* proto-oncogene encoding a receptor tyrosine kinase with two potential transmembrane domains, *Oncogene*, 3:571-78.
12. Mak, Y. F., Ponder, B. A. J. (1996), Ret oncogene, *Curr. Opin. Genet. Devel.*, 6:82-86.
13. Jing, S., Wen, D., Yu, Y., Holst, P. L., Luo, Y., Fang, M., Tamir, R., Antonio, L., Hu, Z., Cupples, R., Louis, J. C., Hu, S., Altrock, B., Fox, G. M. (1996), GDNF-induced activation of the ret protein tyrosine kinase is mediated by GDNFR-a, a novel receptor for GDNF, *Cell*, 85:1113-1124.
14. Eng, C., Smith, D. P., Mulligan, L. M., Nagai, M. A., Healey, C. S., Ponder, M. A., Gardner, M., Scheumann, G. F. W., Jackson, C. E., Tunnicliffe, A., Ponder, B. A. J. (1994), Point mutation within tyrosine kinase domain of the *ret* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumors, *Hum. Mol. Genet.*, 3:237-41.
15. Donis-Keller, H., Dou, S., Carlson, K. M., Toshima, K., Lairmore, T. C., Howe, J. R., Moley, J. F., Goodfellow, P., Wells, S. A. Jr. (1993), Mutations in the *ret* proto-oncogene is associated with MEN 2A and FMTC, *Hum. Mol. Genet.*, 2:851-56.
16. Gimm, O., Marsh, D. J., Andrew, S. D., Frilling, A., Dahia, P. L. M., Mulligan, L. M., Zajac, J. D., Robinson, B. G., Eng, C. (1997), Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the *ret* proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82:3902-3904.
17. Eng, C., Smith, D. P., Mulligan, L. M. (1995), A novel point mutation in the tyrosine kinase domain of the *ret* protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma and in a family with FMTC, *Oncogene*, 10:509-513.
18. Wells, S. A. Jr., Chi, D. D., Toshima, K., Dehner, L. P., Coffin, C. M., Dowton, B., Ivanovich, J. L., DeBenedetti, M. K., Dilley, W. G., Moley, J. F., Norton, J. A., Donis-Keller H. (1994), Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A, *Ann. Surgery*, 220:237-250.
19. Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Edisen, D., Futreal, P. A., Harshman, K., Tavtigian, S. et al. (1994), A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1, *Science*, 266:66-71.

20. Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J. et al. (1995), Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA-2, *Nature*, 378:789-792.
21. Lynch, H. F., Marcus, J. N., Watson, P., Lynch, J. F. (1996), Familial and genetic factors: new evidence, u: Stoll, B. A. (ur.), *Women at high risk to breast cancer*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 27-40.
22. Chen, Y., Chen, C.-F., Riley, D. J., Allred, D. C., Chen, P.-L., Von Hoff, D., Osborne, K., Lee, W.-H. (1995), Aberrant subcellular localization of BRCA1 in breast cancer, *Science*, 270:789-791.
23. Thakur, S., Zhang, H. B., Peng, Y., Le, H., Carrolo, B., Ward, T., Yao, J., Farid, L. M., Couch, F. J., Wilson, R. B., Weber, B. L. (1997), Localization of BRCA1 and a splice variant identifies the nuclear localization signal, *Mol. Cell. Biol.*, 17:444-452.
24. Couch, F. J., Weber, B. L. (Breast Cancer Information Core), (1996), Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA-1) gene, *Hum. Mutat.*, 8:8-18.
25. Tonin, P., Serova, O., Lenoir, G., Lynch, H., Durocher, F., Simard, J. et al. (1995), BRCA-1 mutations in Ashkenazi Jewish women, *Am. J. Hum. Genet.*, 57:189.
26. Shattuck-Eidens, D., McClure, M., Simard, J., Labrie, F., Narod, S., Couch, F. et al. (1995), A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA-1 breast and ovarian cancer susceptibility gene: implications for presymptomatic testing and screening, *JAMA*, 273:535-541.
27. Gayther, S. A., Ponder, B. A. J. (1997), Mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes and the possibilities for predictive testing, *Mol. Med. Today*, 22:168-174.
28. Green, M. H. (1997), Genetics of breast cancer, *Mayo Clin. Proc.*, 72:54-65
29. Mazoyer, S. (1996), A BRCA 2 polymorphic stop codon resulting in loss of the putative granin domain, *Nat. Genet.*, 14:253-254.



---

5.

GENOMIKA

---





---



Zoran  
ZGAGA

# GENOMIKA – NOVO PODRUČJE GENETIKE



## Genetika i geni

---

Mendelova istraživanja nasljedivanja na grašku danas nam se čine toliko jasna i jednostavna da se često pitamo zašto je trebalo više od trideset godina da posluže kao čvrsta točka oko koje će se oblikovati nova znanstvena disciplina – genetika. Pri tome se zaboravlja da je ideja o stabilnim, diskretnim entitetima koji se nepromijenjeni prenose na potomstvo zapravo suprotna svakodnevnim opažanjima kojima više odgovara teorija “pretapanja” nasljednih svojstava. Naime, križanjem različitih životinjskih pasmina ili ljudskih rasa naizgled se gube “čiste” roditeljske karakteristike, a morfologija potomstva je “negdje između” morfolođije njihovih roditelja. Zbog toga je potvrda Mendelovih rezultata čekala razvoj drugih, jednostavnijih, eksperimentalnih sustava u kojima neka osobina ovisi samo o jednom genu. Poseban zamah genetičkim istraživanjima dalo je uvođenje mikroorganizama (plijesni, kvasaca, bakterija i bakterijskih virusa) kao modela kod kojih je vrlo lako izolirati mutante s nekom karakteristikom (fenotipom), koja se jednostavno može uočiti. Otkrića iz pedesetih i šezdesetih godina omogućila su da se gen odredi kao slijed nukleotida u dezoksiribonukleotidnoj kiselini (DNK) koji nosi informaciju za funkcionalni protein ili ribonukleinsku kiselinu (RNK). Geni su po tome smisleni, odnosno informativni dijelovi nasljednog materijala, a okruženi su slijedovima nukleotida koji nemaju neposrednu kodirajuću ulogu. Kod virusa i kod jednostavnih prokariotskih organizama kao što su bakterije, geni su gusto raspoređeni jedan do drugoga tako da se mogu i preklapati, dok se kod viših organizama nalaze na većem razmaku i uz to ispresjecani nekodirajućom DNK. Kod takvih, eukariotskih organizama, geni se nalaze na linearnim kromosomima smještenim unutar stanične jezgre. Porast složenosti organizacije genoma kao i cijelih stanica, od prokariota i jednostaničnih eukariota do višestaničnih organizama praćen je porastom broja, ali očito i “kvalitete” gena (1). Broj od 70.000 gena, koji se u Tablici 1 navodi za humani genom

(samo dva puta više od lignje *Loligo paelli*!) dobiven je na osnovi različitih metoda, a u literaturi se još uvijek sreću vrijednosti od 50–100.000 gena. Većina od tih gena nalazi se u multigenim porodicama (npr. protein kinaza ima oko 2.000, a fosfataza oko 1.000) i teško su dostupni klasičnoj genetičkoj analizi jer se za ekspresiju pojedinoga gena teško može vezati jasan fenotip.

Tablica 1.

Procjena veličine genoma i broja gena za organizme na različitim stupnjima razvoja

		Broj gena	Veličina genoma*
Prokarioti		500–8.000	0.58–9.45
Fungi	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5.800	13.5
Protoctista	<i>Cyanidioschyzon merolae</i> (Alga)	5.000	11.7
	<i>Oxytricha similis</i> (Protozoa)	12.000	600
Arthropoda	<i>Drosophila melanogaster</i>	12.000	165
Nematoda	<i>Caenorhabditis elegans</i>	14.000	100
Mollusca	<i>Loligo paelli</i>	>35.000	2.700
Chordata	<i>Ciona intestinalis</i>	?	165
	<i>Fugu rubripes</i>	70.000	400
	<i>Danio rerio</i>	?	1.900
	<i>Mus musculus</i>	70.000	3.300
	<i>Homo sapiens</i>	70.000	3.300
Plantae	<i>Nicotiana tabacum</i>	43.000	4.500
	<i>Arabidopsis thaliana</i>	16–33.000	70–145

\* veličina genoma izražena je u megabajzama, odnosno u milijunima parova baza

## Genom nije zbroj gena

Razvoj molekularne genetike sedamdesetih i osamdesetih godina pokazao je da je za normalno funkciranje gena u metabolizmu stanice iznimno važna i nekodirajuća DNK, koja se nalazi u neposrednoj blizini ili unutar gena jer o njoj ovisi hoće li i kada doći do prepisivanja (transkripcije) informacije, koliko primarnog transkripta će nastati i hoće li iz njega moći nastati konačna poruka za sintezu proteina. Ustanovljeno je da je važan i širi kontekst u kojem se gen nalazi, jer njegovim premještanjem (zajedno sa susjednim nekodirajućim regijama) unutar genoma mogu nastati značajne promjene u ekspresiji. Takva su istraživanja otkrivala potrebu za cijelovitijim pristupom genetičkom materijalu, pristupom koji neće biti ograničen na informacijski sadržaj gena koje smo izolirali na osnovi nekog više

ili manje očitog fenotipa. Naravno, potpunu informaciju o ukupnom sadržaju genoma nekog organizma mogla je dati jedino potpuna sekvencija DNK tog organizma, ali tehnološka i finansijska ograničenja još prije petnaesetak godina činila su takvu zamisao vrlo kontroverznom. Protivnici su navodili da će odvajanje sredstava za projekte sekvencioniranja genoma usporiti istraživanja na drugim područjima, što se već događalo s istraživanjima AIDS-a, a da je krajnji znanstveni domet ipak vrlo ograničen. Zašto bismo sekvencionirali DNK koja ne kodira (a takve je kod viših organizama više od 95%) pa čak i DNK koja kodira za proteine za koje dosad nije bilo interesa, kad postoji toliko jasno definiranih i važnih znanstvenih problema? Uz to, prelazak sa sekvencioniranja kontinuiranih fragmenata DNK od desetak tisuća nukleotida na fragmente od oko  $10^8$  nukleotida činio se s jedne strane tehnički neizvjesnim, a s druge strane besmislenim ako se ne razvije odgovarajuća informatička potpora. Pristaše sekvencioniranja cijelokupnih genoma tvrdili su da će neselektivno sekvencioniranje dati niz novih informacija o genima i proteinima ali i o gradi kromosoma, pogotovo kod složenih, eukariotskih organizama. Osim struktturnih elemenata s jasno određenom ulogom (centromera, telomera, ishodišta replikacije), moći će se prodrijeti i u tajnu nekodirajućih sekvencijskih razbacanih po cijelom genomu ili kratkih motiva ponavljenih na jednom mjestu nekoliko stotina tisuća puta. Konačno, isticalo se, to je put u nepoznato i najvažnije spoznaje ne mogu se predvidjeti – do njih će se doći tek pažljivom analizom cijelokupne sekvencije.

### Sekvencioniranje genoma kvasca

Iako posljednji argument najviše odgovara istraživačkom duhu znanosti (ili možda upravo zbog toga), nije bio presudan da se osiguraju sredstva za prvi genomske projekte. Uspješna inicijativa trebala je obuhvatiti znanstveni, komercijalni i politički interes, a to se dogodilo u projektu sekvencioniranja genoma kvasca *Saccharomyces cerevisiae*. Kvasac je od pedesetih godina postao nezaobilazan organizam u nizu temeljnih genetičkih istraživanja, a sedamdesetih je postao i prvi eukariot na kojem je uspješno primijenjena tehnologija rekombinantne DNK. Osnovni stanični procesi jednaki su za svaku eukariotsku stanicu pa ih je bolje istraživati na što jednostavnijem modelu, u ovom slučaju na mikroorganizmu koji se jeftino i brzo može uzgajati u laboratorijskim uvjetima. Uz to, kvasac je industrijski najznačajniji mikroorganizam (pivo, vino, alkohol, pekarska industrija)iza kojeg stoji ogromno tržište, tako

da i najmanje poboljšanje proizvodnih karakteristika vrlo brzo vraća uložena sredstva. Konačno, u želji da pokaže kako se udružena Europa može nositi s vrhunskom tehnologijom i financirati projekte koji bi bili preskupi za pojedine zemlje članice, Europska unija je tražila velike znanstvene projekte koji bi pojačali suradnju pojedinih laboratorijskih grupa, a istodobno pomirili komercijalni interes s interesom za temeljna biološka istraživanja. Iako je organizacija i koordinacija projekta vođena pod okriljem EU, tek nešto više od polovice ukupne sekvencije izrađeno je sredstvima Komisije za biotehnologiju Europske unije, a ostatak su finansirali National Institute of Health (SAD), McGill University (Kanada) te dvije privatne kompanije, Wellcome Trust (UK) i RIKEN (Japan). Projekt sekvencioniranja trajao je od listopada 1989. do travnja 1996., a konzorcij unutar EU obuhvaćao je ukupno 621 znanstvenika iz 92 laboratorijskih grupa s ukupno utrošenih oko 25 milijuna \$. Ti se podaci odnose na sekvencioniranje 55% kvaščeva genoma, koji je oko 200 puta manji i znatno jednostavniji od humanog genoma! Ukupno je očitano oko 300.000 gelova, a procjenjuje se da je učestalost grešaka u publiciranoj sekvenciji oko 0,03% (2,3). Sekvencija prvog cjevitog kromosoma objavljena je 1991. godine, a rad je potpisalo 147 autora iz 37 institucija (4). Svaka istraživačka skupina bila je zadužena za određeni dio kromosoma III koristeći jednu od dvije uobičajene tehnike sekvencioniranja. Ubrzo se ustavilo da takav pristup nije učinkovit, pa u kasnijim fazama projekta sekvencioniranje se sve više provodi u specijaliziranim centrima. Danas se za slične projekte potpuno koristi robotika u pripremi uzorka, enzimskim reakcijama, elektroforezi, očitavanju i pohrani podataka, premda je metoda ista kao pri sekvencioniranju prvoga genoma, genoma virusa  $\phi$ X174 (5). Zbog toga je cijena sekvencioniranja po bazi pala s oko 6\$ 1991. godine na oko 10 centi, koliko košta danas u specijaliziranim centrima.

### Analiza jednostavnoga eukariotskoga genoma

Koliko haploidni genom kvasca ima parova baza? Bez obzira na to što je sekvencija potpuna, jasno je da točnog odgovora na to pitanje nema zbog polimorfizma sekvencije koji postoji između različitih sojeva kvasaca, kao i zbog nestabilnosti ponovljenih sekvencija koja odražava "plastičnost" genoma. Za sekvenciju iz koje su izuzeta takva ponavljanja obično se navodi podatak od 12.069 kilobaza ili jednostavno 12 megabaza (2,3,6). Neočekivani problemi iskrasnuti će kad pokušamo odgovoriti na osnovno pitanje, koliko genom kvasca sadrži gena? Ako bismo željeli sa si-

gurnošću utvrditi da neki dio DNK kodira za funkcionalni polipeptid ili RNK molekulu, morali bismo pokusom ili prema analogiji pokazati da genski produkt ima neku ulogu u metabolizmu stanice. Kako se to za veliki broj potencijalnih gena još nije utvrdilo, termin "gen" zamjenjuje se terminom ORF (prema engl. open reading frame ili otvoreni okvir čitanja), koji se odnosi na slijed od najmanje stotinu neprekinutih kodona (tripleta), odnosno polipeptid od stotinu aminokiselina. Prema takvu načelu određeno je ukupno 6183 ORF-a, a svaki od njih ima šifru koja odražava njegov točan položaj unutar genoma (3). Na primjer, ORF s oznakom YAL016w šesnaesti je ORF na lijevoj (L) ruci kromosoma I (A) s kodirajućim gornjim (w, radi Watson) lancem i u ovom slučaju odgovara jednom od gena uključenih u metabolizam purina (*ADE1*). Međutim, sigurno je da je stvarni broj gena manji od ovako određenog broja ORF-ova jer bi bilo koja nasumično odbранa sekvensacija veličine kvaščeva genoma (12 megabaza) dala nekoliko stotina lažnih gena. Neki od takvih lažnih gena mogu se eliminirati na temelju čestog korištenja kodona neuobičajenih u kvasca (imaju nizak C.A.I. ili codon adaptation index), ali su s druge strane poznati i geni koji kodiraju za proteine od samo nekoliko desetaka aminokiselina. Na temelju takvih korekcija ukupan se broj kvaščevih gena koji kodiraju za proteine i čine "proteom" kvasca procjenjuje na oko 5.800, premda se u literaturi mogu sresti i druge vrijednosti. Postupak analize tako velike količine informacija o genima i proteinima tek je započeo i daje snažan zamah novoj biološkoj disciplini – bioinformatici. (U specijaliziranim centrima za sekpcioniranje polovica zaposlenih stručnjaka su biolozi, a polovica informatičari.) U vrijeme kad je projekt sekpcioniranja kvaščeva genoma bio pri kraju, metodama klasične i molekularne genetike već je bila ustanovljena uloga za oko 2.000 gena dok je za još oko 2.000 gena, pronađena veća ili manja homologija s proteinima koji imaju poznatu ulogu. Potpuno je nepoznata bila uloga za oko 30% gena (odnosno proteina), što znači da je gotovo 1/3 gena najbolje genetički karakteriziranog organizma izbjegla svim zamakama klasične genetike utemeljene, još od Mendela, na uočljivu fenotipu. Reakcija na to otkriće ubrzo je uslijedila tako da je već 1996. godine ponovno unutar Europske unije, organiziran projekt EUROFAN (*European Functional Analysis Network*). Organizacija tog projekta temelji se na pozitivnim iskustvima projekta sekpcioniranja i u prvoj fazi želi se otkriti uloga za 1.000 dosad nepoznatih gena (7). U radu sudjeluje 114 laboratorija a svi rezultati, kao i cjelokupni biološki materijal, dostupni su javnosti nakon

što se iskoristi pravo patentiranja komercijalno zanimljivih otkrića. Sam postupak analize funkcije nepoznatih gena ostvaruje se u tri faze: (a) Najprije se konstruiraju "knock out" mutanti. Zahvaljujući vrlo efikasnoj homolognoj rekombinaciji, kod kvasca je jednostavno zamijeniti dio DNK iz genoma stranom DNK (ta je tehnika ujedno osnova genske terapije). U ovom slučaju, iz genoma kvasca izbacuju se ORF-ovi nepoznate uloge. (b) Mutanti s izbačenim (deletiranim) genom nepoznate uloge podvrgavaju se nizu testova, posebno prilagođenim ovom projektu kako bi se pronašao bilo kakav fenotip. (c) Mutanti kod kojih je uočen neki fenotip dalje se genetički i biokemijski karakteriziraju u vrlo usko specijaliziranim laboratorijima. Ovaj projekt je ujedno i početak masovnog i sistematskog korištenja "reverzne genetike", gdje se na osnovi poznatoga gena traži nepoznati fenotip. Informacije koje zasad stižu iz laboratorija uključenih u EUROFAN upozoravaju na začuđujuće veliki broj gena za koje, usprkos svim naporima, nije ustanovljen nikakav fenotip. Da li bi se takav fenotip pronašao u prirodnim životnim uvjetima (npr. na zrnu grožđa ili nožici kukca) ili se jednostavno radi o genima koji su "nusproizvodi" evolucije? Jesu li to "skladišta" proteinskih domena za evoluciju nekih budućih proteina i možemo li uopće govoriti o genima ako njihov produkt nije "funkcionalni protein ili RNK"? Jedna skupina istraživača pokušava konstruirati soj kvasca s najmanjim mogućim brojem gena izbacujući jedan po jedan "nebitni" gen kako bi se ustanovilo koji je najmanji broj bioloških funkcija potreban za život eukariotskog organizma.

Te spoznaje, bez obzira na njihovo značenje, samo su manji dio rezultata dobivenih sekvencioniranjem genoma. Onaj drugi dio, koji bi zapravo definirao uže područje genomike, jest analiza genoma u cjelini. Tako je ustanovljeno da se gotovo polovica genoma kvasca sastoji od sekvencija koje se nalaze ponovljene još na jednom mjestu unutar genoma, ali u nešto izmijenjenom obliku (3). Produkti takvih paralognih gena zadržali su neke karakteristične domene, ali su dobili specijalizirane funkcije u metabolizmu. Moguće je da je tijekom evolucije došlo do fuzije dvaju haploidnih genoma nakon čega su uslijedili genetički prerasporedi, uz gubljenje dijelova genoma i diversifikaciju sekvencija koje su ostale u dvije kopije. Sličnim mehanizmom objašnjavaju se i drugi veliki skokovi u evoluciji koji su doveli i do nastanka sisavaca (1). Svih šesnaest kromosoma kvasca posebno su analizirani kako bi se utvrdio broj i raspored ishodišta replikacije, kao i zajedničke, odnosno specifične karakteristike svih 16 centromera i 32 telomere. Potvrđeno je da je genom kvasca iznimno kondenziran i

da geni sačinjavaju više od 75% genoma kao i da postoje regije s većom i manjom gustoćom gena. Oba lanca dvostrukе uzvojnica (popularno "Watson" i "Crick") podjednako često su kodirajući, ali su uočena znatna lokalna odstupanja. Začuđuje i otkriće da se udio GC-parova značajno mijenja (u valovima) uzduž kromosoma, i to zahvaljujući promjenjivoj trećoj bazi u kodonu. Takve zakonitosti moguće su se otkriti samo analizom sekvencije velikih, kontinuiranih fragmenata DNK i ni jedno od ponuđenih objašnjenja za ta opažanja zasad nema eksperimentalne potvrde. Poznavanje sekvencije svih mogućih gena omogućilo je i istraživanja kontrole ekspresije gena na razini cjelokupnoga genoma primjenom tehnike DNK-čipova (8).

### Usporedna genomika i sekvencioniranje genoma čovjeka

Sekvencija genoma kvasca *Saccharomyces cerevisiae* prva je potpuna sekvencija eukariotskog genoma i objavljena je ubrzo nakon što su završene sekvencije prvih bakterija, *Haemophylus influenzae* i *Mycoplasma genitalium* (Tablica 2). Do danas je poznata sekvencija još 15 bakterijskih genoma (od toga su četiri arhebakterije), a nedavno je publicirana sekvencija drugog eukariota, nematode *Caenorhabditis elegans* (9). Poznato je da se sekvencioniraju genomi još sedamdesetak bakterija, kvasca *Schyzosaccharomyces pombe*, plijesni *Aspergillus nidulans*, biljke *Arabidopsis thaliana*, vinske mušice *Drosophila melanogaster*. Međusobno uspoređivanje cjelokupnih genoma (comparative genomics) otvorilo je nove mogućnosti istraživanja i znatno je obogatilo našu predodžbu o osnovnim biološkim procesima (10,11,12). Tako je npr. ustanovljeno da geni eukariota imaju više sličnosti s genima prvih bakterija (eubacteria), ali su procesi replikacije, transkripcije i translacije sličniji kod arheobakterija (11,12), što je dovelo do nove teorije o postanku eukariota (13). Izbor organizama za sekvencioniranje pokazuje da su i dalje prisutni, s jedne strane, čisto temeljni biološki interesi za usporednu analizu genoma na različitom stupnju razvoja, a s druge strane jasni komercijalni interesi. U tom pogledu najzanimljiviji su genomi patogenih mikroorganizama kao i mikroorganizama proizvođača antibiotika. Naime, zbog stalne evolucije rezistencije na različite antimikrobne agense, predviđa se da će zarazne bolesti i u budućnosti biti prvorazredni zdravstveni problem, koji nikada neće biti do kraja riješen. Eksplozija projekata sekvencioniranja ujedno pokazuje da su rezultati prvih takvih projekata premašili očekivanja i pripremaju nas na svakako najzanimljiviji pothvat – sekvencioniranja humanoga genoma. Taj projekt od početka prati javna po-

**Tablica 2.**  
 Potpuno sekvencionirani genomi (siječanj 1999.)

Organizam	veličina*	broj ORF-ova	godina
<b>Eubakterije</b>			
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,830	1850	1995.
<i>Mycoplasma genitalium</i>	580	468	1995.
<i>Synechocystis sp.</i>	3,573	3168	1996.
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	816	677	1996.
<i>Escherichia coli</i>	4,639	4289	1997.
<i>Helicobacter pylori</i>	1,667	1590	1997.
<i>Bacillus subtilis</i>	4,216	4099	1997.
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1,230	1256	1997.
<i>Aquifex aeolicus</i>	1,551	1544	1998.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4,447	4402	1998.
<i>Treponema pallidum</i>	1,138	1041	1998.
<i>Chlamidia trachomatis</i>	1,042	896	1998.
<i>Rickettsia prowazekii</i>	1,111	834	1998.
<b>Arheobakterije</b>			
<i>Methanococcus jannachii</i>	1,664	1750	1996.
<i>Methanobacterium thermoautotrophicus</i>	1,751	1918	1997.
<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	2,178	2493	1997.
<i>Pyrococcus horikoshii (shinkai)</i>	1,738	-	1998.
<b>Eukarioti</b>			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12,069	6183	1996.
<i>Caenorhabditis elegans</i>	97,000	19099	1998.

\* veličina je izražena u kilobazama, odnosno u tisućama parova baza

lemika koja uz znanstvena, tehnološka, organizacijska i finansijska pitanja otvara i cijeli spektar etičkih, filozofskih, socioloških i pravnih pitanja. Zbog velike količine ponovljene DNK, još prije nekoliko godina bilo je tehnički nemoguće osigurati preklapanje sekvencioniranih fragmenata kako bi se sa sigurnošću dobila kontinuirana sekvencija humanih kromosoma. Zbog toga, a i zbog veće ekonomičnosti, naporu su bili većim dijelom usmjereni na sekvencioniranje samo dijelova pojedinih gena (ESTs, expressed sequence tags) i njihovo mapiranje. Veći dio istraživanja na području humanoga genoma koordinira Human Genome Organization (HUGO), ali se dio istraživanja provodi i unutar farmaceutskih i biotehnoloških tvrtki, a pristup dijelu informacija temelji se na komercijalnoj osnovi. Nedavno je u Sjedinjenim Američkim Državama osnovana nova tvrtka u suradnji između The Institute for Genomics Research i tvrtke Perkin-Elmer, čiji je cilj potpuno sekvencionirati humani genom za manje od tri godine

(14). Perkin-Elmer je jedna od vodećih kompanija za proizvodnju laboratorijskih instrumenata, a za ovu svrhu razvili su potpuno automatizirani uređaj za kontinuiranu elektroforezu u 96 kapilara. Ukupni kapacitet tvrtke trebao bi biti 100 milijuna parova baza na dan, što je više od ukupnih današnjih kapaciteta. Dobivene informacije bit će dostupne bez naplate, a komercijalni interes je u prodaji uređaja za sekvencioniranje za druge genomske projekte i za rutinsku upotrebu.

### Kraj genetike?

---

Količina informacija dobivena sistematskom analizom genoma vjerojatno će još neko vrijeme rasti geometrijskom progresijom, a nakon potpune sekvencije humanoga genoma sekvencionirat će se još samo genomi organizama zanimljivih za biotehnologiju. Može se reći da će razvoj genetike, pa i biologije, u prvom redu ovisiti o našim mogućnostima i sposobnostima da se koristimo tim informacijama. To će posve sigurno poticati razvoj bioinformaticke, a sve više genetičara će pokuse s biološkim materijalom zamjenjivati pokusima *in silico*. Međutim, nove hipoteze nastale na temelju analize podataka tražit će provjeru za laboratorijskim stolom na modelnim pokusnim organizmima, a dobiveni rezultati uboćiće nova pitanja. To je jedna od poruka projekta sekvencioniranja kvaščeva genoma koja postaje još uvjerljivija kad se prenese na složenije organizme. Ako je “sve zapisano u genima”, mi smo možda naučili čitati, ali smo daleko od toga da uistinu razumijemo ono što smo pročitali. Frustrirajuće skup, nemaštovit, dosadan i dugotrajan posao sekvencioniranja otvorio je vrata istraživanjima u kojima je jedino ozbiljno ograničenje naša mašta i kreativnost. Paradoksalno, zbog opće dostupnosti većine informacija vezanih za genomske projekte (Tablica 3), rezultati najskupljih bioloških istraživanja mogu se koristiti i u sredinama koje u njima nisu sudjelovale zbog očitih financijskih i tehnoloških ograničenja. To je velika šansa za zemlje koje su usprkos tehnološkom zaostajanju uspjele zadržati razmjerno visoku razinu istraživanja na području bioloških znanosti i koje bi trebale mobilizirati sve snage za školovanje novog naraštaja istraživača za postgenomsko razdoblje. U našem slučaju, korak prema tom cilju bilo bi ponovno uvesti Sveučilišni studij molekularne biologije/genetike, u kojem bi sudjelovali i naši ugledni stručnjaci iz inozemstva. Mladim istraživačima trebalo bi omogućiti rad na modelnim (“školskim”) eksperimentalnim sustavima. Istodobno treba ciljano poticati razvoj bioinformaticke. Propustiti tu priliku znači svjesno

**Tablica 3.**  
Internet-adrese nekih genomskih projekata  
odustati od sudjelovanja u najvećim znanstvenim i tehnološkim pustolovinama budućnosti.

Organizam	Adresa
Bakterije – genomski projekti	<a href="http://www.tigr.org/tdb/mdb/mdb.html">http://www.tigr.org/tdb/mdb/mdb.html</a> <a href="http://www.sanger.ac.uk/Projects/Microbes">http://www.sanger.ac.uk/Projects/Microbes</a>
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	<a href="http://www.sanger.ac.uk/Projects/S_pombe">http://www.sanger.ac.uk/Projects/S_pombe</a>
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<a href="http://genome-www.stanford.edu/Saccharomyces">http://genome-www.stanford.edu/Saccharomyces</a> <a href="http://speedy.mips.biochem.mpg.de/mips/yeast/index.html">http://speedy.mips.biochem.mpg.de/mips/yeast/index.html</a>
Pljesni	<a href="http://fungus.genetics.uga.edu:5080/">http://fungus.genetics.uga.edu:5080/</a>
Biljke	<a href="http://jijo6.jic.bbsrc.ac.uk/">http://jijo6.jic.bbsrc.ac.uk/</a> <a href="http://genome-www.stanford.edu/Mendel/">http://genome-www.stanford.edu/Mendel/</a> <a href="http://www.nsf.org">http://www.nsf.org</a> <a href="http://genome-www.stanford.edu/Arabidopsis">http://genome-www.stanford.edu/Arabidopsis</a>
<i>Caenorhabditis elegans</i>	<a href="http://genome.wustl.edu/gsc/gschmpg.html">http://genome.wustl.edu/gsc/gschmpg.html</a>
<i>Drosophila melanogaster</i>	<a href="http://edgp.fruitfly.org">http://edgp.fruitfly.org</a> <a href="http://edgp.ebi.ac.uk/">http://edgp.ebi.ac.uk/</a>
Miš	<a href="http://www.genome.wi.mit.edu/cgi-bin/mouse/index">http://www.genome.wi.mit.edu/cgi-bin/mouse/index</a>
Čovjek	<a href="http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/home.html">http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/home.html</a>

## LITERATURA

1. Miklos, G. L. G., Rubin, G. M. (1996), The role of the genome project in determining gene function: insights from model organisms, *Cell*, 86:521-529.
2. Dujon, B. (1996), The yeast genome project: what did we learn?, *Trends Genet.*, 12:263-270.
3. Goffeau, A. et al. (1997), The yeast genome directory, *Nature*, 387 (suppl.):1-105.
4. Oliver, S. et al. (1992), The complete DNA sequence of yeast chromosome III, *Nature*, 357:38-46.
5. Sanger, F., Air, G. M., Barrel, B. G., Brown, N. L., Coulson, A. R., Fiddes, J. C., Hutchison, C. A., Slocombe P. M., Smith, M. (1977), Nucleotide sequence of bacteriophage  $\lambda$ X174, *Nature*, 265:678-695.
6. Goffeau, A., Barrell, B. G., Bussey, H., Davis, R. W., Dujon, B., Fellmann, H., Galibert, F., Hocheisel, J. D., Jacq, C., Johnston, M., Louis, E. J., Mewes, H. W., Murakami, Y., Philippson, P., Tettelin, H., Oliver, S. G. (1996), Life with 6000 genes, *Science*, 274:546-567.
7. Oliver, S. (1996), A network approach to the systematic analysis of yeast gene function, *Trends Genet.*, 12:241-242.
8. Holstege, F. C. P., Jennings, E. G., Wyrick, J. J., Lee, T. I., Hengartner, C. J., Green, M. R., Golub, T. R., Lande, E. S., Young, R. A. (1998), Dissecting the regulatory circuitry of a eukaryotic genome, *Cell*, 95:717-728.
9. The *C. elegans* Sequencing consortium, (1998), Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology, *Science*, 282:2012-2018.
10. Chervitz, S. A., Aravind, L., Scherlock, G., Ball, C. A., Koonin, E. V., Dwight, S. S., Harris, M. A., Dolinski, K., Mohr, S., Smith, T.,

- Weng, S., Cherry, J. M., Botstein, D. (1998), Comparison of the complete protein sets of worm and yeast: orthology and divergence, *Science*, 282:2022-2028.
11. Tang, C. M., Hood, D. W., Moxon, E. R. (1997), *Haemophilus influenzae*: the impact of whole genome sequencing on microbiology, *Trends Genet.*, 13:399-404.
  12. Olsen, G. J., Woese, C. R. (1997), Archeal genomics: an overview, *Cell*, 89:991-994.
  13. Martin, W., Muller, M. (1998), The hydrogen hypothesis for the first eukaryote, *Nature*, 392:37-41.
  14. -----, (1998), New human gene effort, *Genetic Engineering News*, 18(11):1-50.



---

6.

BILJKE

---





---

Sibila  
JELASKA

# KORISNOST I OPASNOST OD TRANSGENIČNIH BILJAKA



## Uvod

---

Odmah nakon računalne tehnologije genska je tehnologija druga čiji razvitak u posljednja dva desetljeća znatno mijenja naš život. I dok je kompjutorska tehnologija prodrla u svaku poru našega postojanja ne izazivajući velik otpor, prema genskoj tehnologiji javno mnjenje pokazuje odbojnost i otpor i nastoji zaustaviti, ili barem usporiti, brz ulazak genetički preinačenih ratarskih kultura (transgeničnih biljaka) u naša polja i našu hranu. Na žalost, zbog nedovoljnog znanja o složenoj znanstvenoj osnovi genske tehnologije, suprotstavljanje opće javnosti uglavnom je emocijonalno. Ta činjenica otežava raspravu i razborito dokazivanje čini krajnje teškim. Rasprave koje se vode često su bez potrebne ozbiljnosti koju problematika zaslužuje. (14)

Od početnih istraživanja do primjene genetičkog inženjerstva (rekombinantne DNA-tehnologije) u modernoj biljnoj biotehnologiji raspravlja se o potencijalnoj dobiti te o opasnostima takva postupka što intrigira najširu javnost, medije, osobe i institucije koje donose političke odluke na razini države. Trenutačno naše iskustvo i znanje o međudjelovanju gena i transgena s biljnim svojstvima ili pak s okolišem ograničeni su, pa se rasprave o ugroženosti okoliša od primjene biljne biotehnologije (transgeničnih biljaka) uglavnom temelje na pretpostavkama i nestvarnim postavkama. Razmišljanja o primjeni transgeničnih biljaka postaju još složenija zbog činjenice da biotehnologija uključuje patentno pravo, prava poljodjelaca, zaštitu korisnika, etička pitanja i biološku zaštitu. Određene interesne grupacije traže da se uspori razvitak novih tehnologija, druge prosvjeduju zbog poteškoća u ostvarivanju patentne zaštite ili pak traže da javno mnjenje brže prihvati tehnologiju. Ekolozi se boje gubitka biološke raznolikosti ili zagadenja okoliša genima, dok pobornici tehnologije obećavaju prehraniti rastuću ljudsku populaciju ne narušavajući prirodne ekosustave.

O upotrebi genetičkoga inženjerstva odlučuju nacionalna i međudržavna politička i zakonodavna tijela koja

primjenjuju različite propise o tržišnoj primjeni genetički preinačenih biljaka (genetically modified organisms, GMO).

Iako rasprave za i protiv još nisu završene, danas su transgenične biljke stvarnost. Čvrsta veza znanstvenih istraživanja i industrije ubrzala je posljednjih godina razvitak biljne biotehnologije, posebno u tržišno orijentiranim institucijama. Površine na Zemlji zasijane transgeničnim biljkama povećane su s tri milijuna ha u 1996. god. na više od 13 milijuna ha u 1997.<sup>8</sup>, da bi u 1998. god. 35 milijuna ha zemljišta bilo zasijano transgeničnim poljoprivrednim kulturama, od kojih više od 18 milijuna ha u SAD-u otpada na *Round up Ready<sup>R</sup>* soju (soja otporna na herbicid glyphosate). Oko 7 milijuna ha zemljišta zasijano je kulturama koje su otporne na kukce i na oko 2 milijuna ha tla zasijane su biljke otporne na virus, a sve su kulture dobivene primjenom genske tehnologije. Od spomenutih 35 milijuna ha zasijanih transgeničnim kulturama, 88% zemljišta otpada na Sjevernu Ameriku, 6% na Latinsku Ameriku, 6% na Aziju te oko 1000 ha na Francusku. Prepostavlja se da u Europi do 2000. god. neće biti zasijano više od 1% ukupnih svjetskih zemljišta pod takvim kulturama. Ti podaci nepobitno pokazuju da poljoprivredna proizvodnja dobiva novu dimenziju. (22) Do sada nije obaviješteno niti o jednoj ozbiljnoj šteti od tih biljnih kultura, iako je provedeno više od 3000 poljskih pokusa na 15000 lokacija, koje su zasijane transgeničnim biljkama. (23)

Na pitanje: da li je prethodno provedeno promatranje i utvrđivanje ekološkog rizika od transgeničnih poljoprivrednih biljaka može se postaviti protupitanje i dati odgovor: odluke o tržišnoj proizvodnji neke biljne odlike uvek su se donosile na temelju agronomskih karakteristika nove sorte a ne prema njezinu utjecaju na okoliš. Sadnja transgeničnih kultura, međutim, omogućiće istraživanje i prikupljanje podataka o ponašanju takvih biljaka u okolišu.

I u slučaju da su transgenične biljke potencijalna opasnost za okoliš, treba istaknuti da mnogo stvarniji i katastrofalan učinak ima intenzivna poljoprivredna praksa koja se provodi bez transgeničnih poljoprivrednih kultura ili s njima. Ne tako davno ekolozi su raspravljali o transgeničnim biljkama kako bi istaknuli svoju opravdanu zabrinutost zbog teškoča koje je izazvala poljoprivredna praksa. Na žalost, rasprava se usredotočila više na postupak (tj. na genetičko inženjerstvo) nego na konačan proizvod (tj. na dobivenu poljoprivrednu biljku i njezine osobine), čime se potpuno zanemarilo jedinstveno stajalište znanstvenika da opasnost može prouzročiti svojstvo konačnog proizvoda a ne sam postupak. (2) Događa se da i pravna regulativa i

neki tehnički vodiči slijede takve krive i proturječne puteve.

Pratiti prirodan prijenos gena u prirodnim populacijama (npr. pomoću specifičnih biljega) vrlo je teško, prvenstveno zbog velike varijabilnosti unutar tih populacija. Ne-mogućnost utvrđivanja prenošenja gena u prirodnim populacijama, međutim, ne znači da prijenos gena ne postoji.

Pokusи su pokazali da se svojstvo kodirano sekvencom DNA (genom), također i rekombinantnom sekvencom (transgenom), može prenijeti iz agronomске kulture u divlju populaciju i obrnuto, čak ako biljke nisu blisko srođene. (12)

### **Potencijalni rizici od transgeničnih biljaka**

---

Mogu se prepostaviti tri različita scenarija rizika: (7)

- (1) Transgenična biljka je sama po sebi izvor opasnosti.
- (2) Izvor opasnosti je introgresija i/ili prijenos gena (*gene-flow*).
- (3) Opasnost je horizontalni prijenos gena (rekombinantna DNA-tehnologija).

Zajednička opasnost svih tih scenarija za okoliš bila bi da genetski preinačena poljoprivredna biljka zamijeni prirodnu vrstu. To bi se moglo dogoditi kad se transgenične biljke oslobođaju u područjima gdje je središte izvornosti takve biljne vrste. (4)

### **Agresivna biljna kultura**

---

Mogu se razmotriti dvije mogućnosti. Kao prvo da se transgenična poljoprivredna kultura proširi izvan poljoprivrednih zemljišta i da zamijeni divlju srodnu vrstu. Do danas nije utvrđen ni jedan dokumentiran primjer da je poljoprivredna sorta osvojila divlja tla. Druga mogućnost bila bi da transgenična kultura postane agresivna unutar poljoprivrednog zemljišta. U Velikoj Britaniji i Nizozemskoj ta se mogućnost smatra izričito poljoprivrednim problemom. (19)

Svrha poljoprivrednoga oplemenjivanja ratarskih kulturna oduvijek je bila uvesti u biljku gene koji su nosili otpornost na kukce, virusе i herbicide. Glavni razlog tomu bio je da se smanji primjena agrokemikalija te da se poveća prinos, stabilnost i kvaliteta ratarske biljke. Možemo, dakle, zaključiti da je prijenos gena stvarnost te da se i dosad provodio. Sljedeće pitanje jest da li je realno prepostavljati stvaranje novih agresivnih korovnih biljaka kao rezultat prijenosa rekombinantnoga gena, transgena iz sro-

dne poljoprivredne vrste u divlju vrstu? Početni je problem kako predvidjeti agresivnost nekog svojstva uvedenog u biljku? Bakerova lista navodi 12 karakteristika, koje određuju agresivnost neke biljne vrste: autogamija, kratko generacijsko vrijeme, velika proizvodnja sjemena, dugotrajna vijabilnost sjemena, brza prilagodba različitim okolišnim uvjetima i dr. (1) Vrsta *Impatiens glandulifera* postala je osvajačka (agresivna) sa samo dva Bakerova svojstva, dok druge dvije srodrne vrste *I. capensis* i *I. parviflora* to nisu, iako se vrlo malo razlikuju od vrste *I. glandulifera*. (21)

Tradicionalni postupci unošenja gena za otpornost na virus, kukce ili gljivice nisu shvaćeni kao opasnost nego kao prednost. Jasno, to nije razlog da se ne procjenjuje opasnost od unošenja stranih gena i transgena. No naše ograničeno znanje s tog područja pribjegava pretpostavakama pomoću kojih, niti uz primjenu statističkih osnova nije moguće predvidjeti konačan učinak u svakom pojedinačnom slučaju. Važno je ovdje istaknuti da predviđanja te vrste nisu ograničena samo na genetički preinačene biljne kulture.

Vrlo je vjerojatno da će unos transgeničnih biljaka u Europu znatno promijeniti poljoprivrednu proizvodnju. Navika pijenja kave i čaja promijenila je poljoprivrednu proizvodnju izvan Europe. Nadalje, procijenjeno je da je posljednjih stoljeća više desetaka tisuća biljnih vrsta (koje su nosile brojna pogodna svojstva) uneseno u Europu, (18) no tek su se neke od tih vrsta prilagodile i održale bez zaštite i trajne brige čovjeka. Malo vrsta koje su se pokazale agresivnima nisu promijenile običaj uvođenja novih vrsta (npr. kivi u Hrvatsku) i potencijalna je opasnost prihvaćena.

Vjerojatnost prijenosa gena visoka je u središnima izvornosti i na svakoj lokaciji gdje poljoprivredna kultura ima bliske korovne srodnike. (3,17) Iz toga možemo pretpostaviti da se prenošenje gena u oba smjera javlja i nastavlja još od drevnih vremena. Rekombinantna DNA-tehnologija vrlo je osjetljivo oruđe kojim možemo objasniti fenomen genskoga prijenosa. No, pojava se treba utvrditi za svaku specifičnu lokaciju, poljoprivredni postupak i okoliš u kojem će se događati. Ostaje, međutim, nejasno zašto ispitivanje utjecaja prijenosa gena mora biti ograničeno na transgenične kulture? Još uvijek znamo premalo o mehanizmima prirodne otpornosti na bolesti i druge stresne uvjete. Genetičko inženjerstvo nije promijenilo cijele oplemenjivača. Otpornost na gljivice, bakterije, virusse, vodni stres čak i na herbicide bila je utvrđena, odabrana i uvedena u pojedine poljoprivredne kulture i prije genske tehnologije. Rajčica postaje otporna na gljivice prei-

načenim genom za glukanazu ili klasičnim oplemenjivanjem i unosom gena za otpornost iz udaljenih srodnih vrsta. Otpornost na herbicid može se postići selekcijom ili genetički preinačenim genom. Prirodna otpornost može se ostvariti povećanom ekspresijom glukanaze ili učinkovitom beta-glukanazom ili mutacijom gena koji je meta za molekulu herbicida. Javno mnijenje prihvata prirodno svojstvo koje je kodirano genom ili genima, i prihvata interakciju okoliša s navedenim svojstvom, a ne sa sekvencom kao takvom koja određuje svojstvo. Koji su razlozi da se procjenjuje i sudi samo transgenima?

### Horizontalni prijenos gena

---

Horizontalni prijenos gena opisuje činjenicu da se DNA ne prenosi i širi samo križanjem odnosno spolnim procesom nego i na druge načine. Uspoređivanje sekvenci pokazalo je što udaljene srodne vrste sadrže homologne sekvence koje se mogu tumačiti njihovim horizontalnim prijenosom. Biljni genomi sadrže brojne retroviralne sekvene. Vrlo malo znamo o kriptičnim virusima, viroidima i DNA. Bakterije *Agrobacterium sp.* prenose DNA između dva carstva (biljnoga i bakterijskoga), neki virusi inficiraju kvasce i bakterije, pa i kukce. Počinjemo razumijevati gene i genome kao nešto dinamično što se može unijeti u biljni organizam, ali ipak ne toliko dinamično da bi u kratku vremenu ugrozilo integritet vrste. Ti nalazi nisu posljedica molekularne genetike i genetičkog inženjerstva nego su njima protumačeni.

Malobrojna istraživanja pokazala su da bakterije mogu postići otpornost na antibiotik iz degradirajućih transgeničnih biljaka. (16) U početku je ta spoznaja izazvala ozbiljnu zabrinutost jer mnoge transgenične biljke imaju sekvene odgovorne za otpornost na antibiotike (aminoglikozide kao što su neomicin, kanamicin ili geneticin). Analogni rezultati dobili su Mitten i sur. (13) analizirajući potencijalno primanje gena za otpornost na antibiotik u bakterija iz ljudskog probavnog sustava. U oba slučaja bakterije su mogle postati otporne primanjem gena za otpornost iz okoline. Promatraljući prijenos gena za otpornost na antibiotik u bakterije kao potencijalni rizik, istodobno zanemarujemo učinak potencijalnog primanja brojnih drugih biljuna parova baza iz biljke, koji su odgovorni za sintezu nepoznatih biljnih produkata. Njihov potencijal u rekombinaciji, u toksičnosti ili u izazivanju alergija zanemarujuemo iako ništa ne znamo o međudjelovanju tih sekvenci u bakterijskom metabolizmu. Ovdje odbijamo činjenicu da

biljka predstavlja ekosustav koji pruža utočište brojnim endofitskim organizmima.

Sve bakterije pokazuju vlastitu snošljivost na aminoglikozide ili beta-laktam antibiotike. Uz tu činjenicu da li je stvarno ozbiljan i dodatan rizik prijenos gena npt-II (kodira otpornost na kanamicin) iz transgenične biljke u bakterije?

Analiza sveukupne genetičke raznolikosti na razini DNA pokazala je da se samo 1-10% zemljanih bakterija mogu uzgajati u laboratoriju. Možda nije previše spekulativno pretpostaviti sličnu sliku i za endofitske organizme na biljkama. Navedene činjenice nisu argumenti da se ne procijeni opasnost u otpuštanju genetski preinačenih poljoprivrednih kultura; one samo pokazuju da smo već i do sada prihvatali i bili okruženi istom vrstom rizika u koji ulazimo primjenom transgeničnih biljaka.

## Očuvanje biološke raznolikosti i biološka zaštita

Zabrinutost znanstvenika i interesnih skupina kao i mišljenje javnosti nametnulo je izradu vodiča za biološku zaštitu. Općenito, te se upute odnose na postupke u otpuštanju genetski preinačenih biljaka u polje i zamišljene su da sprječe svaki mogući rizik ili neočekivan štetan utjecaj. Biološka zaštita može se definirati kao strategija koja će zaštiti svaki biološki organizam ili ekosustav od opasnog ili potencijalno opasnog organizma, tj. biološka zaštita nije ograničena samo na transgenične biljke. Dapače, OECD potiče koncepciju prisnosti te ističe da genetski preinačene biljke same po sebi ne izazivaju poseban rizik. Takav je pristup usmjeren na proizvod, konačan rezultat a ne na postupak. No, ako se transgenične biljke u načelu ne razlikuju od ostalih biljaka, zašto postoji potreba za posebnom procjenom rizika od njih?

Međunarodna zajednica potiče zemlje u razvoju da izrade upute za biološku zaštitu, korištenje i otpuštanje genetski preinačenih biljaka u prirodu i savjetuje da se upute temelje na dokumentu International Protocol on Biosafety. Biološka zaštita u biotehnologiji obuhvaća također pitanja o odgovornosti, kompenzaciji i nadoknadi. To je posebno važno jer se legislativa od države do države vrlo razlikuje. (10,22)

## Etika

S etičkoga stajališta patentno pravo na život ne zvuči razumno i vlasništvo nad živim organizmom čini se problematičnim (nije ograničeno na genetičko inženjerstvo). Mo-

ralne i etičke dvojbe općenito se prihvaćaju kao nešto dobro i za to ne trebaju znanstvenu potporu. S druge strane, mišljenje javnosti može se prihvatiti kao potencijalna prepreka primjenama genske tehnologije. Bilo bi korisno i od pomoći ne mijesati prihvaćanje javnosti i etiku. Nema sumnje, razvitak novih tehnologija (uključujući molekularnu genetiku i dijagnostiku, genetičko inženjerstvo, embriologiju, neuroznanost) uvjetovat će dramatične promjene u ljudskom životu, no imat će i društvene implikacije. (11) Etičke vrijednosti mogu sudjelovati u odlučivanju hoćemo li primijeniti genetičko inženjerstvo u otpuštanju transgeničnih biljaka i u koju svrhu. To se može znatno razlikovati ovisno o potrebama raznih društvenih zajednica, (15) što pokazuje da je bioetika pretežito fenomen zapadnog društva, a čak i u Europi sadržaj i struktura rasprava o bioetici znatno se razlikuju unutar pojedinih država. (20)

Zaštita prirode, ekosustava i biološke raznolikosti nije samo po sebi sadržaj etike. I uz pretpostavku da će otpuštanje transgenične poljoprivredne biljne vrste ugroziti prirodu i biološku raznolikost, postoji nekoliko pitanja na koja prethodno treba odgovoriti. 1) Koji ekosustav treba zaštititi i što podrazumijevamo pod prirodnim ekosustavom? 2) Koja su mjerila raspoloživa i prihvatljiva u određivanju štete? 3) I, najvažnije pitanje, kako prirodu i biološku raznolikost definirati? Suprostavlјati Prirodu ili Božje djelo novoj tehnologiji ne temelji se na argumentima niti je to sadržaj etike. Primjena ili odbacivanje genetski preinačenih biljaka samo po sebi nije utemeljeno na etičkim vrijednostima i nema ništa posebno etičkog u biotehnologiji ili genetičkom inženjerstvu. Kao i druge ljudske aktivnosti ili neaktivnosti one poprimaju etičku dimenziju kad se njihov učinak na okoliš ili društvo pokaže neprihvatljivim i štetnim za društveni sustav i ljudsko preživljenje.

### Intelektualno vlasništvo i patenti

Pretpostavlja se da je patentno pravo glavna zapreka razvoju biljne biotehnologije. Oplemenjivanje neke poljoprivredne kulture genetičkim inženjerstvom vrlo je skupo jer uključuje nadoknadu, autorske tantijeme, licence i veću tržišnu cijenu. Kako se to odražava na zemlje u razvoju, ne treba previše objašnjavati, no ne slaže se s postavkama da će biljke oplemenjene primjenom genske tehnologije hraniti siromašan svijet. Činjenica je, međutim, da bez zaštite intelektualnog vlasništva biljna biotehnologija neće funkcionirati.

Središnje je pitanje što će biti sadržaj patentne materije u budućnosti? Pravila se razlikuju od države do države.

Članice WTO požuruju da se ujednače njihovi nacionalni sustavi kako bi u budućnosti procesi, proizvodi i biološki materijal mogli postati patenirani; sadržaj patenta i geni u tome nisu posebno izuzeti. No što je gen? Samo sekvenca, introni s regulatornim strukturama ili bez njih, i što je sa susjednim sekvencama? I koji lanac dvostrukog heliksa? Trebamo li uključiti genomsku osnovu, u kojoj se gen ekspresira i/ili njegov produkt? Kako nagraditi one koji su namjerno ili nenamjerno sačuvali biološku raznolikost iz koje su patentirani geni i sekvene pronađeni, izolirani i upotrebljeni u budućnosti?

Rasprava o patentima i pravima intelektualnoga vlasništva smatra se najkritičnjim sadržajem i vjerojatno naj-specifičnjim u modernoj biotehnologiji. (5) Uz pretpostavku da se horizontalni prijenos gena (vidjeti prije) javlja često, možda bi tu pojavu trebalo razmotriti kao veću opasnost za patente negoli za okoliš. (6)

Razvitak biljne biotehnologije ubrzat će se reguliranjem patentnog prava, što će povratno ubrzati i poboljšati znanstvena istraživanja. Taj scenarij primijenit će se samo u zemljama u razvoju. Razvijene države imaju ekonomiju i društveni sustav koji nastoji eksplotirati nove ideje, procese i proizvode u tržišne svrhe. Razvijene države odavno su shvatile da treba ulagati u znanstvena istraživanja na čijim se rezultatima temelji njihova razvijenost.

## Zaključak

---

Primjena genske tehnologije nesumnjivo će utjecati na okoliš, zdravlje, ekonomiju i društvene sustave. Također, zabrana te tehnologije snosiće posljedice. I pristaše koji primjenjuju i podupiru tu tehnologiju kao i protivnici koji je odbacuju i osuđuju bit će odgovorni za rezultate njezine upotrebe.

Moderne genske tehnologije dotiču brojne sadržaje, ali treba istaknuti da ti sadržaji nisu ograničeni samo na biljnu biotehnologiju. Rasprave o potencijalnoj opasnosti trebaju se voditi ravnopravno s raspravama o mogućoj dobrobiti i mogućim alternativnim pristupima. Također treba procijeniti i istražiti uzroke otpora prema biljnoj biotehnologiji.

Primjena više od 700 kg/ha mineralnih hraniva izazvala je ekološke probleme u Zapadnoj Europi. Ima li Zapadna Europa zbog toga pravo izražavati bojazan kako će nastati ozbiljni ekološki problemi ako Afrika pterostruko poveća upotrebu umjetnih hranjiva (na cca 30 kg/ha)? Kao biotehnolozi trebamo prihvatićti činjenicu da i druge teh-

nologije i strategije mogu znatno povećati prinos i stabilnost prinosa.

Okoliš i biološka raznolikost još su prvenstveno ugroženi eksploatacijom drva za ogrijev, industrijskim otpadom i intenzivnom poljoprivrednom proizvodnjom. Te probleme transgenične biljke nisu uzrokovale a neće ih niti riješiti.

Mogli bismo se složiti s neprihvatanjem genetski preinacene rajčice u zemljama u kojima rajčice ima na tržištu čak i zimi. No kako suditi rajčici, koja pokazuje odgođeno vrijeme sazrijevanja (truljenja), u zemljama gdje više od pola uroda propadne prije nego dođe na tržište?

Što se tiče biljne biotehnologije, ne treba prihvati ni fundamentalizam ni reducionizam. Vrijeme je da se ustale otvorene rasprave koje će argumentirano pojasniti probleme i pitanja o kojima smo raspravljali. (9)

## LITERATURA

1. Baker, H. G. (1974), The evolution of weeds, *Ann. Rev. of Ecol. and System.*, 5:1-24.
2. Barton, J., Crandon, J., Kennedy, D., Miller, H. (1997), A model protocol to assess the risks of agricultural introductions, *Nature Biotech.*, 15:845-848.
3. Frederick, R. F., Virgin, I., Lindarte, E. (1995), Environmental concerns with transgenic plants in centers of diversity: potato as a model. SEI/BAC, IICA, available from: Biotechnology Advisory Commission, Stockholm Environment Institute.
4. de Kathan, A. (1996), The impact of transgenic crop releases on biodiversity in developing countries, *Biotech. and Devel. Monitor* (Amsterdam) 28:10-14.
5. de Kathan, A. (1998), The debate on risks from plant biotechnology: the end of reductionism? *Plant Tissue Cult. and Biotechnol.*, 4/3-4:136-147.
6. Ellstrand, N. N. (1994), Are there unique risks when testing in centers of diversity. Proc. 3<sup>rd</sup> Intl. Symp. Biosafety Results of Field Tests of Genetically Modified Plants and Microorganisms. Univ. Calif. str. 311-313.
7. Harding, K., Harris, P. S. (1994), Risk assessment of the release of genetically modified plants: a review. MAFF-Chief Scientists Group, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, U.K.
8. James, C. (1997), Global status of transgenic crops in 1997, *ISAAA Briefs*, No. 5.
9. Jelaska, S. (1998), Transgenične biljke - dobrobit ili opasnost za čovječanstvo, *Priroda*, 846/1:9-11.
10. Khalastchi, R. (1997), Elements of a biosafety protocol: Legal issues relating to liability and compensation, u: *Intl. Biosafety - Workshop Proceedings*, Brussels. Friends of the Earth/Les Amis de la Terre, Europe.
11. Kutukdjian, G. B. (1997), The need for bioethics is universal, *Bio-tech. and Devel. Monitor*, 31:24.

12. Mikkelsen, T. R., Andersen, B., Jorgensen, R. B. (1996), The risk of transgene spread, *Nature*, 380:31.
13. Mitten, D., Redenbaugh, K., Lindemann, J. (1996), Evaluation of potential gene transfer from transgenic plants, u: Schmidt, E. R., Hankeln, T. (Eds.): *Transgenic Organisms and Biosafety*. Springer, Berlin, Heidelberg, str. 95-100.
14. Nottingham, S. (1998), *Eat your genes: How genetically modified food is entering our diet*. Zed Books, London, New York.
15. Sahai, S. (1997), The bogus debate on bioethics, *Biotech. and Devel. Monitor*, 30:24.
16. Schlüter, K., Fütterer, J., Potrykus, I. (1995), "Horizontal" gene transfer from a transgenic potato line to a bacterial pathogen (*Erwinia chrysanthemi*) occurs – if at all – at an extremely low frequency, *Biotechnology*, 13:1094-1098.
17. Serratos, J. A., Willcox, M. C., Castillo, F. (Eds.) (1997), *Gene flow among maize landraces, improved maize varieties and teosinte: implications for transgenic maize*. Mexico, D. F. Cimmyt.
18. Sukopp, H., Sukopp, U. (1993), Ecological long-term effects of cultigens becoming feral and of naturalization of non-native species, *Experientia*, 49:210-218.
19. Torgersen, H. (1996), Ecological impacts of traditional crop plants – a basis for the assessment of transgenic plants. Monograph No. 75, FEA, Vienna, Austria.
20. van Dalen, W. (1997), European debates in bioethics: Diverse topics and procedures, *Biotech. and Devel. Monitor*, 32:8-11.
21. Williamson, M. (1993), Invaders, weeds and the risk from genetically manipulated organisms, *Experientia*, 49:219-224.
22. Zechendorf, B. (1998), Agricultural biotechnology: Why do Europeans have difficulty accepting it?, *AgBioForm 1/1* (časopis samo na Internetu).
23. Odabrane adrese Web o biljnoj biotehnologiji i vodičima o biološkoj zaštiti  
<http://www.bdt.org.br/irro.html>  
<http://binas.unido.org/binas/regis.html>  
<http://www.oecd.org/ehs/country.htm>  
<http://www.oecd.org/ehs/summary.htm>  
<http://www.oecd.org/ehs/biobin>  
<http://www.unep.org/unep/program/natres/biodiv/irb/unepgds>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/biochem.vt.edu/>  
<http://www.inform.umd.edu:8080/EdRes/Topic/AgrEnv/Biotech>  
<http://www.aphis.usda.gov/biotech/>  
<http://www.shef.ac.uk/doe>  
<http://www.rki.de/GENTEC/GENTEC.HTM>  
<http://www.ch.embnet.org/BATS/>

---

Zlatko  
ŠATOVIĆ

# BIOTEHNOLOGIJA U OPLEMENJIVANJU BILJA



Biotehnologija shvaćena u užem smislu riječi obuhvaća niz novijih tehnika molekularne genetike, koje se u oplemenjivanju bilja koriste na dva bitno različita načina. Prvi način stvaranja novih kultivara biotehnologijom jest odabir pomoću markera (*Marker Assisted Selection - MAS*) (1) temeljen na razvoju brojnih tehnologija pronalaženja prikladnih genskih markera te na izradi genskih karata. Tim se načinom novi kultivari stvaraju brže i preciznije, no ishodni materijal u oplemenjivanju i dalje je ograničen spolnom kompatibilnošću pa se odabir pomoću markera ne smatra bitno različitim od klasičnog oplemenjivanja, niti su proizvodi tog odabira bitno različiti od klasičnih modernih kultivara.

Drugi način stvaranja novih kultivara jest transfer gena. (2) Kao sinonimi za taj izraz često se koriste izrazi tehnologija rekombinantne DNA i genetičko inženjerstvo, a proizvodi su poznati pod nazivom transgenske biljke (odnosno transgeni kultivari) ili genetički preinačeni organizmi. Transfer se gena smatra prijepornim prvenstveno jer je time omogućen prijelaz barijera vrsta.

Pitanja koja se u znanstvenim krugovima i u javnosti postavljaju pri upotrebi transfera gena možemo podijeliti na tri skupine: etička, ekološka i agronomска.

Etička bi se pitanja trebala postaviti prije i tijekom laboratorijskih istraživanja kako bi se spriječila daljnja ispitivanja ako ih smatramo neetičnima, nadzor istraživanja ako smatramo da postoji opasnost od zlouporabe i usmjeravanja istraživanja, ako smatramo da idu u neželjenu smjeru. Pritom treba imati na umu da je usmjeravanje moguće provesti izravno samo za istraživanja koja financira država.

Druga skupina obuhvaća ekološka pitanja, koja bi se trebala postavljati tek kad su etička pitanja riješena. Na neka ekološka pitanja moguće je dati znanstveno utemeljen odgovor tijekom višegodišnjih poljskih i laboratorijskih

pokusa pod izravnim ili neizravnim nadzorom odgovara-jućih državnih tijela.

Agronomski pitanja moguće je analizirati tek prilikom komercijalizacije transgenskih kultivara. Za razliku od određenih ekoloških pitanja na koja je moguće odgovoriti nakon provedenih istraživanja, agronomski su pitanja globalna i mnoga od njih nisu isključivo vezana za upotrebu transgenskih biljaka nego za opća pitanja budućeg razvijanja poljoprivrede u svijetu.

## Etička pitanja

---

Mnoge se etičke dileme, a naročito argumenti za zabranu istraživanja na području biotehnologije temelje na pitanju: *Smijemo li se uplitati u Božji posao?* Iz toga proizlaze i nedoumice: *Smijemo li stvarati nove oblike života?* Kao i: *Što je prirodno?* Javnost općenito vjeruje da se ta pitanja tiču svakog pojedinca, bez obzira na stručnost. Ova su pitanja znanstveno nerješiva, a različita istraživanja javnog mnenja pokazuju, vrlo općenito uzevši, da je transfer gena iz biljke u biljku etički prihvatljiv, da je transfer gena iz životinje u biljku manje prihvatljiv, a da je transfer gena čovjeka u biljku potpuno neprihvatljiv.

Za razliku od istraživanja koja uključuju životinje, a naročito ona koja uključuju čovjeka, u biljnim se istraživanjima ne postavlja pitanje: *Smijemo li organizmima u istraživanju nanositi bol?* Pretpostavka je stoga da se na biljkama smiju provoditi bilo kakva istraživanja.

Treće je pitanje: *Smije li živi organizam postati nečije vlasništvo?* To je pitanje vrlo kompleksno i mišljenja su podijeljena. Nesuglasice postoje s jedne strane između patentnog sustava i sustava zaštite prava oplemenjivača. Dodatan je problem kako riješiti pitanje "oplemenjivačeva izuzeća", "seljakove privilegije" kao i prava autohtonih zajednica. Oplemenjivačevim izuzećem (*breeders' exemption*) označava se pravo upotrebe zaštićenog kultivara u oplemenjivačkim programima sa svrhom stvaranja novih kultivara, a seljakovom se privilegijom (*farmers' privilege*) označava pravo seljaka da sačuvaju sjeme zaštićenog kultivara iz jedne sezone da bi ga sijali u sljedećoj. Pod pravima autohtonih zajednica obično se razumijeva osiguravanje pravedne razdiobe dobiti nastale od korištenja patenata na procese ili proizvode koji se temelje na iskustvu i saznanjima autohtonih zajednica. (3) Većina razvijenih zemalja članice su Međunarodne zajednice za zaštitu novih biljnih kultivara (*International Union for the protection of New Varieties of Plants - UPOV*) i svoj sustav zaštite temelje na Međunarodnom ugovoru o zaštiti novih biljnih kultivara (*Internatio-*

*nal Convention for the Protection of New Varieties of Plants).* Prvi je ugovor potpisani još 1961. godine, a danas je na snazi ugovor iz 1991. godine. (4) Taj ugovor uključuje pitanje oplemenjivačeva izuzeća kao i seljakove privilegije. No, UPOV 1991. je, za razliku od prethodnih ugovora, pravo oplemenjivača ograničio uvođenjem koncepta "u osnovi izvedenog kultivara (*essentially derived variety*)" po kojem između novostvorenog kultivara i ishodnišnog kultivara mora postojati određena "minimalna genetska distanca". No općenito je mišljenje da pojам "minimalne genetske distance" nije dovoljno jasno definiran te da ne postoji jasan postupak njezina utvrđivanja. Prava seljaka također su ograničena utoliko što se uzgoj zaštićenog kultivara dopušta samo u slučaju proizvodnje u nekomercijalne svrhe, odnosno u slučaju izravne upotrebe na seljačkom gospodarstvu. Zbog postojanja tog ugovora, Europski patentni ugovor (*European Patent Convention - EPC*) (5) jasno ističe da se biljni kultivari ne mogu patentirati. U SAD-u je stanje ponešto komplikiranije jer se biljni kultivari vrsta koje se vegetativno razmnožavaju zaštićuju na temelju patentnog sustava (1930. *Plant Patent Act* koji je u skladu s 1952. *General Patent Statute*), a kultivari vrsta spolnog razmnožavanja na temelju zaštite prava oplemenjivača (1970. *Plant Variety Protection Act* koji je od 1980. godine potpuno u skladu s UPOV-ugovorom). (6) No od patentnog slučaja EX PARTE HIBBERD iz 1985. po Općem patentnom statutu (1952. *General Patent Statute*) moguće je patentirati i genetički preinačene biljke, a time i iz njih izvedene kultivare. Patentiranje preinačenih gena kao i mnogih drugih biotehnoloških otkrića (odnosno izuma) moguće je i prema Europskom patentnom ugovoru i prema američkom Općem patentnom statutu. Pritom u Europi dolazimo do kontroverzne situacije da oplemenjivač može slobodno koristiti zaštićeni kultivar u svojem oplemenjivačkom programu, ali ne i patentirani preinačeni gen koji se u tom kultivaru nalazi.

Četvrta skupina pitanja jest: *Imamo li pravo znati što jedemo?* Mnogi se transgeni kultivari koriste u prehrambenoj industriji te dolaze do potrošača u mnogim različitim prehrabbenim proizvodima. Pritom se postavlja pitanje njihova jasnog označavanja kako bi se poštovala prava potrošača. Američko tijelo zaduženo za kontrolu prehrabbenih proizvoda i lijekova (*Food and Drug Administration - FDA*) (7) ne traži označavanje proizvoda genetički preinačenih organizama, uz argument da bi to zahtijevalo potpuno odjeljivanje procesa proizvodnje i prerade "normalnih" i transgenskih kultivara u svim fazama (npr. žetva, skladištenje, prijevoz, prerada, distribucija) zbog opasnosti

od miješanja. Stajalište mnogobrojnih nevladinih organizacija i udruženja potrošača jest da je pravo izbora prehrambenih proizvoda nepovredivo te da se u svim slučajevima označavanje mora provesti. Ako tvrtke koje su na bilo koji način dio procesa proizvodnje i prerade transgenskih kultivara nisu sposobne odijeliti "normalne" od transgenskih kultivara, komercijalizacija prehrambenih proizvoda genetički preinačenih organizama treba se spriječiti sve dok napredak znanosti i tehnologije ne riješi taj problem. Europska zajednica se odlučila za pomirljivije rješenje. Prema Uredbi EZ o označavanju genetički preinačenih kultivara soje i kukuruza (8) koja je prihvaćena 1998. označavanje prehrambenih proizvoda je obvezatno, no postoje određene iznimke. Od označavanja su izuzeti proizvodi kod kojih se transgena DNA ili bjelančevina više ne može identificirati kao i proizvodi kod kojih se određene tvari transgenskih biljaka koriste samo kao aditivi. Argumenti za uvođenje iznimaka praktične su prirode, a svode se jednostavno na to da ako nije moguće ustanoviti razliku između proizvoda "normalnih" i transgenskih kultivara, jednako tako nije moguće nadzirati da li proizvodači provode Uredbu.

## **Ekološka pitanja**

---

Ekološka pitanja koja se postavljaju u vezu s uvođenjem transgenskih kultivara u poljoprivrednu praksu su brojna. Svaki pojedini novonastali transgenski kultivar potrebno je podrobno ispitati te, koliko god je to moguće, predvidjeti njegov utjecaj na druge organizme, pa i na čovjeka. Postoji, naravno, i vrlo prošireno mišljenje da čovjek jednostavno ne posjeduje dovoljna znanja da bi uopće mogao predvidjeti taj utjecaj.

Moguće opasnosti od transgenskih biljaka mogle bi se sažeti na sljedeći način (9): 1) opasnost da transgena biljka postane opasan korov u poljoprivredi i/ili da se proširi u prirodnom habitatu; 2) opasnost da transgena biljka prenese preinačene gene na divlje srodnike koji bi mogli postati opasni korovi; 3) opasnost od evolucije otpornosti u patogenu, štetniku i korovskih vrsta; 4) opasnost od utjecaja transgenske biljke na neciljane organizme, pa i na čovjeka.

Opasnost da transgena biljka postane opasan korov u poljoprivredi i/ili da se proširi u prirodnom habitatu ovisi o tome u čemu je razlika između "normalnih" i transgenskih biljaka. Ovisno o kojoj se biljnoj vrsti radi, potrebno je ispitati mogućnost preživljavanja te vrste u prirodnom

habitatu te utjecaj transgenskog svojstva na povećanje te mogućnosti.

Opasnost da transgena biljka prenese preinačene gene na divlje srodnike koji bi mogli postati opasni korovi ovisi prvenstveno o nazočnosti divljih srodnika u proizvodnim područjima transgenskih kultivara, pri čemu se osobita pozornost mora posvetiti naročito u centrima bioraznolikosti određene kulturne vrste. Navedena opasnost također ovisi o mnogim drugim čimbenicima, kao što je npr. vrijeme cvatnje, nazočnost polinatora, spolna kompatibilnost, a ta se svojstva bitno razlikuju ovisno o biljnoj vrsti.

Opasnost od evolucije otpornosti patogena, štetnika i korovskih vrsta vrlo je teško ili gotovo nemoguće predvidjeti. Ta opasnost nije vezana isključivo za transgenske biljke i to je problem koji prati poljoprivredu od samih početaka moderne industrijalizirane proizvodnje. S jedne strane postoji mišljenje kako je taj problem dovoljan razlog da se zabrani komercijalizacija transgenskih biljaka. Suprotno je mišljenje kako treba pojačati nadzor i neprestano pratiti interakciju između transgenskih kultivara i ostalih organizama. Pritom se smatra da je moguće osmisлитi znanstveno utemeljen plan komercijalizacije transgenskih kultivara kao i zaštitnih mjera sa svrhom da se sprječi evolucija genetski otpornih organizama.

Također je teško procijeniti opasnost od utjecaja transgenske biljke na neciljane organizme, odnosno na ekosustav u cjelini, jer nije moguće predvidjeti s kojim će sve organizmima transgenske biljke doći u dodir. Prvenstveno se tu radi o utjecaju na mikroorganizme tla kao i na mnoge korisne kukce. Drugi veliki niz pitanja postavlja se u vezi s utjecajem transgenske biljke na zdravlje ljudi (toksičnost, kancerogenost, alergije, kakvoća prehrambenih proizvoda itd.). Jasno je da ta opasnost uvelike ovisi o biljnoj vrsti i o preinačenom genu/svojstvu.

Rizik od transgenskih biljaka mora regulirati zakon a odrediti ga treba nepristrano stručno tijelo. (10) Pritom mora postojati jasno razrađena metodologija provedbe i analize rezultata laboratorijskih i poljskih pokusa, koju treba neprestano poboljšavati. Pogrešne procjene su moguće te je potrebno razraditi mjere zaštite stanovništva i okoliša i u slučaju nepredviđenih potencijalno opasnih situacija.

#### Agronomski pitanja

Tijekom mnogobrojnih rasprava o komercijalizaciji transgenskih biljaka postavljaju se i neka opća agronomski pitanja koja često nisu vezana isključivo za transgenske bilj-

ke, a ponekad zahvaćaju i područja izvan agronomске znanosti, pa i izvan znanosti uopće.

Jedno od prijepornih pitanja jest rješavanje problema gladi u svijetu. Taj argument jednak je koriste i pristaše biotehnologije predvođeni velikim multinacionalnim korporacijama, kako bi dokazali da će biotehnologija riješiti problem u svijetu, kao i njezini protivnici dokazujući da će se uvođenjem trangenskih biljaka u proizvodnju produbiti jaz između bogatih i siromašnih. Problem gladi u svijetu nije prvenstveno agronomski problem pa je samim tim i irelevantan u raspravi o biotehnologiji. Tijekom '60-ih godina zapadne, razvijene zemlje započele su financirati mnogobrojna poljoprivredna istraživanja u nerazvijenim zemljama kako bi se riješio problem gladi u svijetu. Ta nako vrlo humana inicijativa poznata pod imenom "zelena revolucija" ubrzo je bila raskrinkana kao još jedna od uobičajenih političkih igara ondašnjih velikih sila, započeta iz straha od širenja tada mnogo opasnije "crvene" revolucije. (11) Od tada je postalo jasno da se problem gladi u svijetu može sustavno rješavati, no za to je potrebna prvenstveno politička volja.

Treba istaknuti da većina inovacija u poljoprivredoj biotehnologiji nije potaknuta stvarnim potrebama povećanja poljoprivredne proizvodnje nego profitom. (12) Uvođenjem transgenskih kultivara u proizvodnju razvitak poljoprivrede vjerojatno se neće promijeniti nego će nastaviti u davno započetom smjeru koji uključuje i mnoge negativne pojave.

Od negativnih pojava ističe se daljnja industrijalizacija poljoprivredne proizvodnje na štetu razvoju održive poljoprivrede, okrupnjavanje poljoprivrednih gospodarstava i propadanje manjih proizvođača, te sve veća ovisnost poljoprivrednih proizvođača o malom broju multinacionalnih korporacija.

Analiziramo li do sada komercijalizirane transgenske kultivare kao i kultivare koji su u različitim fazama ispitivanja u SAD-u, vidljivo je da biotehnologija prati opći trend industrijske poljoprivrede. Broj kulturnih biljnih vrsta na kojima se temelji poljoprivredna proizvodnja sve je manji. Glavnina se biotehnoloških istraživanja obavlja na visokoprofitabilnim kulturama (*cash crops* – kukuruz, soja, krumpir, rajčica, pamuk). Time se širi i monokulturna proizvodnja. Kultivari su genetski sve sličniji jer se u oplemenjivačkim programima koristi samo elitni oplemenjivački materijal. Transfer određenoga poželjnog gena u više različitih organizama (otpornost na herbicid glifosat – soja, kukuruz, pamuk, uljana repica; istraživanja u tijeku na pšenici, šećernoj repi, salati i krumpiru) povećava ge-

netsku sličnost između vrsta. Time se povećava i genetska osjetljivost. (13)

Sve su te pojave mnogima odavno poznate, no njihovo je rješavanje moguće samo dogovorom na najvišoj razini – unutar Ujedinjenih naroda, odnosno FAO-a. Zadovoljavajući je početak takvoga dogovaranja osmišljavanje i potpisivanje Konvencije o biološkoj raznolikosti (14) kao i potpisivanje Programa za 21. stoljeće (*Agenda 21*) (15) 1992. godine na Skupu o Zemlji (*Earth Summit*) u Rio de Janeiru. Pretpostavka jest da bi mnogobrojnim poticajnim mjerama na svim razinama poljoprivredna proizvodnja mogla krenuti u održivom smjeru, uz očuvanje okoliša i veću upotrebu bioraznolikosti. Biotehnologija bi tu mogla imati značajnu ulogu u diverzifikaciji poljoprivredne proizvodnje uvođenjem zanemarenih i novih biljnih vrsta u kulturu te pronalaženjem novih načina upotrebe različitih biljnih vrsta uz sve veću upotrebu biljnih genetskih izvora.

## LITERATURA

1. Mohan, M., Nair, S., Bhagwat, A., Krishna, T. G., Yano, M., Bhatia, C. R., Sasaki, T. (1997), Genome Mapping, Molecular Markers and Marker-Assisted Selection in Crop Plants, *Molecular Breeding*, 3:87-103.
2. Gasser, C. S., Fraley, R. T. (1989), Genetically Engineering Plants for Crop Improvement, *Science*, 244:1293-1299.
3. Swaminathan, M. S. (ur.) (1996), *Agrobiodiversity and Farmers' Rights: Proceedings of a Technical Consultation on an Implementation Framework for Farmers' Rights*, M. S. Swaminathan Research Foundation, Madras.
4. UPOV (1991), International Convention for the Protection of New Varieties of Plants, *UPOV Publication*, No. 221(E), Geneva.
5. Christie, A. (1989), Patents for Plant Innovation, *EIPR*, 11:394-408.
6. Vanhala, P. T., Pehu, T., Gyllenberg, H. G. (1989), Legal Protection of Plant Biotechnological Inventions, *Journal of Agricultural Science in Finland*, 61:405-414.
7. FDA (1992), Statement of Policy: Foods derived from new Plant Varieties, *Federal Register*, 57(104):22984-23005.
8. EC (1997), 258/97 Regulation on the Labelling of Genetically-modified Soya and Maize Products, *Official Journal of the EC*, L 43.
9. Rissler (1993), *Perils amid the Promise: Ecological Risks of Transgenic Crops in a Global Market*, Union of Concerned Scientists, Cambridge, SAD.
10. PBO (1994), *Regulatory Directive Dir94-08: Assessment Criteria for Determining Environmental Safety of Plants with Novel Traits*, Plant Biotechnology Office, Variety Section, Plant Products Division, Agriculture and Agri-Food Canada, Nepean, Kanada.
11. Fowler, C., Mooney, P. (1990), *Shattering: Food, Politics, and the Loss of Genetic Diversity*, Univ. of Arizona Press, Tucson.
12. Altieri, M. A. (1998), *The Myths of Agricultural Biotechnology: some Ethical Questions*, World Bank's ESSD Conference Proceedings, Washington, D.C.

13. NAL (1972), *Genetic Vulnerability of Major Crops*, National Academy of Sciences, Washington, D.C.
14. FAO (1994), *Convention on Biological Diversity and related resolutions*, Commission on Plant Genetic Resources, First Extraordinary Session, CPGR-Ex1/94/Inf. 2, Rim.
15. UNCED (1992), *Agenda 21*, Conches.

---



Marijan  
JOŠT

# MANIPULACIJA GENIMA U BILJOGOJSTVU



*Poljoprivredna će biotehnologija biti jedna od najvećih nesreća u povijesti kapitalističkih korporacija. Tu industriju uništit će odgovornost za nekontrolirano preskakivanje gena i time izazvanih posljedica.*

Jeremy Rifkin (1998)

Nikada u svojoj povijesti čovječanstvo nije tako nespremno dočekivalo nove tehnološke i ekonomске izazove. Podrazumijeva se da će u nekoliko sljedećih desetljeća naš način života biti iz temelja promijenjen. Vjeruje se da će te promjene biti značajnije od onih nastalih u proteklom tisućljeću. Sljedeće, 21. stoljeće bit će stoljeće biotehnologije, genetičkog inženjerstva, ali vrlo vjerojatno i stoljeće straha od genetskog otpada.

Pristaše biotehnologije, oduševljeni njezinim mogućnostima, prikazuju genetičko inženjerstvo u pozitivnom svjetlu, a neke od njihovih pohvala biotehnologiji i uobičajeni argumenti mogu se razmotriti i s druge, ne tako ružičaste strane. Vjerojatno je jedna od najčešćih tvrdnji sljedeća:

**Ovo nije ništa novo, čovjek manipulira genima već ti sućama godina.**

**Točno:** Ovisno o tome što je za nas manipulacija genima. U širem smislu toga pojma domestikacija bilja početak je manipulacije biljnim genima. Premda tada, prije oko 10 tisuća godina, naš predak još nije znao što je to gen niti je imao i najmanju predodžbu o nasljeđivanju svojstava, na temelju vanjskog izgleda biljke i ukusa plodina (fenotipska svojstva rezultat su interakcije gena i okoliša) odabirao je pojedine individue. Iz toga proizlazi da je manipulacija genima u biljgojstvu jedno od najstarijih zanimanja čovjeka. Ilustracije radi u Tablici 1 navedeni su neki značajniji datumi vezani za, nazovimo to postupak ili spoznaju o manipulaciji genima u biljnom svijetu. Iz njih

je vidljiv razvoj znanja o naslijedu, kao i utjecaj tog znanja na ekonomski razvoj proizvodnje hrane i samoga društva. Međutim, problem nastaje ako se pojам manipulacije genima razmatra preciznije, što proizlazi iz druge često korištene tvrdnje:

**Genetičko inženjerstvo jednako je konvencionalnom oplemenjivanju bilja.**

Netočno: Konvencionalno oplemenjivanje i genetičko inženjerstvo dva su zasebna svijeta. Konvencionalno oplemenjivanje temelji se na vertikalnom prijenosu gena od roditelja na potomstvo unutar iste vrste ili između srodnih vrsta koje se međusobno ipak mogu križati, dakle koristi se postupak koji je prirodan i koji se događa u našoj okolini i bez pomoći čovjeka. Suprotno tome, genetičko inženjerstvo koristi tzv. horizontalan prijenos gena između potpuno nesrodnih vrsta koje se međusobno u prirodi ne mogu pariti, i koje često dijeli jaz od nekoliko milijuna godina evolucijskoga razvoja. Priroda je svaku vrstu zaštitila od prodora strane nasljedne osnove (DNK), ali čovjek je našao načina da svlada postojeće prepreke. Za tu svrhu koristi umjetno konstruirane vektore – prenositelje određenoga gena, odnosno segmenta (DNK).

Tablica 1.

Kronološki prikaz nekih značajnijih pojava vezanih za manipulaciju genima i spoznaje o naslijedu u biljogoštву

- 
- 2000. pr. Krista: Prvi pisani dokument o umjetnoj polinaciji datulje (vrijeme asirskog kralja Hamurabija).
  - 1676. Nizozemci prvi počinju plemenjivati ukrasno bilje.
  - 1694. J. R. Camerarius piše izvješće o postojanju spola u bilja – temeljem pokusa polinacije.
  - 1779. T. A. Knight (1759–1835) koristi plansku hibridizaciju za poboljšanje usjeva.
  - 1809. J. B. de Monet Lamarck postavlja tezu o adaptaciji vrsta u borbi za samoodržanje te o prijenosu promjene na potomstvo.
  - 1843. Luis Vilmorin osniva prvu sjemensku kompaniju.
  - 1859. Charles Darwin postavlja teoriju evolucije: "On the Origin of Species by means of natural selection".
  - 1864. Bogoslav Šulek (1816–1895) piše prvi članak o oplemenjivanju bilja u Hrvata "Plemenitba bilja".
  - 1864. Gregor Mendel (1822–1884) postavlja osnovne zakone nasljeđivanja temeljene na rezultatima pokuša s hibridizacijom graška.
  - 1864. U Svalofu (Švedska) osnovano je prvo Udruženje proizvođača sjemena.
  - 1898. W. M. Hays primjenjuje pedigree-metodu pri oplemenjivanju pšenice i zobi.

Tablica I.  
(nastavak)

1906. W. Bateson daje znanosti o nasljeđivanju naziv "genetika" te definira GEN kao nasljednu jedinicu koja kontrolira pojavu i razvoj nekog svojstva.
1921. Prvi komercijalni hibrid kukuruza nazvan Burr-Leoming Hybrid (SAD).
1922. Osnovana je prva sjemenarska kompanija u SAD-u - Pioneer Hybrid Corn Co.
1927. H. J. Mäller izvješćuje o induciranim mutacijama (X-zrake) na *Drosophila melanogaster* (Nobelova nagrada 1946. godine). L. J. Stadler koristi X-zrake za izazivanje mutacija i proučava frekvenciju promjena na endospermu kukuruza.
1932. R. A. Fisher utemeljuje populacijsku genetiku ("Genetical Theory of Natural Selection").
1937. T. Dobzhansky utemeljuje evolucijsku genetiku ("Genetic and Origin of Species").
1953. J. D. Watson i F. H. C. Crick predložili su model dvostrukе spirale DNK kao nositelja genetičkog zapisa. (Nobelova nagrada 1962. godine).
1961. F. Jacob i J. Monod – genetički kod i regulacija sinteze proteina, operon koncept. (Nobelova nagrada 1965. godine).
1975. Prvi pravilnik o izbjegavanju rizika pri istraživanju rekombinantne DNK (Asilomar, California).
1980. Prvi patent za genetički modificirani mikroorganizam (General Electric Co.).
1980. Prva transgena biljka: uspješno prenesen gen za protein zeolin iz graha u suncokret.
1996. Masovna poljoprivredna proizvodnja na osnovi GMO zasnovana na 2 milijuna hektara.
1998. Pokusom dokazano štetno djelovanje transgenoga krumpira na pokusne životinje (štakor).

**Tijekom izrade umjetnih vektora njihova virulentnost je poništena, pa oni nisu patogeni niti opasni za čovjeka.**

Netočno: Kao vektori (prenositelji gena) mogu poslužiti virusi, plazmidi i transpozoni.

Virusi su infektivne čestice koje se sastoje od genetske materije u proteinskom omotaču. Oni su uzročnici mnogih biljnih i animalnih bolesti, uključujući rak. Virusi koji napadaju bakterije nazivamo bakteriofagi, ili skraćeno fagi.

Plazmidi su replicirajuće jedinice genetskog materijala (DNK) izvan kromosoma, a transpozoni su pokretljive replicirajuće jedinice genetskoga materijala (DNK), koji se može premeštati unutar ili izvan kromosoma. Plazmidi i

transpozoni obično su nositelji gena virulencije ili gena za otpornost na antibiotike.

Horizontalni prijenos gena između nesrodnih vrsta moguće je ostvariti: transdukcijom, transformacijom ili konjugacijom.

Transdukcija – infekcija virusom. Kolika je mogućnost prijenosa DNK tim načinom najbolje pokazuje činjenica da je tijekom 24 sata 1/3 ukupne populacije bakterija izložena napadu faga, koji su potencijalno u stanju prenjeti strani gen u novog domaćina (Ho i sur., 1998). Danas se pouzdano zna da fagi sudjeluju u horizontalnom prijenosu gena virulencije u bakterija. Napadnute i transformirane bakterije mogu tako gotovo trenutno iz neopasne, benigne forme prijeći u malignu, patogenu formu.

Transformacija – usvajanje, odnosno ugradnja u stanicu dijelića DNK iz okoliša. DNK se oslobađa u okoliš prilikom uginuća stanice, ali i tijekom života organizma. Prema tome okoliš je vrlo bogat sa DNK, pa tako morska voda može sadržavati 0,2 do 44 mg DNK na 1 litru, a sediment svježe vode i do 1 mg/gr. U tlu je takva DNK zaštićena od degradacije vezanjem na huminske kiseline, čestice gline ili pjeska. Poluvijek raspada DNK vezane na čestice tla iznosi 9 do 28 sati ovisno o tipu tla, a u morskem sedimentu 140 do 235 sati (Lorenz i Wackernagel, 1994). Oslobođanje gole DNK iz transgenih organizama u okoliš postaje ekološki problem, jer čak i kratka sekvenca DNK može imati značajan genetički učinak na organizam u koji je integrirana, ali kojem nije prvo namijenjena. Utvrđeno je npr. da gola DNK nekih virusa može inficirati domaćina prema kojem je matični virus kao cjelina neučinkovit (Traavik, 1995).

Konjugacija – neuobičajeno parenje između nesrodnih vrsta. Danas je poznato da i taj tip horizontalnog prijenosa gena u prirodi nije tako rijedak, no mehanizmi još nisu dovoljno proučeni. Poznati su tzv. promiskuitetni plazmidi, koji prelaze prepreke između filogenetski udaljenih vrsta prenoseći nasljednu osnovu. Danas se rutinski koristi nekoliko promiskuitetnih konjugativnih plazmida u konstrukciji prijenosnika posredstvom *E. coli* ili *Agrobacterium* i drugih udaljenih vrsta. Takvi su vektori nezaustavljeni jer nose izvore replikacije, kao i konjugativnog transfera za obje vrste. Nadalje, transpozoni mogu biti prenositelji DNK, te se često koriste u izgradnji vektora. Pretpostavlja se da je tijekom posljednjih desetljeća posebna vrsta takvih transpozona, nazvana integron, uključena u stvaranje multirezistentnih R-plazmida (Davies, 1994). Integron nosi vlastiti gen koji kodira enzim integrazu, koja je opet u stanju katalizirati specifičnu integraciju kazeta s ge-

nom rezistentnim na antibiotik i odgovarajućim promotorom nužnim za ekspresiju toga gena. Integron može nositi nekoliko kazeta, svaku za rezistenciju prema drugom antibiotiku, te može omogućiti rekombinaciju između postojećih kazeta. Novonastala egzotična fuzija gena daje multifunkcionalnu rezistenciju prema antibioticima. Integron može preskakati s bakterijskog kromosoma na plazmid, te se tako prenosi na drugu bakteriju tijekom konjugacije.

Da bi se povećala vjerojatnost horizontalnoga prijenosa gena, umjetni su vektori sačinjeni od dijelova najinfektivnijih prirodnih vektora iz kojih su uklonjeni ili oštećeni dijelovi DNK koji uzrokuju bolest. Međutim, to još uvijek ne znači da se ti opasni dijelovi DNK ne mogu poslije nadoknaditi iz drugih virusa i parazitskih čestica uvijek prisutnih u okolišu. Gen koji čovjek želi prenijeti integrira se unutar genetskoga materijala vektora, ili je slobodno "upakiran" unutar proteinskog omotača virusa. Također je utvrđeno da antibiotici mogu povećati učestalost horizontalnoga transfera gena od 10 do 10.000 puta (Torres i sur., 1991, Mazodier i Davies, 1991, Ho i sur., 1998) i time stvoriti idealne uvjete za širenje otpornosti na antibiotike.

Umjetno sačinjen vektor obično sadrži i jedan ili više markera za rezistenciju na antibiotike, kako bi se mogla detektirati efikasnost prijenosa korištenjem odgovarajućeg antibiotika. Budući da je genetičkom inženjerstvu svrha povećati vjerojatnost horizontalnog prijenosa gena, može se očekivati da se geni za rezistenciju prema antibioticima, kao i geni virulentnosti, pogreškom rašire i rekombiniraju te tako stvore nov, na antibiotike otporan patogen.

U stvarnosti pojava novih virulentnih patogena i širenje otpornosti prema antibioticima samo je jedan od oblika promjena koje su prouzročene genetičkim inženjerstvom favoriziranog horizontalnoga prijenosa gena. Današnje spoznaje upućuju na zaključke da je rezultat takve aktivnosti pojava novih sojeva bakterija odgovornih npr. za pojavu epidemije kolere u Indiji (1992) i u novije vrijeme širenje bakterije *E. coli* rasa 0157:H7; u Japanu 1996. godine (10 tisuća oboljelih i 12 smrtnih slučajeva); u Škotskoj 1997. godine (tisuće oboljelih i 20 smrtnih slučajeva). Specifični toksin te virulentne rase *E. coli* prenesen je horizontalnim transferom gena VT1 iz Shigele (Ho i sur., 1998). Na sličan način putem horizontalnih prijenosa gena i njihova međusobnog rekombiniranja već su stvorene populacije bakterija s multiplom otpornošću na antibiotike, pa tako prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije (WHO Report, 1996) danas je 60% infekcija zadobivenih u bolnicama SAD-a rezistentno na sve poznate antibiotike. Dva soja *E. coli* izolirana u Engleskoj otporna su na 21 od

ukupno 22 uobičajena antibiotika (Ho i sur., 1998), a u Japanu je izoliran soj *Staphylococcus aureus* otporan na nedavno razvijen antibiotik *vancomycin* (Day, 1997). U Talijana otpornost *Streptococcus pyogenes* prema *erytromycinu* u razdoblju od dvije godine (1993-1995) uvećana je 20 puta (Cornaglia i sur., 1996). Ovo su samo neki primjeri pojave otpornosti prema antibioticima. Istodobno se javljaju i novi uzročnici bolesti, pa je tako tijekom samo osam godina (1988-1996) identificirano pedesetak novih virusa (Mahy, 1997). U Tablici 2 navedene su neke bolesti koje su se pojavile u posljednje vrijeme.

Tablica 2.

Nepotpuna lista novih bolesti koje su se javile u posljednja dva desetljeća (Prema: Ho Mae-Wan i sur., 1998)

- 
- 1977. *Legionella pneumophila*, potencijalno fatalna legionarska bolest.
  - 1977. *Ebola virus*, hemoragična vrućica – fatalna gotovo čak u 80% slučajeva.
  - 1977. *Hantaan virus*, potencijalno fatalana hemoragična vrućica s bubrežnim sindromom.
  - 1977. *Campylobacter jejuni*, uzročnik proljeva.
  - 1980. *Humani T-lymftropni virus (HTLV-1)*, uzročnik jedne vrste leukemije.
  - 1981. *Staphylococcus aureus*, bakterija, toksični sindrom.
  - 1982. *Escherichia coli O157:H7*, bakterija, uzročnik krvavog proljeva.
  - 1982. *HTLV-2 virus*, uzročnik jedne vrste leukemije.
  - 1983. *Helicobacter pylori*, bakterija, uzročnik raka želuca.
  - 1983. *HIV*, uzročnik nedostatka imuniteta u čovjeka (AIDS).
  - 1985. *Enterocytozoon bieneusi*, parazit, uzročnik teško izlječiva proljeva.
  - 1986. *Cyclospora cayetanensis*, parazit, uzročnik teško izlječiva proljeva.
  - 1988. *Hepatitis E-virus*, uzročnik epidemije žutice u vrućih podneblja
  - 1988. *Humani virus herpesa 6*, uzročnik vrućice i osipa.
  - 1988. *Salmonella typimurium*, bakterija, uzročnik proljeva.
  - 1989. *Hepatitis C*, virus, uzročnik raka jetre.
  - 1989. *Ehrlichia chaffeensis*, bakterija, uzročnik infekcija.
  - 1991. *Guanarito virus*, uzročnik venezuelske hemoragične vrućice.
  - 1991. *Encephalitozoon hellem*, parazit, uzročnik konjuktivitisa.
  - 1991. Nova vrsta *Babesia*, parazit, uzročnik infekcija.
  - 1992. Novi soj *Vibro cholerae O139*, uzročnik epidemijске kolere.
  - 1992. *Bartonella henselae*, bakterija, uzročnik tumora krvnih žila.
  - 1993. *Sin Nombre virus*, uzročnik sindroma dišnih puteva.

Tablica 2.  
(nastavak)

- 1993. Encephalitozoon cuniculi, parazit, proširena bolest.
- 1994. Sabia virus, uzročnik brazilske hemoraglične vrućice.
- 1994. Equine morbillivirus, uzročnik bolesti dišnih puteva.
- 1995. Humani herpevirus 8, uzročnik Kaposijeva sarkoma kod pacijenata s AIDS-om.
- 1995. Novi virus majmunske groznice, potencijalno fatalan za čovjeka.
- 1996. Novi hantavirus, prenosi se s čovjeka na čovjeka.

Premda su, posebno u svijetu mikroorganizama, prirodni vektori za transfer gena (virusi, plazmidi i transponzi) oduvijek postojali, oni su bili specifični za domaćina, pa se prijenos ostvarivao uglavnom između individua iste vrste. Prema tome genetičko inženjerstvo otvorilo je put horizontalnom prijenosu gena na način koji do sada priroda nije poznavala.

#### **Horizontalni prijenos gena daje očekivane promjene svojstva domaćina.**

Netočno: Prijenos gena je slučajan, ne može se ciljano predvidjeti kromosom niti lokacija na njemu, pa čak s potpunom sigurnošću niti njegova izražajnost. Za ilustraciju navodi se primjer australskih znanstvenika koji su željeli promijeniti boju ruže prijenosom gena za plavu boju cvijeta iz petunije. Nemalo su se iznenadili kad su vidjeli da je i nakon uspješno prenesenoga gena za plavu boju, ruža i nadalje imala ružičast, odnosno crven cvijet. Međutim, kad su plavi gen petunije ugradili u karanfil, ružičasti ili crveni cvijet postao je ljubičast. Gen petunije odgovoran za plavu boju cvijeta kodira sintezu enzima prijeko potrebnog u tvorbi molekule plavoga pigmenta zvanog delfinidin. Međutim, nije bilo jasno zašto gen djeluje u karanfili, a ne i u ruži? Poslije se pokazalo da je problem u kiselosti staničnog soka vakuola latica ruže. Da bi pigment delfinidin poplavio, treba mu lužnata sredina, a ona je u latica ruža kisela. Dakle, sljedeći korak bio bi klonirati gen koji će kiselu vakuolu latice učiniti lužnatom. No sada oni isti znanstvenici koji su s puno optimizma krenuli u prvi pothvat s ružom, nisu više tako sigurni u uspjeh. Naime, što ako prirodni ružini pigmenti, crveni cianadini i narandžasti perlagonidini ipak prevladaju plave delfinidine? (Concar, 1998)

Očekivani učinak horizontalnoga transfera gena temelji se na pogrešnom shvaćanju o tome što geni zapravo jesu i što mogu učiniti. Genetički determinizam danas se općenito smatra velikom zabludom (Švajger, 1997). Gen

često kontrolira izražajnost više fenotipskih svojstava (pleiotropni učinak gena), odnosno često je jedno svojstvo određeno akcijom više gena, izražajnost kojih ovisi o nizu vanjskih (okolišnih) uvjeta.

Velika je mogućnost da genetičkim inženjerstvom manipulirani gen u novoj sredini i u suradnji s novim susjedima (genima) da neočekivan fiziološki ili biokemijski učinak. Lako je moguće da, do tada za ljudsko zdravlje bezopasna jestiva biljka počne proizvoditi alergen ili toksičnu tvar. Pojava alergija i smanjenja imunološke otpornosti već je i znanstveno zabilježena, pa je jedna od kompanija (Pioneer), zbog izazivanja alergije, morala s tržišta povući genetički modificiranu soju, iako ju je prije toga promicala kao najbolje testirani novi proizvod.

### **Hrana od GMO-a nije opasna za zdravlje čovjeka.**

Netočno: Sigurnost i bezopasnost prehrambenih proizvoda od GMO-a nije dovoljno ispitana jer se multinacionalne biotech-kompanije žure što prije vratiti velika finansijska sredstva uložena u istraživanja. Tako se događa da nedovoljno ispitana hrana dolazi na tržište, a kupci, ne svojom voljom, postaju pokusne životinje za njezino testiranje. Tu tvrdnju najbolje potvrđuje pokušaj prikrivanja alarmantnih rezultata hranidbenih pokusa na štakorima koje je u Škotskoj proveo dr. A. Puszta (Gillard i sur., 1999). Sporni hranidbeni pokus proveden je sa GM-krumpirom u koji je unesen gen iz visibabe. Taj gen transgenoj biljci daje sposobnost proizvodnje tvari nazvane GNA-lektin, koji ima insekticidni učinak. Dosadašnje spoznaje o lektinu visibabe nisu uputile da je toksičan za sisavace, pa je zato i uključen u GM-krumpir, rižu, uljenu repicu, kuhusu i druge biljne vrste. Pokusi su pokazali da je GM-krumpir s vlastitim lektinom u mladih štakora usporio rast, oštetio imunološki sustav te izazvao značajne promjene na vitalnim organima (mozgu, štitnjači, bubrežima, slezeni, želučanoj stijenci). Nasuprot tome lektin visibabe pomiješan s običnim krumpirom u istoj koncentraciji nije štetno djelovao. Kad su objavljeni rezultati tih istraživanja (kolovoz, 1998) dr. Puszta je prisilno umirovljen, a vjerdostojnjost rezultata je zanijekana. Tek na zahtjev međunarodne znanstvene javnosti rezultati su ponovno razmotreni, prihvaćeni kao točni a dr. Puszta je rehabilitiran (veljača, 1999).

Spomenuti nalaz je posebno značajan jer pokazuje da štetni učinak nije posljedica lektina, nego modifikacije koja se dogodila pri prijenosu gena u krumpir. Krivac bi mogao biti i vektor - virus koji se koristi za horizontalni pri-

jenos gena. Isti je vektor korišten i u Monsantovoј Roundup Ready soji. Dr. Pusztai, znanstvenik otvorenoga uma, pobornik primjene hrane od GM-biljaka pod uvjetom da je prethodno ispitana u neovisnom laboratoriju, sada izjavljuje da nikada ne bi jeo GM-krumpir, te da nije pošteno koristiti građane kao pokusne zamorce, bez njihove privole i znanja. Stoga ne čude izjave uglednih znanstvenika poput one dr. Iana Gibsona s University of East Anglia, koji kaže: "Mnogo je toga nepoznato o opasnostima nove GM-hrane i dok ona ne bude potpuno ispitana, ne možemo pučanstvo, a posebno djecu, izložiti riziku."

### **Genetski modificirani usjevi daju više urode.**

Netočno: Već je odavno dobro poznata činjenica da je urod složeno svojstvo od više komponenata rodnosti (npr. u žitarica urod čine sljedeće komponente: broj klasova po jedinici površine, broj zrna u klasu i masa 1000 zrna). Izraženost svake komponente rodnosti ovisi pak o interakciji više gena i okoliša. Genetičko inženjerstvo danas u stanju je prenijeti samo jedan gen, pa proizlazi da tim postupkom nije moguće bitno djelovati na promjenu rodnosti. Kukuruz otporan na kukuruznog moljca neće imati višu rodnost, on će eventualno biti zaštićen od gubitka potencijala uroda zbog napada tog štetnika. No tamo gdje štetnik ne pravi veće štete, takvo će svojstvo biti gotovo beznačajno. Iako biotech-korporacije u promicanju svojih proizvoda ističu višu rodnost, mnogi podaci s proizvodnih površina GM-usjeva ne potvrđuju tu tvrdnju. Nasuprot tome, neki podaci iz proizvodnje pokazuju smanjene urode i genetsku nestabilnost usjeva. S obzirom na kratko vremensko razdoblje razvoja i istraživanja, drugo se nije trebalo niti očekivati.

### **Biotehnologija i genetički inženjering riješit će prijetnju gladi sve brojnijem čovječanstvu.**

Netočno: Premda je na prvi pogled riječ o najznačajnijem obećanju biotehnologije, ova je izjava ujedno i vrlo licemjerna. Pogledajmo činjenice! Danas, iako na svijetu ima dovoljno hrane za cjelokupno pučanstvo, svakog dana od gladi umire 35 tisuća ljudi. Dakle, pitanje gladi nije pitanje proizvodnje hrane, nego političko pitanje, problem raspodjele hrane, i treba ga rješavati na drugim mjestima. A da bismo shvatili kako je multinacionalnim kompanijama važan jedino profit, najbolje nam može pokazati slučaj patentiranja do sada najmonstruoznije tehnologije monopola, pogrdno nazvane terminator-tehnologija:

Američko ministarstvo poljoprivrede 3. ožujka 1998. godine prihvatiло je patent na Technology Protection System - u svijetu pogrdno nazvan terminator-tehnologija. Patentni zahtjev podnijela je malo poznata tvrtka Delta and Pine Land Co. Terminator je u osnovi u biljku genetičkim inženjeringom ugrađen samoubilački mehanizam, koji može biti aktiviran određenim vanjskim okidačem. Rezultat je samouništenje (samotrovanje) biljke sljedeće generacije. U tom slučaju kao okidač služi antibiotik tetraciklin. Time bi se spriječilo farmera da sljedeće godine sije vlastito sjeme, odnosno prisililo bi ga se da svake godine kupuje novo sjeme. Ta je tehnologija primjer pogrešno usmjerenog genetičkog inženjerstva i biotehnologije u poljodjelstvu. Iz nje je vidljiva pokretačka snaga multinacionalnih korporacija - želja za kontrolom i posjedovanjem života. U zemljama Trećeg svijeta poljodjelci često sljedeće godine siju vlastito sjeme, koje katkad mijesaju sa sjemennom autohtonih sorata i na taj način izdvajaju korisne genetske karakteristike biljaka prilagođenih lokalnom tržištu. Nova tehnologija onemogućila bi ponovnu sjetu vlastita sjemena, a sjemenskim kompanijama osigurala bi prodaju sjemena njihovih high-tech sorata u zemljama Azije, Afrike i Latinske Amerike. Siromašni poljodjelci Trećeg svijeta morali bi svake godine kupovati novo sjeme. Procjenjuje se da bi tijekom nekoliko sljedećih godina terminator-sjemenom trebalo biti zasijano više od 400 miljuna hektara. Predodžbe radi, to je površina gotovo jednaka površini južne Azije.

Siromašni poljodjelci, koji koriste vlastito sjeme, proizvode 15-20% hrane u svijetu, čime se može prehraniti oko 1,4 milijarde stanovnika. Upravo ti siromašni farmeri bili bi glavna meta terminator-tehnologije. Jasno je da multinacionalnim biotech-korporacijama nije stalo do toga da hrane gladne, nego (monstruoznim) monopolom žele zaštititi svoje interese te osigurati maksimalno mogući profit.

Kad je riječ o hrani, Irska sa 52 stanovnika/km<sup>2</sup> spada među hranom najbolje opskrbljene zemlje. Ne treba zaboraviti da je prije nepunih 150 godina Irskom, zbog bolesti krumpira, vladala glad te su u potrazi za hranom Irci masovno iseljavali.

Nadalje, da broj stanovnika i nije odlučujući čimbenik kad je glad u pitanju, najbolje pokazuju sljedeći primjeri: FAO tvrdi da gusto naseljena Danska (122 stanovnika po km<sup>2</sup>) i Portugal (107 stanovnika/km<sup>2</sup>) imaju najviše, a zemlje slabe naseljenosti kao što su Somalija (14,5 stanovnika/km<sup>2</sup>), Afganistan (33 stanovnika/km<sup>2</sup>) i Eritreja (38 stanovnika/km<sup>2</sup>) najmanje hrane po osobi. Očito je da iza

ovoga posljednjeg “najsnažnijeg” argumenta ne stoji nikakva snaga, te da problem gladi u svijetu treba rješavati na posve drugačiji način.

## Zaključak

Neslućeno brz razvoj tehnologije, a time i rast moći čovjeka da mijenja okoliš, liшен je svakog osjećaja mjere, skrupula, morala i temeljnog prirodnog osjećaja za vrijednost (ne samo) ljudskog života. Pritom stalno treba imati na umu da nijedna tehnologija nije zastrašujuća. Zastrašujuća može biti samo njezina zlouporaba i od nje se treba štititi. Zato je potrebno educirati korisnike takve tehnologije i donijeti odgovarajuće zakone.

Postavlja se pitanje nije li Jeremy Rifkin (1998), jedan od najpoznatijih kritičara biotehnologije u pravu kad kaže: “Moja je procjena da će poljoprivredna biotehnologija biti jedna od najvećih nesreća u povijesti kapitalističkih korporacija. Ovu industriju uništiti će odgovornost za prouzrokovano nekontrolirano preskakanje gena i time izazvanih posljedica.” I nastavlja: “Biotech-korporacije pogrešno procjenjuju naklonost potrošača. Trendove u Europi, Japanu i Sjevernoj Americi određuje srednja klasa, a ona se okreće prema hrani od organske poljoprivrede. Ne zaboravimo da je i nuklearna energija, krunski dragulj fizike 20. stoljeća, odbačena na sličan način.”

- Concar, D. (1998), Brave new rose. It's 2020. You're lying on a lemon scented lawn. The roses are blue, *New Scientist*, 160(2158):30-33.
- Cornaglia, G., Ligozzi, M., Mazzariol, A., Valentini, M., Orefici, G., Fontana, R. (1996), Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *Streptococcus pyogenes* in Italy, 1993-1995. *Emerging Infectious Diseases*, 2(4) <<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>>
- Davies, J. (1994), Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes, *Science*, 264:375-382.
- Day, M. (1997), Superbug spectre haunts Japan, *New Scientist*, 3 May, 5.
- Gillard, M. S., Flynn, L., Rowell, A. (1999), International scientists back shock findings of suppressed research into modified food, *The Guardian*, February 12, p. 6.
- Mae-Wan, H., Traavik, T., Olsvik, O., Midtvedt, T., Tappeser, B., Howard, C. V., van Weizsäcker, Ch., McGavin, G. C. (1998), Gene technology and Gene Ecology of Infectious Diseases, *Microbial Ecology in Health and Disease*, 10:33-39.
- Lorenz, M. G., Wackernagel, W. (1994), Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment, *Microbiological Reviews*, 58:563-602.
- Mahy, B. W. J. (1997), Emerging Virus Infections, *Viral International*, 48(2):1-2.

## LITERATURA

- Mazodier, P., Davies, J. (1991), Gene transfer between distantly related bacteria, *Annual Review of Genetics*, 25:147-171.
- Rifkin, J. (1998), *The biotech century. Harnessing the gene and remaking the World*, Penguin Putnam Inc., New York, p. 241.
- Švajger, A. (1997), Kloniranje: pojmovi, zablude, obmana i strah. (Cloning: concepts, mistakes, deception and fear), *Glas. hrvat. katol. liječ. druš.*, VII(2):8-20.
- Torres, O. G., Korman, R. Z., Zahler, S. A., Dunny, G. M. (1991), The conjugative transposon Tn925: enhancement of conjugal transfer by tetracycline in *Enterococcus faecalis* and mobilization of chromosomal genes in *Bacillus subtilis* and *E. faecalis*, *Molecular and General Genetics*, 225:395-400.
- Traavik, T. (1995), Too early may be too late. Ecological risks associated with the use of naked DNA as a biological tool for research, production and therapy, *Report for the Directorate for Nature Research*. (English translation, 1998).

---

7.

SOCIJALNA

---

|

---

ETIČKA

---

PROBLEMATIKA

---





---

Tomislav  
JANOVIĆ

Davor  
PEĆNJAK

# “IN GENES WE TRUST”: CILJEVI I MOGUĆNOSTI GENSKE TEHNOLOGIJE



Parafrazu natpisa s američkih novčanica treba shvatiti ozbiljno. Gensko-tehnološki optimizam uhvatio je dublje koriđene nego što se obično misli i nego što to pokazuju anketne u kojima se građani laici i stručnjaci, "plebiscitarno" izjašnjavaju protiv legalizacije neograničenog manipuliranja nasljednom tvari. Polazište ovog teksta teza je da rastuće povjerenje u genetičko inženjerstvo počinje funkcionirati kao kompenzacija za razočaranja u socijalno inženjerstvo. Cilj teksta jest ispitati ima li ta kompenzacija realnu, a ne samo psihološku, osnovu. Točnije, u kojoj je mjeri opravdano – i s tehnološkog i s etičkog aspekta – preusmjeriti naša amelioracijska nastojanja s razine osoba i skupina na razinu molekula koje čine dio građe i ponašanja potencijalnih osoba.

Tehnički gledano, genetičko se inženjerstvo može smatrati podvrstom kemijskog inženjerstva kojoj je cilj razumjeti a onda i utjecati na kemijske odnosno biokemijske procese u živim bićima. Zbog specifičnosti tih procesa, ali i činjenice da oni bitno određuju i ona svojstva koja smo skloni tretirati kao *diferentiam specificam* ljudske vrste – svojstva koja osobe čine osobama – razumljivo je da metode genetičkog inženjerstva otvaraju niz pitanja koja se ne postavljaju u slučaju uže shvaćenog kemijskog inženjerstva.

Pitanja se mogu podijeliti u dvije glavne skupine. Prvu čine tehnička ili izvedbena pitanja same discipline – pojednostavljeno, želimo li ostvariti cilj  $x$ , moramo znati koja sredstva  $y$  i koje metode  $z$  nam stoe na raspolaganju. Riječ je, dakle, o tehničkim ograničenjima unutar kojih se ostvaruju naši pokušaji da iz neke početne fizikalne/kemijske/biološke situacije nizom koraka ostvarimo novo, željeno fizikalno/kemijsko/biološko stanje.

Druga kategorija pitanja tiče se etičkih i legalnih implikacija manipuliranja molekulama DNK. Raskorak između tehničke izvedivosti i moralne prihvatljivosti aktualnih biotehnoloških projekata u devedesetim je godinama

dosegnuo kritičnu točku. Može se reći da su posljednji uspjesi s kloniranjem sisavaca označili definitivan kraj razdoblja u kojem su tehničko-izvedbena pitanja bila glavna ili čak jedina briga istraživača-eksperimentatora. Pod utjecajem postupno oblikovanog javnog mnijenja, ali i zahvaljujući sve većem teorijskom ugledu bioetike kao znanstveno-filozofske discipline, uspostavljeni su kakvi-takvi moralni i pravni okviri primjene genske tehnologije. Kao što to pokazuju neki nedavni slučajevi, možemo očekivati da će i sam navještaj mogućeg iskoraka iz tih okvira ubuduće izazivati šarolike reakcije, od kojih mnoge - možda čak i većina - neće biti u skladu s već dosegnutom razinom dijaloga među zainteresiranim stranama. Odatle i važnost racionalne rasprave moralnih implikacija aktualnih gensko-tehnoloških projekata - uz važan uvjet da takva rasprava *prethodi eksperimentalnoj fazi projekta*, a pogotovo fazi primjene dosegnutih rješenja.

U vezi s provedenom distinkcijom potrebno je istaknuti dvoje. Prvo, da su dvije vrste pitanja, ona tehničko-izvedbena i ona etička, međusobno čvrsto isprepletena i da ih nije uvijek moguće - ali niti poželjno - odvojeno razmatrati. Jedan od trivijalnijih razloga za to proizlazi iz činjenice da procjena moralne opravdanosti pojedine procedure obično ovisi i o tehničkim pojedinostima njezine izvedbe. Drugo, da i naoko čisto tehnička pitanja imaju svoju "filozofsku", točnije epistemološku stranu, tj. da ona ne obuhvaćaju samo probleme koji se tiču metodologije manipuliranja molekulama DNK, nego da nužno zadiru i u spoznajno-teorijske pretpostavke na kojima ta metodologija počiva. Još od ranih sedamdesetih godina svjedoci smo pokušaja da se navedene pretpostavke jasno formulišaju te da se pokaže kako one, uzete u cjelini, tvore koherentnu, premda pogrešnu teoriju o utjecaju gena na manifestna svojstva organizama. Riječ je o teoriji na kojoj prema nekim autorima počiva čitav znanstveno-istraživački program suvremene genetike, a za koju se uobičajio naziv *genetski determinizam*.<sup>1</sup>

U nastavku nećemo polemizirati o tezama genetskog determinizma (niti s njihovim kritičarima). No, poslužit ćemo se nekima od često isticanih argumenata protiv tog stajališta. Ti bi argumenti trebali potaknuti sumnju u mogućnost tehničke provedbe jakog programa (eu)genetske tehnologije (odjeljak 2). Na njih bi se trebali nastaviti, ujetno rečeno, čisto etički argumenti za čiju će nam elaboraciju poslužiti aktualni primjer genetskog kloniranja (odjeljak 3). Budući da je potaknut i već prisutnom istraživačkom praksom, a ne samo hipotetičkim scenarijima, nadamo se da etički dio argumentacije neće zvučati teorijski

apstraktno. No, prije nego li se pozabavimo i jednim i drugim argumentima, smatramo važnim uvesti još neke distinkcije te dati odgovarajuća objašnjenja (sljedeći odjeljak) radi točnog razumijevanja istraživačkog programa koji želimo kritički razmotriti.

### Istraživački program genetičkog inženjerstva

---

Za početak, unutar genetičkog inženjerstva potrebno je razlučiti dvije vrlo različite metode mijenjanja genetske strukture organizma. Prvoj je cilj utjecati na osobine aktualnog organizma intervencijom u njegovim *somatskim stanicama*. Druga ima kao cilj utjecati na osobine potencijalnog organizma, odnosno potencijalnih organizama manipulacijom nasljedne tvari u *spolnim stanicama*. Razlika između dviju metoda je očita i proizlazi iz naravi induciranih promjena u genomu: u prvom slučaju genetske promjene pogađaju isključivo organizam na koji je intervencija bila usmjerena; u drugom slučaju promjene pogađaju neki budući organizam i njegove potomke. Jasno je da bi se ta razlika morala odraziti i u etičkim mjerilima kojima će se procjenjivati opravdanost pojedinih genetskih zahvata, imajući na umu njihove posljedice. Da vidimo zašto.

Aktualne metode poboljšavanja genoma pojedinačnog organizma temelje se na sofisticiranoj primjeni niza tehnika koje su razvijene još ranih sedamdesetih godina pod skupnim nazivom *tehnologija rekombinantne DNK*. Posve pojednostavljen, ta je tehnologija omogućila da se pojedinačni geni, tj. dijelovi DNK molekule, identificiraju, zatim “izrežu” iz svojeg prirodnog okoliša na kromosomu (nukleotidnog lanca) te smjeste u sasvim nov genski kontekst – u kromosom neke druge vrste organizma.<sup>2</sup> Jedna od mogućih primjena te metode jest da se novodobivena, “rekombinirana” molekula DNK umnoži te pomoći odgovarajućeg “nosača” ili vektora (tipično virusa) ubaci u ljudsku stanicu, gdje će novi gen postati dio pacijentova genoma te eventualno – preko svoje fenotipske ekspresije – provesti odgovarajući terapeutski učinak (npr. spriječiti kancerogeni rast tkiva i sl.).

Općenito gledano, opisani postupak mijenjanja genoma somatskih stanica u terapeutske svrhe etički je *nesporan* (koliko već takav postupak može biti). To ne znači da je potpuno liшен kontroverznih elemenata koji su dijelom vezani za pojedinosti njegove tehničke izvedbe, a dijelom za šire socijalne uvjete unutar kojih se postupak provodi.<sup>3</sup> No, važno je uočiti da se mogući problemi i komplikacije koji u tom kontekstu mogu zanimati etičara – npr. tehnički propusti, nepredvidivi ishodi terapije, nedoumice o

kriteriju bolesti (tj. u kojim slučajevima primijeniti terapiju, a u kojima ne), zatim finansijska pitanja, pitanja prioriteta pri selekciji pacijenata i sl. – konceptualno *ne razlikuju* od problema s kojima se medicinska etika do sada tipično susretala. To ujedno znači da se u razmatranju tih pitanja i pri argumentiranju za ili protiv pojedinih rješenja koriste isti ili slični argumenti kao i u mnogim analognim, iz prakse poznatim slučajevima.<sup>4</sup>

To, međutim, ne vrijedi za primjenu opisane tehnike (rekombinantne DNK) ili neke slične procedure u svrhu modifikacije *spolnih stanica* organizma. Kao što smo već navijestili, riječ je o zahvatu s posve drugačijim, daleko-sežnijim posljedicama, za čije sagledavanje neće biti dovoljno dosadašnje iskustvo niti uobičajena etička mjerila. No, bez obzira na nedostatak analognih primjera koji bi usmjeravali etičku raspravu, vizija moći tehnologije mijenjanja spolnih stanica u zapadnoj je civilizaciji već odavno prisutna. Danas, kada su pokusi s uvođenjem novih, inženjerski kreiranih gena u jezgru spermija ili jajne stanice bitno uznapredovali, niti kritičari niti oduševljeni pristaše futurističkih scenarija (“transhumanizma” i sl.) nemaju nikakvih nedoumica u vezi s krajnjim mogućnostima primjene takve tehnologije – i jedni i drugi čvrsto vjeruju da će ciljanim kombiniranjem gena jednog dana biti moguće ostvariti potpunu kontrolu nad genomom još nerođenog organizma. Kreće li se aktualni istraživački program genetičkog inženjerstva doista u tom smjeru?

Sami sudionici programa – i eksperimentatori i teoretičari – u pravilu okljevavaju nedvosmisleno odgovoriti na to pitanje. No, bez obzira na eventualnu opravdanost *njihove* suzdržanosti, smatramo da za filozofa znanosti, (bio)etičara ili informiranog laika nipošto nije preuranjeno s punom ozbiljnošću razmotriti čak i najsmjelije scenarije ishoda pojedinih tehničkih zahvata, a s namjerom da se objektivno procijeni njihova opravdanost. Navest ćemo *tri razloga u prilog neodgovnosti takve rasprave*:

1) **Nekontrolirano napredovanje istraživanja.** Mnogi primjeri iz novije znanstvene povijesti, a to se osobito odnosi na posljednjih tridesetak godina, pokazuju da se pomaci od zamisli do primjene u znanosti nerijetko događaju *brže* negoli se to na početku moglo predvidjeti – jučerašnja znanstvena fikcija danas nam se pokazuje kao uobičajena (i nezamjenljiva) praksa.

2) **Inertnost jednom pokrenutog istraživačkog projekta.** Isti povijesni primjeri uče nas da su za pokretanje istraživačke aktivnosti dovoljni već i krhki izgledi na uspjeh nekog projekta (naravno, uz nužna finansijska sred-

stva), dok za njezino zaustavljanje obično *nisu dostatne* moralne skrupule, a ponekad niti zakonske restrikcije.

3) **Prednosti pravovremenog prebacivanja na alternativne projekte.** Dovoljno rano preusmjeravanje intelektualnih i materijalnih resursa sa – tehnički i/ili etički – kontroverznih projekata na one manje ili nimalo kontroverzne može se pokazati kao neprocjenjiv dobitak (pogotovo ako su alternativni projekti sa socijalnog stajališta podjednako opravdani ili čak neodgodivo potrebnii).

Poslije ćemo vidjeti kako ti argumenti funkcioniraju na konkretnom (i aktualnom) primjeru – na primjeru kloniranja. Sada ćemo se usredotočiti na probleme koji proizlaze iz biološke prirode genetičkog inženjerstva.

## Žongliranje genima

Geni su raspoređeni u biokemijskim nitima koje se zovu kromosomi, a jedan kromosom sadrži mnogo gena. Gen, kao određeni niz nukleotida, može biti različite duljine. Unatoč velikom broju gena koji izgrađuju živa bića, a koji su u određenim količinama prisutni i kod najjednostavnijih organizama, uglavnom ne postoji jedan-prema-jedan korelacija između gena i svojstava organizma. U pojedinačnom genu nije prisutna samo jedna jedinstvena informacija ili, bolje rečeno, skup informacija koji na jedinstven način izgrađuje jedno jedino obilježje organizma. Nema stroge paralele gen – fenotipsko svojstvo. U izgradnji pojedinog fenotipskog svojstva u pravilu sudjeluje više različitih gena, čiji biokemijski utjecaji tijekom izgradnje organizma određuju konačan oblik tog svojstva (naravno, u utjecaju okoline). Dapače, ti geni ne moraju biti poredani jedan za drugim (jer tada bi se mogli smatrati jednim genom) na istom kromosomu, nego se nalaze na različitim mjestima – drugim riječima, razdvojeni su. Također, nepostojanje jedan-jedan korelacije znači da jedan gen može sudjelovati u izgradnji različitih svojstava organizma, u suradnji s drugim genima. Postoji, dakle, razgranata mreža odnosa između samih gena i, posljedično, svojstava na čiju izgradnju oni utječu. Bitno tehničko pitanje koje slijedi iz ovakve biokemijske situacije glasi: kako ostvariti kontrolu pojedinih stadija procesa nakon što se započne s genetskim manipuliranjem.

Kod organizama s velikim brojem nukleotidnih slijedova, tj. gena, moguće je velik broj gore opisanih kombinacija koje, “prirodno iskombinirane”, izgrađuju organizam zajedno s njegovim fenotipskim svojstvima. Želimo li promijeniti jedno svojstvo, morali bismo promijeniti određeni slijed purina/pirimidina da bismo promijenili genet-

sku informaciju, odnosno “slova” u genetskoj “abecedi”. Dakle, određeni gen, koji zauzima određeno mjesto na kromosomu, mijenjamo na umjetan način i dobivamo drugačiji gen, koji, međutim, nastavlja zauzimati isto mjesto na kromosomu. No, time smo promijenili i odnos do tičnog mjeseta i do tičnog gena prema drugim genima. Prema tome, želeći promijeniti (npr. da “poboljšamo” genom) određeno svojstvo izmjenom odgovarajućeg gena, može se dogoditi da automatski promijenimo, ili utječemo na promjenu, nekog drugog svojstva koje uopće nismo željeli promijeniti. S obzirom na složenost međuodnosa gena i njihovih kauzalnih utjecaja u izgradnji fenotipa, mi, barem na ovom stupnju znanja i tehnologije, u pravilu ne možemo predvidjeti što će se dogoditi ako u nekom genu ostvarimo inženjersku promjenu, čak i pod pretpostavkom “najboljih” namjera. U suigri ostalih gena, to može imati i zlokobne posljedice i na sam organizam i na korisnike tog organizma (npr. u slučaju inženjeringu jestivih biljaka).

Ilustrirajmo navedeno sljedećim primjerima. Jedna tvrtka, koja se bavila genetičkim inženjerstvom biljaka, htjela je poboljšati svojstva soje tako da im doda proteine komplementarne onima koje je soja prirodno sadržavala. Namjera je bila kreirati namirnicu koja bi sadržavala “potpuni protein”, tj. sve što je čovjeku u energetskom smislu potrebno za prehranu (ključne aminokiseline). Tvrta je uspjela u svojem naumu, tj. proizvela je “optimiziranu” soju, i to unošenjem gena brazilskog oraščića u postojeći vrstu soje. No, osim željenih “poboljšanja”, biokemijska je promjena prouzročila i potpuno nepredviđenu sintezu alergogenih spojeva u novoj soji. “Pogreška” je srećom otkrivena prije nego što je pokrenuta serijska industrijska proizvodnja, pa nova soja nije stigla na tržiste.

Drugi primjer. Jedna japanska tvrtka proizvodila je iz prirodne vrste bakterija dodatak hrani zvan triptofan. Kako bi se bakterija napravila učinkovitijom, tj. kako bi se poboljšale mogućnosti proizvodnje triptofana, primjenjene su metode genetičkog inženjerstva. Cilj je ostvaren i bakterija se nakon genetske promjene doista pokazala učinkovitijom. No, i ovaj put su stvari krenule nepredviđenim tokom, ali s gorim posljedicama: naime, neželjena nuspojava bila je biokemijski otkrivena tek nakon što se oko 5000 ljudi otrovalo hranom obogaćenom novom, “učinkovitijom” verzijom triptofana. Na žalost, 37 ljudi je smrtno stradalo od posljedica sinteze otrovnih tvari genetičkim inženjerstvom izmijenjene bakterije.

Treba uočiti da ni u jednom od opisanih slučajeva nije bilo fatalnih posljedica za organizam na kojemu su genetske promjene provedene, nego samo za korisnike dobi-

venih proizvoda. No, primjeri su svejedno opominjajući. Genetičkim inženjerstvom dobiveno je novo (i poboljšano) fenotipsko obilježje, ali zajedno s njim, kao nuspojava, i svojstvo koje nije bilo niti željeno niti poželjno. Drugim riječima, potpuni fenotip tih organizama ipak se pokazao drugačijim nego što su to genetski inženjeri očekivali. To znači da ponekad nije moguće, s obzirom na postojeći stupanj znanja, sve mogućnosti proigrati i predvidjeti.

Nije, međutim, isključeno da bi se nešto slično moglo dogoditi i s drugačijim ishodom: inženjerskim zahvatom stvoreni organizam mogao bi iskazati nepredviđeno fenotipsko obilježje koje bi štetilo organizmu. Da bismo to ilustrirali, zamislimo sljedeći slučaj. Primjerice da majka i otac zaželete da im dijete bude vrhunski atletičar – trkač na srednje staze (800 i 1500 m). Kako oni sami to nisu bili, zamole prijatelja, genetičkog inženjera, da “poboljša” gen koji izgrađuje strukturu donjih ekstremiteta, tj. da kreira gen “za” jače, izdržljivije i gipkije noge – npr. da nožni mišići budu jači, da veze mišića i kostiju budu na bolji način izgrađene itd. Inženjer se prihvati posla i doista promijeni gene s odgovarajućim rezultatom. Ali, kao i u pretvodnim primjerima, potpuno nepredviđeno, pokaže se da zamjena gena ima još neke posljedice koje su dotad bile nepoznate istraživačima i inženjerima. Zamislimo da geni za bolje trkače noge ujedno djeluju na duljinu gornjih ekstremiteta, i to tako da se razviju vrlo zakržljale, tanke i kratke ruke. Jasno je da bi za svjesno biće poput čovjeka takav ishod, makar se na njega postupno naviknuo, bio katastrofalан: zbog urođenog hendikepa, normalan bi život bio bitno otežan. No, to ne bi bilo sve. Budući da su trkaču-atletičaru i ruke vrlo važne – npr. za održavanje ravnoteže pri trčanju – naš, genetičkim inženjerstvom dobiveni trkač ne bi bio u stanju održavati ravnotežu na odgovarajući način. On uopće ne bi mogao iskoristiti prednost koju je stekao boljom izgradnjom nogu, tj. postići rezultat koji bi mogao postići i bez te prednosti, dakle uz uvjet da su se ostala fenotipska obilježja normalno razvila.

Uslijed nepoznavanja točnih kauzalnih mehanizama djelovanja gena i njihovih međusobnih odnosa u izgradnji fenotipa<sup>5</sup>, takvi scenariji – u kojima poboljšanje jednog fenotipskog svojstva na drugoj strani dovodi do degeneriranja drugog, i to možda do mjere da se poboljšanje i ne može iskazati na željeni način – jesu realno mogući. Nepredviđeni defekt bi se na kraju mogao pokazati važnijim od predviđenog inženjerskog poboljšanja.

Dapače, ako nam je dopušteno malo spekulirati, mogli bismo pretpostaviti da su pojedina svojstva, čija je izgradnja genotipski kodirana, u toj mjeri međusobno pove-

Tomislav Janović, Davor Pečnjak

**“In Genes We Trust”:  
cijevi i mogućnosti  
genske tehnologije**

zana kauzalnim utjecajima određenih gena, da je fizički (odnosno biokemijski) nemoguće izmijeniti genotipsku informaciju za jedno svojstvo, a da se istodobno ne izmjeni informacija za izgradnju nekog drugog svojstva. Upravo zato, jer bi se neopreznim inženjerstvom mogla bitno naorušiti ravnoteža među pojedinim obilježjima organizma, tako da bi organizam kao cjelina mogao biti hendikepiran i unazaden, umjesto “poboljšan”, smatramo da nije dovoljno identificirati (“mapirati”) pojedinačne gene i korelirati ih s odgovarajućim svojstvima<sup>6</sup>. Potrebno je potpuno i točno upoznati njihove suodnose i načine (među)djelovanja u samom procesu razvoja i izgradnje kako pojedinih fenotipskih svojstava tako i organizma kao cjeline (tj. svih fenotipskih svojstava uzetih zajedno). Mi, naravno, ne raspolažemo takvim znanjem, a postojeći stupanj znanja ne omogućuje nam da sa sigurnošću predviđamo kako će pojedini inženjerski zahvat na kraju završiti.

No, hoće li takvo predviđanje ikada biti moguće? Mnogi biolozi misle da ne. To ne znači da su oni protiv svake primjene genetičkog inženjerstva. Ono što žele reći, a što bismo i mi ovdje htjeli istaknuti, jest da u obzir treba uzeti neke dodatne čimbenike, neovisne o samim genima, koji mogu imati bitan utjecaj na izgradnju i razvoj organizma i njegovih obilježja. Koji su to čimbenici?

Kao prvo – okolina. Isti genotip u potpuno različitim okolinama imat će i različite fenotipske ekspresije. Ako netko posjeduje gene koji bi ga učinili vrhunskim tenisačem pri uobičajenoj prehrani, on to neće nikada postati ako se razvijao u uvjetima slabe ishranjenosti. Pojedinačne varijacije unutar iste vrste rezultat su stalnog međuodnosa gena i okoline. No, ovdje nam nije namjera sudjelovati u opsežnoj raspravi o odnosu između gena, tj. nasljedstva, i okoline, nego želimo upozoriti na treći čimbenik koji treba uzeti u obzir pri razmatranju problema genetičkog inženjerstva. Čak i kad bismo poznavali cjelokupni genom organizma u razvoju i potpuni slijed okolina koje se tijekom razvoja izmjenjuju, još uvijek ne bismo mogli specificirati taj organizam do svih pojedinosti.<sup>7</sup> Razlog za to su slučajni događaji u životu organizma. Naime, slučajne varijacije u rastu i dijeljenju stanica tijekom razvoja mogu bitno utjecati na ekspresiju pojedinih fenotipskih obilježja organizma. Pritom je važno uočiti da nastale razlike nisu uzrokovane niti genima niti različitim okolinama. Riječ je o slučajnostima koje biolozi metaforički nazivaju *razvojnom bukom*.

Važnost takvog čimbenika dobro ilustrira sljedeći primer.<sup>8</sup> Ispod svakog, lijevog i desnog, krila, voćna mušica ima nekoliko dlačica sličnih malim bodljama. No, na sva-

koj strani, broj tih dlačica je različit. Neke mušice imaju veći broj na lijevoj strani a neke na desnoj strani. Ne postoji niti neka *prosječna* razlika u broju: asimetrija fluktuirala. Nadalje, svaka individualna mušica ima jednake gene i za lijevu i za desnu stranu, a kako je organizam ove vrste dimanžijama relativno malen, nema razloga da se ne pretpostavi kako čimbenici okoline (temperatura, vlaga, prehrana itd.) podjednako utječu i na lijevo i na desno krilo. No, unatoč svemu navedenom, spomenuto fenotipsko obilježje gotovo uvijek varira. Varijacija je rezultat potpuno slučajne razvojne buke. Kod većih i složenijih organizama nego što je mušica, varijacije među pojedinačnim organizmima unutar vrste mogu biti veće. Ukratko, razvojne slučajnosti bitna su prepreka točnom predviđanju ishoda inženjerskog zahvata na genima.

Genetičko inženjerstvo trebalo bi omogućiti i mijenjanje svojstava djece “po želji” roditelja. Naime, nakon skeniranja genoma oplođene jajne stanice (zigote) i poznavanja – koliko je to s obzirom na nepredvidive čimbenike moguće – djelovanja pojedinih gena na razvoj organizma u suodnosu s drugim genima, geni bi se mogli mijenjati inženjerskim putem s namjerom da se poboljša postojeće ili stvari drugačije fenotipsko svojstvo. Čak i u slučaju da nema defektnih gena, zamisliv je kako bi roditelji mogli zaželjeti da im dijete, koje bi npr. prirodno imalo smeđe oči i smeđu kosu, ima plave oči i svjetlu kosu, da bude pametnije nego što bi to njihovi geni omogućili, da bude rastom više ili pak da iskazuje drugačiju vrstu ponašanja (ako bi se pokazalo da geni doista kontroliraju izgradnju onih neurostruktura koje utječu na skonost određenom tipu ponašanja). Ne odgovarajući na mnoštvo etičkih pitanja koja takve “roditeljske ambicije” otvaraju, razmotrimo još neke razloge za sumnju u mogućnost uspješne tehničke provedbe ovakvog manipuliranja molekulama DNK. Riječ je o uzrocima koji bi mogli dovesti do efekata potpuno suprotnih (najboljim) roditeljskim željama.

Da bi se objasnile evolucijske promjene u populacijama organizama, razvijeni su modeli na bazi teorije igara. U jednoj od takvih igara sudjeluju “jastrebovi” i “golubovi”, tj. dva organizma-modela koji utjelovljuju dvije čiste strategije ponašanja. Ponašanje tipa jastreb je agresivno, te dovodi do borbe među suparnicima istog tipa ponašanja. Ponašanje tipa golub je miroljubivo s nastojanjem da se izbjegnu konflikti. Svrha modela jest kvantitativno simulirati moguće situacije susreta pojedinih tipova (situacije “dvojboja”), proračunati njihove ishode i iz toga izvući određene zaključke. Tri su tipa sučeljavanja moguća: jastreb

protiv jastreba, jastreb protiv goluba i golub protiv goluba. Njihove ishode Eliott Sober<sup>9</sup> prikazuje na sljedeći način.

Tablica 1.

**IGRATE PROTIV**

		Jastreba	Goluba
		-25	50
VI STE	Jastreb		
	Golub	0	15

Izvor: Sober (1993)

Što se događa kada se dvije jedinke bore, npr. za jedini dostupan komad hrane? Kvantificirano, to može izgledati ovako: komad hrane je vrijedan +50 bodova; cijena ozbiljne ozljede jest -100 bodova; gubitak vremena u prodljenom sukobu košta -10 bodova. U slučaju da se suparnici sporazumiju, bez ozljedivanja i bez gubitka vremena, pobjednik dobiva 50 bodova, a gubitnik 0 bodova.

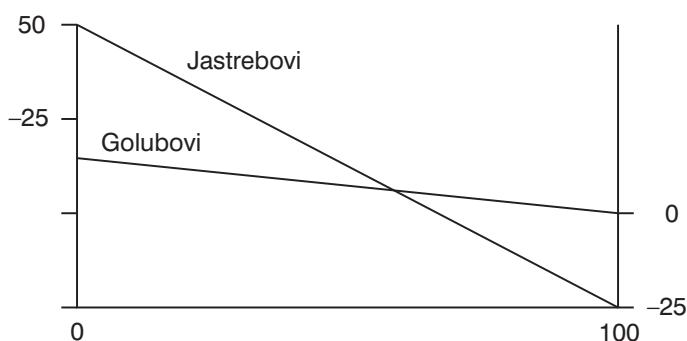
Razmotrimo sada tri navedena tipa sučeljavanja. Kada se susretne golub s golubom, angažiraju se samo u ritualnoj borbi. Nitko ne biva ozlijeden, a slučajnost određuje pobjednika. On dobiva +50 bodova, ali i kaznu od -10 bodova za utrošeno vrijeme u ritualu, što znači da je njegov konačan učinak jednak dobitku od +40 bodova. Gubitnik dobiva 0 bodova jer nije osvojio ono što želi, ali i -10 bodova zbog gubitka vremena, pa je njegov ukupan rezultat -10 bodova. U takvom sučeljavanju, vjerojatnost da pobijedi svakom sudioniku donosi 50:50, pa je prema tome prosječan rezultat svake individue  $0,5 \times 40 + 0,5 \times (-10) = 15$  bodova.

U sukobu jastreba i goluba, jastreb brzo odnosi pobjedu, a golub se brzo povlači, dakle sve prolazi bez ozljedivanja. Jastrebov rezultat je +50 bodova, a golubov 0 bodova jer nije ni bilo prave borbe (niti gubitka vremena).

U sučeljavanju dvaju jastreba vjerojatnost pobjede (do koje dolazi nakon ozbiljne borbe) iznosi 50:50, što znači da je jednaka vjerojatnost ozbiljnog ozljedivanja. Prema tome, prosječan rezultat svake od jedinki u ovoj vrsti sučeljavanja iznosit će  $0,5 \times 50 + 0,5 \times (-100) = -25$  bodova.

Unutar neke populacije organizama može, naravno, postojati različit broj pojedinačnih organizama koji se poнаšaju na jedan ili na drugi način. Drugim riječima, omjer među populacijama može varirati. Od Sobera (1993) pre-

Tablica 2.



Izvor: Sober (1993)

Ako se vrsta sastoji samo od jastrebova, njihov prosječan rezultat za svaku jedinku bit će -25 bodova. Budući da se dvobojoji u pravilu završavaju ozbiljnim ozljeđivanjem, u uvjetima djelovanja dalnjih nepovoljnih čimbenika postoje veliki izgledi da vrsta s vremenom izumre: broj umrlih jedinki ne može se nadoknaditi brojem novorođenih.

Ako se u toj situaciji pojavi jedinka koja se uvijek poнаша kao golub, ona će prosječno postizati bolje rezultate od svih ostalih jedinki-jastrebova, jer će joj njezino “miroljubivo” ponašanje u takvoj okolini donositi prednost (prema matematičkom modelu). Ako se populacija sastoji od 100% golubova, oni postižu bolji prosječan rezultat od čiste populacije jastrebova. Uvođenjem jednog jastreba ili manjeg broja jastrebova u populaciju golubova, taj će jastreb, odnosno ti će jastrebovi, postizati mnogo bolje rezultate od prevladavajućih golubova. No, kako će populacija jastrebova s vremenom rasti (tj. brzo će se namnožiti u povoljnim uvjetima), ona će ujedno postizati i sve lošije prosječne rezultate – jasna korelacija između udjela fenotipa u populaciji na jednoj i njegovih povoljnih efekata na drugoj strani.

Mjesto gdje se dvije krivulje križaju označava stabilan odnos između dviju populacija. No, vrsta se, naravno, ne sastoji isključivo od jedinki koje pripadaju ili jednom ili drugom tipu. Stoga navedene tipove ponašanja ne bi trebalo promatrati kao “čiste” tipove, nego s obzirom na to koliko se puta neka jedinka ponaša kao jastreb a koliko puta kao golub. Tablica za opisanu situaciju pokazuje da se stabilno stanje postiže u uvjetima kada se svaka jedinka u prosjeku ponaša  $\frac{7}{12}$  puta kao jastreb, a  $\frac{5}{12}$  puta kao go-

lub; drugim riječima, ako se vrsta sastoji od 7 jedinki koje se uvijek ponašaju kao jastrebovi i 5 jedinki koje se uvijek ponašaju kao golubovi, na 12 jedinki. To je slučaj kada svaka jedinka postiže najbolji mogući prosječan rezultat. Kada se postigne ovakvo stanje, u vrstu više ne mogu prodrijeti jedinke koje bi se različito ponašale (jer u takvom okruženju ne mogu opstati). Drugim riječima, više se ne može razviti nikakva druga populacija s drugačijim odnosom tipova ponašanja.

Ako opisane pravilnosti primijenimo na naš slučaj ambicioznih roditelja, možemo izvući zanimljive pouke o opasnostima slobodne kreacije genoma pomoću genetičkog inženjerstva. Ukratko, željeli bismo pokazati kako bi individualni izbori roditelja i njihove osobne ambicije mogle štetiti njihovim potomcima. Ono što se zdravom razumu može činiti poželjnim, ne mora biti doista takvo. Zbog nepoznavanja bioloških pojedinosti ljudi mogu imati potpuno krive predodžbe o tome koje su osobine stvarno povoljne. Biološki čimbenici – genotip, fenotip, razvojna i životna okolina, populacijski uvjeti – kao i njihovi međusobni odnosi mogu biti isprepleteni na toliko složen način da to i stručnjacima, a pogotovo laicima, onemoćuje objektivnu procjenu preferabilnosti pojedinih svojstava. U nekim slučajevima doista nije moguće utvrditi što bi to za organizam bilo optimalno, i pod kojim (okolinskim) uvjetima, odnosno koje bi posljedice "popravljanje" već prirodno dosegnute razine optimalnosti (u smislu optimalne prilagodenosti organizma)<sup>10</sup> imalo.

Teško je zamisliti da ćemo u skoroj budućnosti raspolagati spoznajama koje bi roditeljskim parovima omogućile bezbrižnu izmjenu pojedinih gena sa svrhom da se kreira "uspješnije" potomstvo. Kao što smo pokušali objasniti, jedino bi se na temelju potpunog biološkog znanja moglo sa sigurnošću predvidjeti da li bi pojedini inženjerski zahvat u genomu bio, biološki gledano, koristan ili štetan.<sup>11</sup> No, nije nerealno prepostaviti da će ljudi možda češće biti u poziciji da svojim izborom "poželjnih" svojstava naštete svojim potomcima nego da im poboljšaju život. Čak i ono što se može pokazati dobrim u prvih nekoliko generacija, može se poslije, na dulje razdoblje, pokazati pogubnim. Također, ono što može biti dobro za jedinku, ne mora se pokazati (biološki) dobrim na razini populacije.

Netko bi npr. mogao razmišljati na sljedeći način: ako moje dijete bude agresivnije, bolje će proći u životu; stoga je opravданo učiniti odgovarajuće izmjene u genomu, premda za to nema terapeutskih razloga (prepostavimo da skeniranje zigote pokaže da je s genomom inače sve "u redu") koji će potencijalnog potomka učiniti sklonijim

agresivnijem ponašanju. No, pretpostavimo da u danom trenutku isto poželi učiniti većina ljudi. U relativno kratkom roku, već nakon nekoliko generacija, čitava bi se populacija mogla sastojati isključivo od “jastrebova” koji će se, zbog posjedovanja odgovarajućih genetskih predispozicija, međusobno “ozbiljno ozljedivati”. Populacijski gledano, takvo ponašanje više ne bi donosilo prednost. Naprotiv, život većine jedinki mogao bi biti kvalitativno lošiji i neugodniji, a možda čak i kraći nego što bi to inače, tj. bez inženjerskog zahvata bio slučaj.

Kada je pak postignuto stabilno stanje ili neko stanje koje teži stabilnosti (što zapravo znači da nema jedinki koje se ponašaju isključivo na određeni način), želja roditelja da im potomak iskazuje (isključivo) ponašanje tipa jastreba mogla bi u konačnosti štetiti potomku, odnosno potomcima. Naime, budući da u stabilno stanje biološki nije moguće prodrijeti, potomci sa spomenutom genetskom predispozicijom u prosjeku bi prolazili gore od onih sa sposobnošću za različite tipove ponašanja.

Inače, kada je već riječ o fenotipskoj varijabilnosti, treba istaknuti da je jedan od često navodenih razloga protiv neograničenog mijenjanja genoma u korist preferabilnih svojstava (točnije, onoga što nam se s obzirom na sadašnji stupanj znanja čine preferabilnim svojstvima) opasnost od smanjivanja *genetske* varijabilnosti populacije. Sustavnim uklanjanjem pojedinih gena iz populacije smanjuje se stupanj njegzine ukupne adaptibilnosti, bez obzira na to radi li se o “dobrim” ili “lošim” genima. Razlog za to prvenstveno leži u nepredvidivosti mijenjanja smjera i jačine okolinskih pritisaka. Uostalom, kao što neki poznati biološki primjeri pokazuju (najpoznatiji je primjer anemije srpastih stanica), čak i pod pretpostavkom relativne stabilnosti okoline, eliminacijom nepovoljnih ili čak letalnih gena iz populacije, bili bi odstranjeni i neki adaptivno izrazito korisni geni.

Ukratko, ono što vrijedi za druga fenotipska obilježja, vrijedi i za bihevioralne predispozicije: pojedini fenotipovi nemaju vrijednost sami po sebi, nego *relativno spram odgovarajućoj okolini*, uzete u najširem smislu riječi. To znači, vrijednost određene fenotipske ekspresije ovisi kako o drugim svojstvima koje organizam posjeduje tako i o svim onim složenim okolinskim čimbenicima koji uljučuju i načine ponašanja drugih jedinki u populaciji, njihovu brojčanu zastupljenost itd. Imajući to na umu, mnogi su biolozi skloni tezi da su stotine tisuća godina evolucije, tj. djelovanja prirodnog odabiranja, tako međusobno uravnotežile fenotipska svojstva da su vrste dosegnule neki optimalan stupanj prilagođenosti.<sup>12</sup> Suvišno je reći da ni stru-

Tomislav Janović, Davor Pečnjak

**“In Genes We Trust”:  
ciljevi i mogućnosti  
genske tehnologije**

čnjacima, a pogotovo budućim strankama zainteresiranim za inženjerski tretman, nisu, a vjerojatno nikada neće ni biti, poznati svi čimbenici koji pridonose spomenutoj ravnoteži. Stoga bi remećenje ravnoteže neopreznim ubacivanjem novih gena u genom ili izmjenom njihova postojećeg rasporeda, a u cilju dobivanja fenotipskog svojstva koje se iz ovog ili onog razloga može učiniti poželjnim, moglo imati loše posljedice, i to ne samo za jedinku koja će biti rezultat zahvata, nego i za njezine potencijalne potomke, a to znači i za vrstu kao cjelinu.

Ukratko, sva fenotipska svojstva ovise o kompleksnim interakcijama mnogobrojnih faktora koji određuju njihovu konačnu vrijednost za nositelja. Neće se uvijek moći lako odrediti i prepoznati koja bi umjetno proizvedena genetska promjena mogla donijeti “napredak” (u biološkom smislu), a možda će to, s obzirom na epistemološka i metodološka ograničenja, biti nemoguće. I ljudska svijest, odnosno čovjekove spoznajne sposobnosti mogu se promatrati kao jedno fenotipsko obilježje, i to iznimno važno i iznimno moćno. No, mogućnosti koje proizlaze iz posjedovanja takvog svojstva, koliko god da ih razvijemo, ipak ne mogu zamijeniti eone vremena evolucije i/ili Božje zamisli.

### Kloniranje i njegovi mogući ciljevi

Dok je “proizvoljno” kreiranje genoma budućeg organizma pomoću kombinacije industrijski proizvedenih gena još uvijek znanstvena fikcija, stvaranje genetski identičnih organizama (“kolonija” ili “klonova”) već je odavno eksperimentalna praksa. No, sve dok su kao ogledni organizmi korištene bakterije, vinske mušice i žabe<sup>13</sup>, stručna, a pogotovo šira javnost, bila je relativno nezainteresirana za način provedbe pokusa i njihov ishod.<sup>14</sup> Gledajući retrospektivno, ne iznenaduje da se situacija preko noći promijenila, uzmu li se u obzir sveukupne okolnosti “afere” s prvim kloniranim sisavcem – ovcom ljupkog imena Dolly. Nai-mje, jedan od glavnih simptoma medijske promocije tog događaja bila je opća zatečenost činjenicom da se slični pokusi obavljaju već desetljećima te da način njihove izvedbe podrazumijeva i određenu količinu “otpadnog materijala”, i to u raznim razvojnim stadijima: gameta, zigota, embrija, fetusa.

Imajući na umu tako probuđeno zanimanje šire javnosti, kao i one objektivne okolnosti koje su to zanimanje izazvale – a to je prvenstveno usavršavanje tehnika kloniranja sisavaca<sup>15</sup> – nameće se zaključak da su sazrezli svi uvjeti za racionalnu, analitički diferenciranu prosudbu istra-

živačkog programa genetičkog inženjerstva. No, imajući na umu upravo prva dva gore navedena argumenta (argument nekontroliranog napredovanja istraživanja i argument inertnosti jednom pokrenutog istraživačkog poduhvata), umjesno je zapitati se ne dolazi li ta prosudba prekasno, kao filozofsko-teorijski ukras nezaustavljivo uznapredovaloj (za sada, doduše, samo eksperimentalnoj) praksi? Razlog zašto smatramo da ne, proizlazi iz našeg trećeg argumenta: argumenta pravodobnog preusmjeravanja na alternativne projekte. Kratko i jasno: ako se kloniranje ljudi, *s obzirom na namjere i uvjete pod kojima se provodi*, u većini slučajeva pokaže kao etički i/ili tehnički sporna praksa, onda bi ona istraživanja koja realno vode u tom smjeru, bez obzira na njihove stvarne ili deklarirane kratkoročne ciljeve, bilo korisno – čak nužno – preispitati radi eventualnog preusmjerivanja sredstava na alternativne projekte. No, kako identificirati takva istraživanja? I prema kojem kriteriju? U nastavku ćemo iznijeti i prokomentirati nekoliko teza koje bi trebale pomoći razriješiti te dileme.

U etičkoj literaturi ne postoji konsenzus o tome kako prosuđivati moralnu prihvativost neke prakse. No, jedan od najstarijih, najjednostavnijih i intuitivno evidentnih kriterija glasi: važna je namjera s kojom se nešto radi. To ćemo načelo uzeti kao polazište u razmatranju etičke opravdanosti kloniranja. Imajući to na umu, kloniranje ljudi možemo promatrati na više načina: kao terapeutski zahvat, kao izvor zarade, kao način rješavanja emocionalnog problema, kao alternativni oblik roditeljstva, kao pokušaj ostvarenja vlastitog životnog projekta kroz tuđu egzistenciju i konačno kao nesputanu eugeničku praksu. Nije teško konstruirati primjere koji bi mogli ilustrirati svaki od navedenih primjena ili neku kombinaciju istih. Navest ćemo pet jednostavnih i (vjerujemo) paradigmatskih slučajeva:<sup>16</sup>

- a) Nakon uzaludnih pokušaja konvencionalnim metodama neplodan par odlučuje da kloniranjem dade proizvesti dijete, i to prema genetskom uzorku jednog od roditelja (ista metoda dolazi u obzir za samce te za homoseksualne parove).
- b) Gubitak voljene osobe nadoknađuje se kloniranjem iste: npr. neutješni roditelji žele na taj način “oživjeti” pre-rano umrlo dijete.
- c) Profesor filozofije svoju neostvarenu životnu ambiciju da postane košarkaš pokušava realizirati tako da dade klonirati dijete prema genetskom uzoru svojeg prijatelja, slavnog košarkaša.
- d) Roditelji smrtno oboljela djeteta (npr. od insuficijencije bubrega) pristaju da se genetski kompatibilni organ za transplantaciju (npr. bubreg), koji se ni na koji drugi

način ne može osigurati, dobije od djetetova kloniranog dvojnika.

e) Vlada neke države sustavno primjenjuje tehniku kloniranja radi selekcije najkvalitetnijih kadrova za budućnost (npr. prema intelektualnim, emotivnim i tjelesnim sposobnostima), a u interesu općeg boljitka.

Pokušamo li sada naći zajedničko mjerilo prema kojemu ćemo prosudjivati navedene primjere, a koje bi bilo u skladu s našim polaznim etičkim načelom – načelom cilja ili namjere djelovanja – onda uočavamo prvo da je cilj sva-ke od navedenih akcija kloniranja “oktroiran”, da je u određenom smislu nametnut onome tko trpi (točnije, tko *će trpjeti*) posljedice dotične akcije. Kao što smo već upozorili, to proizlazi iz osobitosti genetskog zahvata na spolnim stanicama, čije posljedice neizbjježno trpe prvenstveno (premda ne i isključivo) *buduće* osobe. Budući da iz očitih razloga takve “osobe” ne mogu odlučivati o zahvatu čije će posljedice snositi – bilo kao dobre bilo kao loše posljedice – postavlja se sljedeće pitanje: postoje li situacije za koje bismo s nekom sigurnošću mogli tvrditi da se u njima *poklapaju* ciljevi onih koji su u poziciji odlučivati (a sami ne trpe posljedice ili ih trpe u nerazmјerno manjoj mjeri) i ciljevi onih koji trpe posljedice tih odluka?

Na to pitanje nije lako odgovoriti, jer su (*via facti*) ciljevi onih koji odlučuju o kloniranju – barem u načelu – spoznatljivi (premda možda ne uvijek i transparentni), dok su ciljevi onih koje odluka o kloniranju izravno pogoda predmet nagadanja. Kako bi riješili taj problem i nagadanje zamijenili nekim imalo pouzdanim kriterijem prisipavanja ciljeva još nerođenim osobama, neki se autori oslanjaju na nešto poput kantovskog načela samosvrhovitosti, odnosno na načelo autonomnosti osobe. Philip Kitcher (1997), primjerice, shvaća autonomnost kao samosvjesnu sposobnost oblikovanja vlastita životnog plana te je uzima za ključnu pretpostavku postojanja svih ostalih ciljeva osobe. Naravno, mi nismo u stanju deducirati nikakve pojedinačne ciljeve iz takve apstraktne pretpostavke. No, jedno možemo: u stanju smo identificirati situacije u kojima sama pretpostavka ne bi bila zadovoljena, pa bi prema tome i realizacija mogućih pojedinačnih ciljeva – ovisno o tome koji su – došla u pitanje. I obrnuto: mogli bismo eventualno prepoznati situacije u kojima bi prenatalne odluke o kreiranju osoba određenih karakteristika mogle biti moralno prihvatljive.

No, kako doći do relevantnih slučajeva na kojima bismo testirali moralno načelo autonomosti? Naime, bez jasnih primjera i konkretnih kontekstualnih informacija o okolnostima u kojima se ostvaruju (a koje se npr. tiču oso-

ba koje donose odluku o kloniranju, socijalno-psihološkog konteksta u kojemu se odluka donosi i sl.) nikakvo nam načelo – koliko god bilo intuitivno prihvatljivo – neće pomoci, a procjena moralne opravdanosti neke genetske prakse svest će se na besplodnu spekulaciju. Ključno je pitanje stoga, možemo li konstrukcijom odgovarajućih primjera nadoknaditi nepostojanje konkretnih životnih situacija koje bi odgovarale tipičnim slučajevima kloniranja, odnosno možemo li s nekom dozom realizma anticipirati takve situacije?

Naša je procjena da se na to pitanje *moe* potvrđno odgovoriti. Kao prvo, u određenom smislu i nemamo drugog izbora nego se osloniti na hipotetičke slučajeve – jer čekati da se takve situacije počinju ostvarivati, tj. da postanu dio istraživačke ili čak životne svakodnevice, moglo bi samu procjenu njihove moralne opravdanosti pretvoriti u čistu akademsku aktivnost, tj. učiniti bespredmetnom (naš argument pod točkom 2, gore). Drugo, navedeni hipotetički primjeri kompatibilni su s našim spoznajama o ljudskoj prirodi: sva naša dosadašnja iskustava s ponašanjem ljudi, njihovim sklonostima i načinima da ih zadovolje (npr. njihovom sklonošću da posežu za svim dostupnim sredstvima kako bi se ostvarili određeni reproduktivni ciljevi), upućuju na realističnost, ako već ne na izvjesnost iznesenih scenarija.

Imajući to na umu, koju pouku treba izvući? Prva je pouka jednostavna: uvezvi ih u cjelini, naši primjeri pokazuju kako je vrlo teško zamisliti etički *posve nesporan* slučaj kloniranja. To znači, vrlo je teško zamisliti situaciju u kojoj se motivi onih koji donose odluku o kloniranju ne bi na ovaj ili onaj način kosili s *nekim oblikom* načela autonomnosti buduće osobe, s njezinom sposobnošću da shvati i kreira vlastitu egzistenciju, i to u skladu s ciljevima koje sama postavlja, a unutar ograničenja koja su dana okolinskim uvjetima i “prirodnom lutrijom”. Nasuprot tome, primjeri očitog kršenja tog načela vrlo lako padaju na pamet. Gotovo sve gore navedene slučajeve – a slični primjeri mogu se naći u literaturi – moguće je smjestiti unutar rasporna od etički kontroverznog (primjer a) do potpuno neprihvatljivog (primjeri d i e).<sup>17</sup>

## Zaključak

Na kraju, vraćamo se našem pitanju s početka članka: treba li genetičko inženjerstvo postupno zamijeniti ili barem nadopuniti socijalno inženjerstvo, to znači, sve one društveno vođene akcije kojima se žele poboljšati nejednaki životni uvjeti ljudskih populacija? Odgovor koji proiz-

Tomislav Janović, Davor Pečnjak

**"In Genes We Trust":  
cijevi i mogućnosti  
genske tehnologije**

lazi iz našeg razmišljanja nije jednostavno formulirati. Kada bi on glasio "jasno i jednostavno NE", to bi značilo da raspolažemo nekim izravnim, univerzalno prihvatljivim "knock-out" argumentom protiv prakse genetičkog mijenjanja spolnih stanica organizama. No, kao što iz dosad navedenog slijedi, takvim argumentom ne raspolažemo, niti nam se čini da ga je moguće pronaći. Stoga naš odgovor na postavljeno pitanje mora biti oprezniji i rafiniraniji. Pokušat ćemo ga formulirati.

Sadašnja razina molekularno-biološkog znanja ni u kojem nam slučaju ne omogućuje bezbrižnu primjenu tehnologije manipuliranja genetskim materijalom u cilju kreiranja genoma s preferiranim osobinama. I to je nešto u čemu se svi upućeni sudionici u raspravi slažu. S druge strane, isto je tako jasno da su mogućnosti takve tehnologije goleme, o čemu svjedoče gotovo svakodnevni izvještaji o uspjesima, i teorijski i praktično-izvedbeni. Ono što je mnogo manje jasno jest način na koji se te mogućnosti *mogu* (tehnički aspekt) i *trebaju* (etički aspekt) iskoristiti, s time da su dvije nejasnoće, tehnička i etička, međusobno uvjetovane. Budući da o načinu rješavanja tih nedoumica ne postoji konsenzus, i to niti unutar uže znanstvene zajednice niti u tzv. upućenoj javnosti, moramo se zadovoljiti konstatacijom da je genetičko inženjerstvo jedan od najkontroverznijih istraživačkih programa suvremene znanosti i tehnologije. Takvu tvrdnju potkrepljuju primjedbe koje smo u članku iznijeli, a koje se s jedne strane odnose na dosadašnje spoznaje o tehničkim ograničenjima pojedinih zahvata, a s druge strane na njihovu etičku problematičnost (budući da dovode u pitanje pretpostavku moralne autonomnosti osoba koje će trpjeti posljedice zahvata). Smatramo da su iznesene primjedbe dovoljno općenite i paradigmatske, a da ujedno korespondiraju s aktualnim stanjem istraživanja (primjer kloniranja), te mogu poslužiti kao minimalno zajedničko polazište za raspravu o opravdanosti istraživačkog programa genetičkog inženjerstva.

No, kao što smo istaknuli (vidjeti razloge 1 i 2 gore), iako mu cilj nije određen, taj je program u takvoj fazi realizacije da je nerealno očekivati kako bi se njegova provedba mogla jednostavno prekinuti ili na neki način (npr. zakonskim sankcijama) ograničiti na tehnički pouzdano izvedive i etički nesporne smjerove istraživanja. To, međutim, nipošto ne znači da je rasprava o pojedinim vrstama genetsko-tehnoloških zahvata uzaludna. Naime, oni koji ma bi argumenti takve rasprave prvenstveno trebali biti upućeni i nisu neposredni sudionici programa, dakle znanstvenici-istraživači, *nego oni koji odlučuju o ulaganjima u*

konkretnе istraživačke projekte (a to je u demokratskim zajednicama sama javnost). Imajući to na umu, oni koji donose takve odluke morat će uskoro ozbiljno razmisliti o mogućnosti (makar i privremene) *redistribucije* intelektualnih i materijalnih sredstava (koja nipošto nisu mala), u alternativne projekte (vidjeti razlog 3 gore). To se prvenstveno odnosi na projekte sa srodnim, tj. terapeutskim, odnosno općenitije amelioracijskim ciljevima.

Opravdanost takvog zahtjeva postaje još očitija ako se uzmu ozbiljno uvjeravanja mnogih aktivnih sudionika programa, tj. samih istraživača, da je pravi cilj genetičkog inženjerstva u bitnome *identičan* onome socijalne politike: ispravljanje zatečenih “nepravdi” kako bi se spriječile patnje i ostvario opći boljšitak čovječanstva. Naime, u tom slučaju, ako su takve izjave doista iskrene, do punog izražaja dolaze svi oni, već dobro znani i u bezbroj varijanti iskazani argumenti u korist neodgodive provedbe određenih socijalnih programa, osobito onih čiji su ciljevi i sredstva *lišeni svake etičke nedoumice*<sup>18</sup>. Jedan od autora koji je posebno pregnantno izrazio takvo stajalište, i to upravo u kontekstu mogućih ciljeva biotehnološke revolucije, jest Philip Kitcher (1997: 313-314): “Razilaženje između idealâ i zbilje potiče građane bogatih demokracija na vjerovanje kako pravda zahtijeva da se na neki način pokušaju ispraviti nejednakosti rođenja i djetinjstva. Neki oblik pomoći je nužan. No, za pomoć je obično potreban novac, što pak iziskuje neki oblik redistribucije sredstava. Ako smo spremni na preraspodjelu sposobnosti kako bismo ublažili posljedice defektnih alela, onda bismo, prema analogiji, također trebali biti spremni poduzeti slične mjere kako bismo ublažili štete nastale zbog okrutnosti okoline. (...)"

Osjećamo li obvezu da pomognemo djeci koja pate od PKU sindroma ili drugima kojima prijete nenormalni aleli, onda je to zasigurno zato što ne možemo mirne savjesti stajati postrance dok se nepovratno gubi ljudski potencijal. Nismo li na jednak način obvezni ublažiti neke od užasnih posljedica okolinske lutrije? Tragična je činjenica da je dječaka i djevojčica koji su zbog divljačke okoline u koju su bačeni osuđeni na život izrazito niske kvalitete mnogo više od onih koji su pogodjeni genetskom bolescu ili invalidnošću - a čak je moguće da ih više umire tijekom djetinjstva zbog neprijateljskog utjecaja geta nego od posljedica defektnih alela.

Imajući na umu takva i slična upozorenja, ključno je uočiti sljedeća dva nerazmjera: 1) nerazmjer između stvarnih *potreba* za uklanjanjem genetski uzrokovanih nejednakosti na jednoj i potreba za uklanjanjem nejednakosti uvjetovanih okolinom (uključujući socijalnu okolinu) na drugoj strani; 2) nerazmjer između *mogućnosti* utjecanja na

spomenute okolinske uvjete i sadašnjih mogućnosti utjecanja na genetske uvjete (pritom prvenstveno mislimo na tehničke i finansijske mogućnosti). Smatramo da bi se argumentiranim upozoravanjem na te nerazmjere, a ne zanemarujući opasnosti i moralne kontroverze vezane za pojedine metode mijenjanja ljudskog genoma, mogle ublažiti (ako već ne spriječiti) moguće negativne posljedice nekritičkog povjerenja u gene i genetsku tehnologiju.

## BILJEŠKE

<sup>1</sup> Jedan od najzaslužnijih autora za formulaciju i upornu (ne uvijek i ideološki nepristrano) kritiku tog stajališta je Richard Lewontin, čiji mnogobrojni članci i knjige još od sredine 70-ih godina predstavljaju nezaobilaznu referentnu točku u raspravi glavnih problema filozofije biologije. Za sažeti prikaz ključnih Lewontinovih tvrdnjai, osobito u kontekstu genetičkog inženjerstva, vrlo je korisna njegova knjižica *The Doctrine of DNA: Biology as Ideology*.

<sup>2</sup> Za tu se metodu uobičajio vrlo pristalo naziv “cut-and-paste technique”.

<sup>3</sup> Najvažniji problemi i jedne i druge vrste sadržani su u tzv. “sedam ključnih pitanja genske terapije”. Usp. Walters i Palmer (1997).

<sup>4</sup> “Dodavanje normalnih gena ljudskom embriju ili odrasloj osobi etički se ne razlikuje od transplantacije bubrega ili koštane srži, od procedura koje su u medicini već odavno prihvaćene.” (Hopson & Wessells, 1990:249) Tehnički problemi koji pri tome mogu iskrasnuti otvaraju etičke dileme čije razrješenje ovisi o prihvaćanju nekih općih moralnih kriterija, koji su primjenljivi na niz sličnih slučajeva. Primjerice, ako se zbog pogreške pri zahvatu na embriju, pokaže da će plod biti defektan, kao jedno od rješenja tog problema nameće se mogućnost pobačaja. U tom će slučaju etička procjena takve mogućnosti ovisiti o etičkom stavu prema problemu pobačaja.

<sup>5</sup> Usp. Peters (1997), doduše u nešto drugačijem kontekstu.

<sup>6</sup> Usp. Peters (1997).

<sup>7</sup> Vidi Lewontin (1993).

<sup>8</sup> Prema Lewontinu (1993:26–27).

<sup>9</sup> Usp. Sober (1993: poglavljje 5.6); također i Dawkins (1976: poglavljje 5).

<sup>10</sup> Optimalnost treba uzeti u svjetlu, jer se uvijek radi o optimalnoj razini prilagođenosti s obzirom na određenu okolinu te s obzirom na niz ograničavajućih uvjeta (genetskih, fenotipskih, populacijskih itd.). Usp. Janović (1994).

<sup>11</sup> Postoji i treća mogućnost: da promjena gena za neko svojstvo ne doneće nikakvu štetu, ali ni prednost, budući da je organizam već dosegnuo svoju razinu optimalne prilagođenosti.

<sup>12</sup> Vidjeti napomenu 11 gore.

<sup>13</sup> Ključan pomak u tehnici kloniranja koji je prethodio uspješnom kloniranju sisavca (ovce) obično se pripisuje Johnu Gurdonu. Njemu je još 70-ih godina uspjelo klonirati stanice žabljih embrija, premda se embriji nisu razvili dalje od stadija punogradca.

<sup>14</sup> Najzaslužniji za pokretanje moderne rasprave o kloniranju je Joshua Lederberg. Svojim člancima u znanstvenim časopisima, ali i novinama u drugoj polovici 60-ih godina, taj je engleski genetičar i nobelovac pokrenuo zanimljivu polemiku o eugenetskim i moralnim aspek-

timu kloniranja. Mnogi od danas tipično navođenih argumenata protiv kloniranja mogu se naći u knjigama i člancima napisanim kao reakcija na Lederbergove kontroverzne teze s eugenetskim prizvukom. Usp. npr. odličnu knjigu Paula Ramseya iz 1970. *The Fabricated Man: The Ethics of Genetic Control*.

<sup>15</sup> Naime, “roslinska tehnika” kloniranja (prema škotskom institutu “Roslin”, gdje su Ian Wilmut i njegova ekipa izveli prvo uspješno kloniranje sisavca) samo je jedna od mogućih primjena metode *transfere staničnog nukleusa* (“nuclear transfer technology”). Nova, u nekim detaljima usavršena verzija te metode (tzv. “Honolulu tehnika” za koju je zaslužan Ryuzo Yanigimachi sa Sveučilišta Hawaii) nedavno je uspješno testirana na miševima. Za detalje obje tehnike usp. Wilmut (1998).

<sup>16</sup> Nekoliko sličnih primjera mogu se naći npr. kod Kitchera (1997: str. 336).

<sup>17</sup> Ovdje treba napomenuti da smo se pri razmatranju primjera, a i u našoj raspavi općenito, koncentrirali isključivo na *etičku* stranu problema. Naravno da kloniranje ima i svoje druge, društvene, financijske, psihološke, vrijednosne aspekte. Dapače, razlozi koji se u javnim polemikama najčešće navode protiv prakse kloniranja obično su psihološke prirode: npr. da takav oblik reprodukcije briše “prirodne” granice srodstva (npr. osoba klonirana iz stanice jednog od roditelja ujedno bi bilo dijete tog roditelja i njegov brat blizanac), da dovodi u pitanje ulogu roditeljstva (i to ne samo kao kulturnu činjenicu, nego kao sastavnicu ljudske prirode), da neizbjježno dovodi do krize identiteta klonirane osobe (jer bi teret nametnutog identiteta za takvu osobu bio emocionalno neizdrživ), da je protivan normalnom ljudskom iskustvu života u zajednici itd. Ne ulazeći u opravdanost tih i takvih argumenata, ovdje treba samo upozoriti na činjenicu da oni od početka (tj. od prvih reakcija na najavu mogućnosti novih oblika ljudske reprodukcije – vidjeti napomenu 15 gore) bili neizostavni dio neke prosječne vizije biotehnološke budućnosti. Usp. Ramsey (1970).

<sup>18</sup> Jedine etičke dileme koje su s takvim programima povezane tiču se razloga za odgađanje njihove provedbe.

## LITERATURA

- Dawkins, R. (1976), *The Selfish Gene*, Oxford: Oxford University Press.
- Hopson, J. L., Wessells, N. K. (1990), *Essentials of Biology*, New York: McGraw-Hill.
- Janović, T. (1994), Kritika adaptacionizma, *Filozofska istraživanja*, 51/1994:917-938.
- Kitcher, P. (1997), *The Lives to Come: The Genetic Revolution and Human Possibilities*, New York: Simon & Schuster.
- Lewontin, R. (1993), *The Doctrine of DNA: Biology As Ideology*, Harmondsworth: Penguin.
- Peters, T. (1997), *Playing God?*, London: Routledge.
- Ramsey, P. (1970), *The Fabricated Man: The Ethics of Genetic Control*, New Haven and London: Yale University Press.
- Sober, E. (1993), *Philosophy of Biology*, Boulder: Westview press.
- Walters, L., Palmer, J. (1997), *The Ethics of Human Gene Therapy*, New York: Oxford University Press.
- Wilmut, I. (1998), Cloning for Medicine, *Scientific American*, 6/1998 (December, Vol. 279).



---

Elvio  
BACCARINI

# NEKI MORALNI PROBLEMI RAZVOJA I PRIMJENE GENETIKE



1. Nesumljivo je da genetska proučavanja mogu znatno poboljšati kvalitetu života čovječanstva. Njihov razvoj može riješiti važne teškoće za ljudska bića jer je "velik broj ljudskih nepravilnosti posljedica genetske nenormalnosti." (Harris, 1993a:8) Razvoj genetike dopušta da "prenatalna dijagnoza genetskih mana postane veoma brzo standardna i pouzdana" (Harris, 1993a:8), što će npr. omogućiti da, "kad genetske tehnike budu dostupne, postane moguće ispravljati genetske mane u embriju, bilo u preimplantacijskoj fazi *in vitro* ili *in vivo* tijekom trudnoće". (Harris, 1993a:9) Svaki će čovjek moći imati točno označenu strukturu bolesti za koje u njegovu slučaju postoje posebne opasnosti, što će omogućiti "liječnicima da razrade preventivne strategije koje će biti prilagođene individualnim potrebama". (Harris, 1993a:9) Bit će također moguće ustanoviti koje genetske osobine utječu na bolju otpornost organizma na moguće probleme, kao i kako organizam s određenim genetskim svojstvima reagira u određenim okolina-ma.

Do sada su označene samo one primjene razvoja genetike za koje, nadam se, postoji široko slaganje da su apsolutno dobro za čovječanstvo. Ali javljaju se i mogućnosti za primjerima o kojima ne postoji slaganje predstavljaju li dobro ili zlo. Tako npr. genetska analiza može lako pomoći u postupku pomognute oplodnje, u selekcioniranju organizama za koje se smatra da su primjereni, pa se implantiraju samo oni preembriji koji se čine poželjnim sa zdravstvenoga stajališta. Takva se mogućnost nekima čini groznom, jer vodi uništenju nekih embrija, i istodobno vodi do nečega što nalikuje na eugeniku, koju mnogi smatraju da je loša sama po sebi. Neki autori misle da će razvoj eugenike omogućiti potencijalnim ambicioznim diktatorima kreirati ljudsku elitu. Čak i bez takvog ekstrema, moći će se selekcionirati osobine kao što su spol, inteligencija, spolna privlačnost i slično.

Posebno je moralno pitanje može li se dopustiti da se uvedu biološke promjene u ljudsku vrstu. Važna podjela u genetskoj intervenciji jest ona između djelovanja na somatskoj razini promjena i germinalnoj razini promjena. Manipulacije na somatskoj razini omogućavaju da se kod pojedinca izlijeći nepravilnost tako da se djeluje na genetskoj razini. Druga vrsta promjena utječe na sve buduće naraštaje. To neki autori smatraju prednošću. Etički posebno kontroverzno pitanje uzrokuje podatak kako: "je moguće da modificirana ljudska bića postanu odvojena nova vrsta, vjerojatno u kompeticiji s konvencionalnijim ljudskim bićima". (Harris, 1993a:14) To bi se moglo postići npr. tako da se iste tehnike koje se već upotrebljavaju za stvaranje transgeničnih životinja, koristite i da se stvore transgenična ljudska bića. Moguće je umetnuti u ljudsko biće posve nov gen, a ne samo promijeniti nepravilan postojeći gen. "Smisao i opravdanje takva postupka ne bi bilo poopravljati genetske nedostatke ili liječiti disfunkcije, nego bi se tražilo poboljšanje funkcija." (Harris, 1993a:16) Neke autore oduševljava takva mogućnost, koja bi značila znatnu korist za pojedince i za zajednicu u cjelini. Drugi autori izražavaju veliku bojazan.

Do sada sam uglavnom govorio o mogućnostima genetskoga djelovanja prema ljudskim bićima, gdje je riječ prvenstveno o zamislivim perspektivama djelovanja, a ne o aktualnim događanjima. Potrebno je istaknuti da se već provodi genetsko djelovanje prema biljkama, bakterijima i životinjama. To je moralno pitanje primarno zbog mogućih štetnih posljedica na okolinu. "S obzirom na nepovratnost promjena koje su postignute genetičkim inženjerstvom u bakterijima, biljkama i životinjskim vrstama, i s obzirom na brz ritam reproduciranja i migracije, u usporedbi s npr. ljudskim bićima, smijemo li prihvati rizik stalnih i nepovratnih promjena u ekosustavu?" (Harris, 1993a:26)

Razmotrit će moralne probleme genetske manipulacije u tri glavne cjeline. Prva je genetska intervencija sa stajališta prava pojedinaca koji će postati osobe: ima li itko pravo odrediti njihova genetska svojstva? Druga je cjelina u vezi s mogućim poremećajima prirodnih datosti i prirodnog reda. Treća se cjelina tiče problema vezanih za ispravno funkcioniranje zajednice i mogućih poremećaja u njoj.

2.1. Smijemo li koristiti genetsku manipulaciju za poboljšanje ljudskih bića? John Harris predlaže da mislimo o školi u kojoj će se na najbolji način razvijati fizičke i psihičke sposobnosti učenika, "tako da učenici napuštaju ško-

lu ne samo inteligentiji i u boljoj fizičkoj kondiciji nego kad su stigli, već i intelligentniji i u boljoj fizičkoj kondiciji no što bi bili u bilo kojoj drugoj školi". (Harris, 1993a: 140) Sigurno bi svatko želio da njegovo dijete pohađa takvu školu i svi smo spremni reći da ona na najbolji način oslikava smisao postojanja škole.

Nakon toga Harris nam predlaže da zamislimo kako možemo postići usporedive posljedice primjenom razvijene genetike na embriju. Mogli bismo darovati budućoj odrasloj osobi veoma visoku vjerojatnost da uživa u zdravlju, snazi i inteligenciji. To možemo postići na nekoliko načina. Kao prvo, možemo se služiti genetskom analizom embrija koje smo stvorili *in vitro* i dopustiti samo najboljima da budu implantirani. Ili možemo provesti genetsku analizu gameta i dopustiti da u oplodivanju sudjeluju samo gameti koji najviše obećavaju. Možemo zamisliti da takav ishod postignemo i genetskom manipulacijom.

Nalazimo se pred različitim problemima. Selekcija embrija i gameta s jedne strane i genetsko manipuliranje s druge strane potiču u velikoj mjeri različite moralne dvojbe. U prvim slučajevima odlučujemo smije li uopće neko novo biće postojati. Pravo mjesto za raspravu tog problema jest područje pomognute oplodnje i pobačaja. Članak će nastaviti analizom problema genetske manipulacije.

Harris postavlja pitanje: "Ako je svrha razvijanja inteligencije i poboljšavanja zdravlja nešto što se trebamo truditi proizvesti odgojem, uključujući i širi odgoj zajednice, zašto ne bismo trebali proizvesti takve posljedice pomoću genetičkog inženjerstva?" (Harris, 1993a:142) Ako je neke ciljeve poželjno ili dopustivo postizati odgojem, nema razloga da tako ne bude kad je riječ o genetskoj manipulaciji. Harris tvrdi kako nije samo dopušteno razvijati opće sposobnosti, nego treba i favorizirati neke određene. Zašto bi se moglo podržavati spoznaju matematike tijekom odgoja, a ne bi se dopuštalo razviti talent pomoću genetske manipulacije za učenje te znanosti? (Harris, 1993b:335) Na kraju, Harris vjeruje i da je potpuno dopušteno odrediti promjene koje ne utječu ni pozitivno ni negativno na sposobnosti novog ljudskog bića, nego samo odražavaju želje roditelja. Radi se o osobinama kao što su plave oči, muški spol, tamna kosa. Zbog još uvjek postojećih predrasuda, posebno je pitanje izbor spola. Moguće je da će znatno prevladati izbor muškog djeteta ako se dopusti slobodan izbor spola. Harris smatra da roditeljima treba prepustiti mogućnost izbora, i da je bolje boriti se protiv predrasuda na druge načine. Tu tvrdnju Harris potkrepljuje s dva argumenta. Jedan je da ponekad izbor određenih osobina može stvarno imati pozadinu u ozbiljnim razlozima, ali je

problem odrediti koji su razlozi dovoljno ozbiljni da mogu stvarno opravdati izbor i tko će o njima odlučiti. Drugi je razlog taj da praksa nije dopuštena jedanput zauvijek. U slučaju stvarno teških posljedica za zajednicu zbog npr. velikih disproporcija u muško/ženskoj populaciji, bit će uvek moguće, iz opravdanih razloga, uvesti restrikcije. Ali takve se restrikcije ne mogu uvesti prije nego što postoji opravdan uočljiv razlog. (Harris, 1993a:158-161)

2.2. Sumnju u argumentaciju poput Harrisove, u raspravi o problemu genetske manipulacije u vezi s pitanjem jednakosti prava, postavlja Bruce Ackerman. Njegovo osnovno polazište jest da svaki pojedinac ima pravo da zastupa i slijedi vlastiti sustav vrijednosti. Odnosno, ako netko želi da se opće prihvati njegov sustav vrijednosti, tada treba ponuditi uvjerljive racionalne argumente u prilog vlastitoj težnji. (Ackerman, 1984:41-120) Sljedeća ideja koja je u temelju Ackermanove rasprave jest da su punopravni pripadnici političke zajednice (da im pripada potpun sustav prava) samo oni pojedinci koji imaju sposobnost u racionalnom razgovoru opravdati vlastiti sustav vrijednosti. Ackermanovim riječima: “[Čovjek] je prvenstveno začet kao genetski embrionalni program; poslije treba proći razdoblje socijalizacije da bi mogao vladati dijaloškim sposobnostima i sposobnostima ponašanja koje su nužne za građanstvo; samo u tom trenutku može odrediti vlastite dijaloške zahtjeve na [sredstva] koja su mu nužna da ostvari vlastita dobra.” (Ackerman, 1984:167; 121-134) Problem genetske manipulacije za Ackermana pojavljuje se na dva načina. Kao prvo postavlja se problem smije li netko odrediti poseban cilj cjelokupne zajednice u reproduciraju budućih naraštaja, to jest smije li netko zahtjevati da politička zajednica postavi normativne granice pri odabiru budućih bića koja će se stvoriti? Drugi je problem smije li pojedinačna obitelj odlučiti o genetskim osobinama svojih potomaka?

Određenje kako će izgledati budući naraštaji zapravo je određenje sustava vrijednosti. Ako se unutar neke zajednice odluči da budući naraštaji imaju izražen talent za glazbu, a ograničen talent za sportske aktivnosti, takva je zajednica odlučila da glazba vrijedi više od sporta. Budući da Ackerman misli kako nitko ne može ostatku zajednice nametnuti svoje vrijednosti, osim ako se to ne postigne u slobodnom dijalogu; određena državna genetska politika neće biti prihvatljiva ako se s njom ne slažu svi punopravni građani. Budu li neki građani više vjerovali u vrijednost sporta negoli u vrijednost glazbe, spomenuta politika neće biti prihvatljiva. Što valja činiti ako se svi pripadnici zajed-

nice slažu kako nije poželjno da budući naraštaji posjeduju neku osobinu, odnosno kako nije poželjno da nemaju neku osobinu koja se smatra nužnom? U takvom, i samo u takvom slučaju, dopustivo je primijeniti genetsku manipulaciju koja će jamčiti rađanje bića sa željenim osobinama ili će spriječiti rađanje novih bića s neželjenim osobinama. (Ackerman, 1984:172-182) Iz tog je opisa vidljivo da unutar liberalne zajednice genetska manipulacija ne prijeti mogućnošću da se stvori uniformno čovječanstvo. Ljudi bi ostali barem toliko raznovrsni koliko su raznovrsni ukusi pripadnika jednog naraštaja punopravnih građana.

Sljedeće je pitanje treba li dopustiti da obitelji imaju pravo na genetsko planiranje. Imaju li roditelji pravo odlučiti da će njihova djeca biti talentirana za glazbu a ne za sport? Odgovor treba tražiti u mogućem razgovoru između roditelja i njihova odrasla djeteta. U tom će razgovoru roditelji trebati objasniti zašto je učinjen određen izbor. Moguće je da budući građanin kaže ocu i majci da svim snagama želi postati vrhunski sportaš. Takva mu ambicija, koja je frustrirana prethodnim genetskim izborom njegovih roditelja, omogućuje da prigovara kako su ga nepravedno oštetili. Iako su mu dodijelili neki izražen talent, nisu mu dodijelili onaj koji bi on želio imati. Pravednije je stoga dodjelu talenata prepustiti slučaju. Prepuštanjem genetskih svojstava slučaju, u granicama koje su dopuštene nakon racionalnoga razgovora punopravnih građana, ne čini se nepravda nikome, jer nikome sudbinu ne određuje izbor drugih. (Ackerman, 1984:182-185)

Ackermanova je argumentacija kontradiktorna. Ackerman ograničeno dopušta genetsko planiranje na razini države: ako se svi punopravni građani slažu da su neka genetska svojstva nužna, dopustivo ih je nametnuti sljedećem naraštaju. Odnosno, ako se svi slažu ta genetska svojstva nisu prihvatljiva, dopustivo ih je otkloniti. Na taj način određeni pojedinci ne nameću vrijednosti nekim drugim osobama, jer se svi slažu kad je riječ o spomenutim vrijednostima. S druge strane, genetsko planiranje, unutar spomenutih granica, nije dopušteno na razini obitelji. Budući građanin moći će se žaliti svojim roditeljima da su mu odredili genetska svojstva koja ne želi. No, neka se zamisli situacija u kojoj se cijeli jedan naraštaj punopravnih građana slaže da nisu poželjne genetske osobine koje određuju talent za glazbu. U tom slučaju Ackerman dopušta da se genetski programira novi naraštaj glazbenika. Neka se zamisli da jedan pripadnik novog naraštaja obožava Ronalda i da ga želi oponašati. Neće li takav pojedinac imati pravo tvrditi da mu je prethodni naraštaj zajamčio krivu osobinu? Ne bi li se takav pojedinac našao u

istom položaju prema zajednici kao i prema obitelji, da je ona donijela takvu odluku? Jedini način kojim bi Ackerman mogao izbjegći prigovor jest pronaći dokaze da ono što sadašnji naraštaj smatra općenito nepoželjnim jednakom nepoželjnim smatrati će i svi pripadnici budućih naraštaja. Takva bi nužnost suzila izbor toliko da ne bi bilo dopustivo selekcionirati osobine, osim onih koje su nužne za posjedovanje svojstva punopravoga građanstva.

Povoljniji se ishod za genetsku manipulaciju u Ackermanovoj argumentaciji pojavljuje u slučaju razlike između genetske intervencije koja dodaje neku sposobnost ne oduzimajući druge i one koje povećava neku sposobnost na štetu drugih. Ako roditelji daruju djetetu talent za glazbu, ono se ne može žaliti, jer nije ničime oštećeno. Ne bude li voljelo glazbu, djete neće trebati koristiti taj talent. A sa stajališta vlastite ljubavi za sport, dijete nije oštećeno jer mu roditelji nisu oduzeli ništa od onog što je dobilo prirodnim slučajem. Samo ako se takvo oduzimanje događa, moguće je dokazati nepravdu.

Nije nepravedno ni ako će buduća osoba vjerovati da je kreposna neka pojava za koju se općenito misli da je štetna, npr. sljepilo (zamislimo obožavatelja Homera koji bi tako mislio). Opet vrijedi da je sposobnosti uvijek moguće ne koristiti ili zanemariti, pa će odrasla osoba moći ne iskoristiti sposobnost koja mu je darovana.

2.3. Moglo bi se tvrditi kako nije dopušteno mijenjati ili promicati osobine, osim za prevenciju bolesti. Međutim, ni to nije jednostavno rješenje. Arthur L. Caplan pokazuje neke komplikacije u definiranju pojma "bolesti" koje su relevantne u primjeni genetske terapije. (Caplan, 1992) Kako odrediti bolest? Neki autori misle da je takav postupak vrijednosno neutralan, a drugi ističu da u identificiranju bolesti nužno trebamo uvesti i vrijednosne sudske. I bez primjene genetske terapije, liječnici se bave genetskim bolestima već dugo. Na primjeru dvaju genetskih poremećaja Caplan pokazuje zbrku u kriterijima pri definiranju bolesti i zdravlja na razini genetske anomalnosti.

Prvi je primjer genetske provjere fetusa koju su naručili roditelji koji su se bojali Downova sindroma. Provjera je pokazala da fetus ima određene genetske poremećaje, koje su neki (rijetki) liječnici poistovjetili sa sklonosću kriminalu, dok su drugi te poremećaje povezali s niskim rastom. Nakon konzultacija roditelji su se odlučili za pobacaj. Druga su ozbiljna pitanja povezana s albinizmom. Trebamo li tu pojavu smatrati bolesču?

Caplan tvrdi da je veoma teško i prvi i drugi slučaj definirati bolestima. U prvom slučaju nalazi se abnormal-

nost koju je teško izjednačiti s bolešću, dok se u drugom slučaju vidi poremećaj, ali takav koji se lako kontrolira. Uočljiva je teškoća pri određivanju bolesti koja zaslužuje primjenu genetičkog inženjerstva. Temeljita analiza ljudskoga genoma još će temeljiti moći pokazivati kako se kod ljudi pojavljuje genetska anormalnost. Kako postupati u svim tim slučajevima? Caplan tvrdi da je potrebno znatnu pozornost posvetiti izjednačavanju genetske anormalnosti s bolestima, te će biti potrebno djelovati samo na pojavu za koje se zna da izazivaju ozbiljne disfunkcije, a da ne predstavljaju samo anormalnost. Ali, nakon što je izrazilo tu sumnju, Caplan tvrdi i da je nužno pomoći genetičkog inženjerstva izlječiti bolesti koje drugačije nisu izlječive.

Harris pokazuje kako nije prihvatljivo niti mišljenje da je dopustivo genetsku terapiju primjenjivati samo kad treba izlječiti neku bolest. Zamislimo slučaj dvoje djece. Jedno dijete raspolaže ograničenom inteligencijom a poznat je izvor nedostatka, radi se o točno identificiranoj bolesti. Za drugo dijete nije moguće ustanoviti razlog nedostatka. Oba slučaja moguće je riješiti genetskom manipulacijom. Načelo da je takvu tehnologiju dopustivo primijeniti samo u liječenju bolesti znači pomoći jednom ali ne i drugom djetu. Takav ishod Harrisu izgleda apsurdnim. (Harris, 1993b:334) Uistinu, ishod jest apsurdan.

2.4. Iz spomenutog je vidljivo kako je ponekad (sa stališta prava pojedinaca koji će postati nove osobe) genetska intervencija opravdana. Prvenstveno je dopuštena ako će osobu dovesti u status punopravnog člana moralne zajednice (posjedovanjem temeljnih umnih sposobnosti). Dopušteno je svako dodavanje sposobnosti kojima se ne oduzimaju druge sposobnosti. Oduzimanje osobina, međutim, čak ako je nadoknađeno drugima, može izazvati nezadovoljstvo buduće odrasle osobe, pa prema tome i osjećaj nepravde. Stoga ne može biti opravdano. U svakom slučaju, razlikovanje koje se temelji na pojmu "liječenje bolesti" ne može se prihvati jer je i određenje bolesti vrijednosno karakterizirano, te nema razloga diskriminirati između smanjenja mogućnosti u životu pojedinca zbog bolesti ili drugih razloga.

3.1. Prigovor koji se često upućuje genetičkom inženjerstvu jest da on modifickira prirodan redoslijed stvari. Takav je prigovor moguć prvenstveno s religijskog stališta. U tom slučaju, tvrdit će se preciznije da ludska bića oholo žele obavljati posao koje pripada samo Bogu. Harris ne misli da je takav prigovor opravdan i tvrdi kako je nje-

gova najveća slabost kako treba pretpostaviti da je u prirodi već uspostavljen red kakav Bog zamišlja. Ali takva je tvrdnja jako neplauzibilna. To bi bilo isto tako grešno kao što je genetska manipulacija i stvaranje brana, ili standarno liječenje bolesti. "Čak i vjernici trebaju vjerovati da može biti ispravno otežati i ispravljati tijek prirode, jer bi inače i sama praksa medicine bila zla". (Harris, 1993a:146) Dalje, bilo bi potrebno zamisliti da i mi sami s našim projektima nismo dio prirodnog reda stvari koje je Stvoritelj zamislio. A takvu tvrdnju, po Harrisu, tek treba dokazati.

Slično Harrisu misli i Stephen S. Stich (Stich, 1992: 322), koji ne prihvata zabranu genetske manipulacije na osnovi toga što ona ruši prirodni red stvari, mijenjajući prirodno postojće vrste. Takav argument nije prihvaćen jer bi značilo da ne bismo trebali stvarati nova živa bića čak ni kad bi ona bila u stanju pomoći našem zdravlju, na primjer neke bakterije koje bi mogle uništiti bakterije opasne za zdravlje.

3.2.1. Je li dopušteno srušiti prepreke među vrstama i, posebno, je li pogrešno razvodniti ljudski genetski aparat umetanjem u ljudska bića genetska svojstva drugih bića? Prvi je dio prigovora (koji govori o živim bićima koja nisu ljudska) moguće promatrati na dva načina. Kao prvo, može se reći da su transgenična bića takva da nas njihov prizor ometa. Kao drugo, može se reći "da će oni sami biti jadni". (Harris, 1993a:147) U prvom redu Harris odgovara kako nemamo posebno pravo na to da budemo mirni, da nas neki prizor ne ometa. Harris u ovom odgovoru ima pravo. Na otvorenju Olimpijade u Atlanti, na stadionu je olimpijsku baklju donio veliki boksački prvak iz prošlosti, koji sada boluje od Parkinsonova sindroma. Mnogi su komentatori izjavili da je takav događaj uznemirio mnoge gledatelje. Vidljivo je iz toga da spomenuti argument protiv stvaranja mogućih transgeničnih bića znači i diskriminaciju postojećih živih bića - čak i ljudi - koji ne udovoljavaju standardima normale.<sup>1</sup>

Važnije je analizirati moguću patnju transgeničnih bića. Patnju možemo tumačiti na dva načina. S jedne strane, može ovisiti o neprilagođenosti takvih bića životu u našem svijetu, tako da je za njih bolno hodati, jesti itd. S druge strane, patnja može ovisiti o tome što će, jer su čudna, trangenična bića imati teškoća u komuniciranju s drugim postojjećim bićima, bit će izolirana. Takve pouke mogu doći iz raznih filmova o monstrumima, npr. iz filma o Frankensteinu (iako se trebamo prisjetiti da trenutačno - za razliku od filma o Frankensteinu - ne govorimo o ljudskim bićima). Harris tvrdi da je u tom slučaju moralni

problem jednak moralnom problemu pokusa na životinja-ma. Patnju svakako treba izbjegavati, osim ako ona nije nužna za poboljšanje životnih uvjeta ljudi. Dakle, po Harrisu, smijemo stvarati transgenična bića ako je to nužan doprinos da se poboljšaju životni uvjeti za ljudska bića s punim moralnim statusom.

3.2.2. Objasnit će sada drugi dio prigovora, tj. odgovorit će na pitanje postoje li posebni moralni problemi u stvaranju transgeničnih bića, kad je u taj postupak upleteno ljudsko biće. Jedan je prigovor da genetičkim inženjerstvom mijenjamo našu ljudskost. Ali, po Harrisu, to je stalište potrebno i pojasniti i reći što znači mijenjati našu ljudskost. Koja svojstva trebamo mijenjati da bismo promijenili našu ljudskost? Koliko duboke trebaju biti promjene? Trebamo li stvarno odustati od promjene ljudskosti ako je posljedica izrazito velik napredak naše inteligencije i poboljšanje zdravlja? Harris dalje odgovara kritičaru genetičkog inženjerstva tako da još jedanput pokušava pokazati kako nema moralne razlike u primjeni genetske manipulacije i nekih uobičajeno prihvaćenih ponašanja. Zamislimo da je čovječanstvo uspjelo poništiti neku bolesti, recimo tuberkulozu. Hoćemo li reći da je čovječanstvo zato izgubilo svoju ljudskost? Naravno da nećemo. Kritičar genetske manipulacije tvrdit će kako nismo izgubili čovječnost jer nismo promijenili nas, nego smo samo otklonili bolest. Ali ovaj odgovor nema dobru perspektivu. Ako smo odstranili neku bolest pomoću dobrog cjepiva, unijeli smo u naše tijelo upravo somatske promjene. Promijenili smo zapravo nas same. Dalje, problem koji se nalazi pred kritičarem genetske manipulacije jest da postoje razlike između rasa u vezi s otpornosti na neke bolesti. Očito je iz toga da otpornost na bolesti ne može biti osobina koja određuje ljudskost. Ali, ako je tako, očito je također da genetska manipulacija kojoj je svrha pojačavati otpornost čovječanstva prema nekim bolestima, ne mijenja našu ljudskost.

Može se tvrditi da transgenična ljudska bića mogu nastati jedino ako se provode pokusi na ljudima, što nije prihvatljivo. Harris tvrdi da taj prigovor može imati dva oblika. Kao prvo tvrdi se da se na odraslim ljudskim bićima ne trebaju raditi pokusi bez njihova pristanka, jer se na taj način krši njihova samostalnost. U drugom se slučaju tvrdi da se na embrijima i fetusima ne smiju provoditi pokusi jer im se može nanijeti šteta. Šteta o kojoj Harris govori (za njega je to jedina šteta relevantna u ovom slučaju) ne odnosi se na embrije i fetuse, nego na buduća razvijena bića u koja će se oni pretvoriti. Može biti loše raditi

pokuse na embrijima i fetusima jer takvi pokusi mogu ostaviti loše tragove na bića u koja će se embriji i fetusi razviti. Na taj se način objašnjava kako premda embriji i fetusi nemaju prava (tako misli Harris), može biti krivo uključiti ih u pokuse. Potrebno je dalje vidjeti na koje je načine moguće oštetiti razvijenu osobu pokusima na embriju i fetusu (posebno onim pokusima koji se tiču genetske manipulacije).

Kao prvo, moguće je ustanoviti da će se svakako učiniti neko zlo bude li se stvorilo transgenično biće koje će patiti jer će njegova tjelesna konfiguracija biti takva da je život bez patnje nemoguć, ili zato što je osuđeno na veoma kratak život. Ali Harris misli da to nije prigovor koji se posebno tiče stvaranja transgeničnih bića, jer je "ista nepravda počinjena kad je svjesno ili uz potpuno znanje stvoreno ljudsko biće koje će patiti". (Harris, 1993a:154) Ako mogućnost stvaranja ljudskog bića koje će zasigurno patiti (kao kad je embriju ili fetusu dijagnosticirana teška bolest) ne predstavlja razlog za zabranu stvaranja takvog bića – ako ne smatramo da je pobačaj opravdan u takvoj situaciji – isti razlog ne može valjati da se zabrani stvaranje transgeničnog bića. Ipak, kako Harris slijedi konsekvenčalističku teoriju po kojoj se nepotrebnu patnju ne smije nikada izazvati, priklanja se ideji da ne treba izazvati patnju ni u kojem od spomenutih slučaja. Veoma je vjerojatno da će prvi među transgeničnim bićima patiti zbog svoje različitosti u odnosu na druga postojeća bića, stoga postoji ozbiljan razlog za odustajanje od stvaranja transgeničnih bića.

3.3. Važan je problem suočavanje s ekološkim opasnostima genetske manipulacije. Tim se problemom bavi Stich. (Stich, 1992) Najjednostavniji su argumenti za genetsku manipulaciju i protiv nje krhki. Argument u prilog genetskoj manipulaciji čiju slabost Stich pokazuje jest onaj da ne smiju biti postavljene nikakve granice slobodi istraživanja neovisno o riziku. Stich pokazuje slabost takvog argumenta putem redukcije *ad absurdum*. Njegov je primjer da unatoč tome što spolno ponašanje sveučilišnih profesora može biti zanimljiv predmet istraživanja, sloboda istraživanja ne može napredovati do mjere da istraživač ima potpuno pravo pristupa intimnim trenucima sveučilišnih profesora. Slobodu istraživanja treba uskladiti s drugim postojećim pravima. Nije valjan ni argument da istraživanja usmjerena genetskoj manipulaciji treba potpuno ukinuti jer postoji barem minimalna opasnost od katastrofe. Takva minimalna mogućnost postoji za svako istraživanje,

pa bi prihvaćanje spomenutog načela potpuno blokiralo svako istraživanje.

Pravi je problem u raspravi o genetskoj manipulaciji ustanoviti njezine moguće rizike i koristi. Stich analizira načine kojima je s tim pitanjem moguće suočiti se. Prvi je pristup onaj koji kaže da treba jednostavno ustanoviti vjerojatnost mogućih ishoda, te usporediti onu mogućih korisnih ishoda i onu mogućih zlih posljedica. Ali, određivanje vjerojatnosti težak je postupak, jer u području genetske manipulacije "ne postoji pokus koji bismo mogli provesti ni podatak koji bismo mogli prikupiti, a koji bi nam mogli dopustiti empirijsku procjenu vjerojatnosti". (Stich, 1992:324-325) Neki će teoretičari indukcije i vjerojatnosti tvrditi da takvo stanje nije naročito velik problem. Naime, vjerojatnosti koje se koriste u računima uvijek oslikavaju subjektivne vjerojatnosti, pa nema specifičnog problema u području genetske manipulacije. Ali, nastaje novi problem u vezi s pitanjem tko smije određivati relevantne vjerojatnosti u odlukama koje ulaze u područje društva i politike. Subjektivno određenje vjerojatnosti varirat će čak unutar dobro obaviještenih pripadnika znanstvene zajednice. Stich ipak misli da neka mogućnost procjene vjerojatnosti koristi i štete ipak postoji. Ishod treba promatrati kroz sljed nekoliko događaja: (i) treba ustinstu biti stvoren patogen djelatnik; (ii) djelatnik treba izići iz laboratorija; (iii) treba biti u stanju preživjeti u prirodnoj okolini; (iv) treba biti u stanju preživjeti u kompeticiji s drugim mikroorganizmima koji su rezultat dugog procesa prirodne selekcije. Budući da se sve to treba dogoditi, vjerojatnost zle posljedice dobivamo množeći vjerojatnosti svakog pojedinačnog ishoda. Stich tvrdi da je barem za događaj (ii) i (iii) moguće empirijski razraditi vjerojatnost. Vjerojatnost tih događaja postavlja najviši stupanj vjerojatnosti realiziranja loše posljedice, odnosno najvišu količinu rizika koji postupak postavlja.

Drugi je problem procjena šteta i koristi nekog ishoda. Potrebno je procijeniti značenje moguće štete i značenje moguće koristi. Takav problem, kao i drugi normativni problemi, nije lako riješiti. Posebno se problem postavlja kad trebamo usporediti različite pojave. Na primjer, jedan od ishoda može izazvati golem privredni rast, ali na štetu zdravlja nekih ljudi. Neki autori misle da mogućnost ugrožavanja nečijeg života treba prevagnuti do te mjere da briše težinu svake sukobljene vrijednosti. Stich misli da takvo apsolutističko mišljenje nije prihvatljivo jer svaka aktivnost ugrožava nečiji život. Na primjer, to se događa uvijek kad neki kamion prevozi neku robu. Ipak, sam Stich priznaje da je problem velik i da je težina ljudskog

života značajna za svakog tko rasuđuje uz neku količinu moralnog senzibiliteta. Unatoč velikim poteškoćama, kao i u raspravi o procjeni vjerojatnosti, Stich misli da su i u vezi s tim problemom teškoće ipak premostive. Najčešći su rizici povezani s ljudskim životom i zdravljem. Ali i najčešće moguće koristi tiču se zdravlja i života ljudi, kao što je liječenje nekih danas smrtonosnih bolesti. Tako nestaje problem neusporedivosti različitih vrijednosti: u svakom slučaju, treba uzeti u obzir ishode koji se tiču koristi ili šteta za ljudske živote ili zdravlje.

3.4. Postoji li nešto posebno loše u genetskoj manipulaciji koja utječe na germinalnu razinu, tj. na razinu koja će prouzročiti promjene i na biću na koje se utječe, i na njegovo potomstvo? Harris misli da se velika korist može postići djelovanjem na germinalnoj razini jer "ako netko nosi defektivan gen, tada će on taj gen prenijeti na potomstvo u svakom naraštaju. Somatski će popravci umrijeti zajedno s pojedincem na kojemu su izazvani. Međutim, ako popravljamo germinalnu stanicu, to će se prenijeti beskonačno i neće biti nužni popravci u svakom sljedećem naraštaju". (Harris, 1993a:164) U takvom slučaju, tvrdi Harris, minimizirat će se troškovi a maksimizirati dobit.

Protivnici genetske manipulacije, međutim, tvrde da promjene mogu riješiti neki problem, a stvoriti novi. Moguće je da gen koji izaziva neke teškoće, s druge strane pomaze prevladati neke druge teškoće. Gen može istodobno izazvati disfunkciju i pojačavati imunološki sustav protiv druge. Bude li se utjecalo na germinalnoj liniji, osim dobrobiti, postići će se i trajna šteta.

Također, geni koji danas izgledaju štetni, u nekim novim okolnostima (npr. zbog izmijenjenih klimatskih uvjeta) mogu biti od velike koristi.

Ovakve prigovore Harris ne vidi kao konačan dokaz, nego samo kao poziv na oprez. Ono što je posebno važno odrediti jest težina pojave koju se želi otkloniti. Ne postoji, dakle, jednostavan razlog da se tvrdi kako je genetska manipulacija u germinalnoj liniji opravdana, niti da nije opravdana. Sve ovisi o empirijskim provjerama i o teškoći pojave koju se želi otkloniti. Osim toga, prigovori postavljaju ideju da je veća važnost budućih bića, zbog kojih ne želimo izazvati moguće štete, u odnosu na sadašnja ljudska bića, čiji se problemi mogu ispraviti. Ali to moralno načelo nije opće valjano, nego se smije prihvati samo u posebnim uvjetima, kad je prilično jasno kako postoji značajna mogućnost da se izazove jako štetna posljedica za buduće naraštaje, suprotno maloj koristi za sadašnje. A možemo štetiti budućim naraštajima i odustajanjem od in-

tervencije, tako da ne iskoristimo mogućnost da je oslobođimo nekog zla. U svakom slučaju ispravno je temeljito analizirati moguće ishode i djelovati u skladu s tom analizom. Vjerljivo bi razborito bilo ograničiti se na somatske promjene kad su dovoljne, sve dok nisu ustanovljene sve racionalno očekivane nuspojave.

3.5. Protivnici genetičkog inženjerstva tvrde i da je genetsko nesavršenstvo dio ljudskosti. Odustajanje od tog stanja dovelo bi do gubitka jednog našeg temeljnog svojstva. Tvrdi se i da upravo naše nesavršenstvo dopušta varijacije o kojima ovisi prirodna selekcija. Harris replicira i takvim prigovorima.

Genetsko je nesavršenstvo dio ljudskosti jednakim kao što je i dio životinjskih, ne vidi se po čemu je nesavršenstvo posebno. Teško je tvrditi da gubimo našu ljudskost jer smo pojačali imunitet protiv neke bolesti. Ali, Harris misli kako je sigurno "nehumano tjerati drugu osobu da nepotrebno pati zbog prirodne napasti". (Harris, 1993a: 170) Što se tiče različitosti, dovoljno je reći da ljudsko biće ima toliki broj gena da je absurdno misliti kako će promjena nekolicine istih, koji sačinjavaju samo infinitezimalni dio cijelokupnog genetskog aparata, i čija promjena može poboljšati zdravlje i produžiti život ljudskih bića, uzrokovati smanjenje ljudske raznovrsnosti.

3.6. Kao zaključak ovom sklopu problema moguće je još jednom ustanoviti da se mnoga moralna pitanja koja su vezana za genetiku mogu svesti na općenitiji sklop problema. Liječenje (na primjer jačanjem imunološkog sustava) pomoću genetske manipulacije samo je jedan oblik liječenja, te se ne bi trebalo smatrati manje prirodnim od cijepljenja ili reanimacije. Takav bi sud trebao vrijediti čak ako liječenje povlači transgeničnost. Ne vidim uistinu razliku između transgeničnosti u terapijske svrhe i transplantacije organa, kad se ljudsko biće može spasiti transplantacijom organa drugog bića. Kao i u slučaju liječenja, kriterij je dobro koje se čini osobi.

Što se tiče genetske manipulacije na bića koja nisu ljudska, rasprava je analogna onoj o, npr. pokusima na životinjama. Dopuštenje bi trebalo vrijediti samo u slučaju nužnosti, a nikako iz nebitnih povoda. Patnja životinja treba biti ublažena u najvećoj mogućoj mjeri, a svaku štetu, čak i potencijalnu, odlučno treba izbjegći kad god je to moguće.

U vezi s posljedicama na buduće naraštaje, važno je uzeti u obzir sve mjere opreza. Ali kao što daleka i samo moguća opasnost ne može sprječiti intervenciju zbog pri-

sutne opasnosti, tako nije dopušteno žrtvovati postojeća bića za ona buduća.

Jedini argument koji bi još mogao govoriti protiv intervencije jest da je u svakom slučaju činiti štetu gore negoli pomagati da se ona prevlada. Oni koji tako misle trebali bi reći da osoba koja namjerno pušta sljepca da padne u provaliju, čini manje moralno zlo od osobe koja uvrijedi sljepca neduhovitim vicem. Taj je zaključak teško prihvataljiv.

4.1. Sljedeći skup problema s kojima se Harris suočava vezan je za posljedice uvoda genetičkog inženjerstva koje su čvršće vezane za pitanje dobrog uređenja politike zajednice. Prva bi velika uočljiva posljedica bila stvaranje prave nove rase. Tu tvrdnju opravdava činjenica da bi nova ljudska bića "imala potpuno novu genetsku konstituciju koja nema presedana i njihova bi se genetska konstitucija sistematski razlikovala od one drugih ljudskih bića". (Harris, 1993a:185)

Postoji, po Harrisu, visoka vjerojatnost da bi se od spomenutog ishoda genetičkog inženjerstva mogle postići značajne koristi. Pripadnici nove rase bili bi u znatnoj mjeri imuni na teške bolesti, tako da bi se uštedjela sredstva od njihova lječenja i bilo bi više sredstava za liječenje drugih. Proizvodnja bi porasla, jer bi pripadnici nove vrste bili otporniji na bolesti i tako bi izostanci s posla bili umanjeni. Pripadnici nove rase mogli bi raditi do starije životne dobi, od čega bi posebnu korist imale profesije koje traže dužu stručnu pripremu. Njih bi se moglo usmjeriti na neke radevine koji izazivaju veću opasnost za zdravlje ljudskih bića.

Ali Harris ne negira da je moguće zamisliti i štete. Kako bi raslo stanovništvo koje je otpornije na ekološki štetne pojave, mogla bi se smanjiti ekološka svijest, posebno bi se mogla smanjiti svijest o nužnosti zadržavanja zdravih uvjeta na radnom mjestu. Budući da bi tehnološke mogućnosti genetske manipulacije na početku bile vezane za bogatiju populaciju (i na međunarodnom planu, i unutar pojedinih zemalja) pojačale bi se napetosti između siromašnih, koji bi vidjeli nove nepravične mogućnosti ponuđene bogatijima, i bogatih. Pripadnici nove rase trebali bi se pokušati reproducirati unutar sebe, barem na početku, dok ih ne bi bilo mnogo. Bolja zaštita zdravlja i produžena životna dob stvorili bi populacijski problem. Bile bi moguće zlouporabe (u obliku diskriminacije) od strane poslodavaca i različitih ustanova.

4.2. Harris raspravlja o mogućim štetama. Prvo se suočava s pitanjem nametanja reproduciranja pripadnika nove rase između sebe. Problem je realan, ali nije različit od već postojećeg problema da svaka skupina nastoji stvoriti uvjete u kojima će se njezini pripadnici reproducirati između sebe. Stajalište političke zajednice trebalo bi biti identično mišljenju o ovom slučaju, tj. trebalo bi omogućiti onima koji se ne žele držati pritisaka svoje skupine, da budu slobodni u odupiranju.

Što se tiče mogućih posljedica za stavove o ekologiji, Harris ne vidi posebne opasnosti za opću ekološku svijest. Naime nova bi se rasa stvarala stoljećima, pa bi prevagu dugo imala ljudska bića s tradicionalnim genetskim svojstvima.

4.3. Sljedeće je pitanje pravde. Je li stvaranje nove rase nepravičan postupak prema onima koji nemaju prilike uživati tu mogućnost? Harris prihvata načelo jednakosti. Nije pravedno u podjeli resursa, prvenstvo davati jednima na štetu drugih. Pitanje je kako provesti pravednu distribuciju u uvjetima ograničenih dobara. Jedna je mogućnost odustati od distribucije. Tko bi slijedio takvu ideju, vjerovalo bi u jednakost do te mjere da bi smatrao kako je bolje nikome ne omogućiti uživanje u nekom dobru, nego dopustiti razlike u njegovoj distribuciji. Harris tvrdi da prihvatanje takve interpretacije jednakosti vodi do odustajanja od dobromanjernog stajališta prema ljudima. Svima se oduzima mogućnost, dok je ispravno moralno gledište zauzeti se za poboljšanje uvjeta svih, do najveće mjeru do koje je moguće to postići.

Svakako se može reći, smatra Harris, da bi nepravedno postupili roditelji koji ne bi dopustili genetsku manipulaciju svoje djece, kad bi imali tu mogućnost. To bi bilo jednako loše kao kad roditelji ne dopuštaju cijepiti vlastitu djecu.

Harrisov zaključak da genetičko inženjerstvo ne treba zaustaviti nego regulirati potvrđuju i argumenti koje će sada prikazati i koji govore o neizbjegnosti nove tehnologije.

4.4. William Gardner brani tezu da kad jednom genetsko poboljšanje bude postalo moguće, neće biti moguće zabraniti njegovu primjenu, zbog kompetitivnosti između različitih pojedinaca i različitih zajednica. (Gardner, 1995)

Prije toga zaključka Gardner se bavi pitanjem postoji li jamstvo da genetska terapija neće biti primijenjena ako se istraživanja koja bi dovela do te tehnike zabrane. Odgovor jest da takvo jamstvo ne postoji. Može se dogoditi da

istraživač slučajno dođe do relevantnog otkrića, dok se bavi drugim problemom. Takvo gledište podupire i Stich: "Krucijalne spoznaje koje bi nam jednog dana mogle dopustiti manipulaciju ljudskog genoma mogu doći iz bilo kojeg područja molekularne biologije. Da bismo se zaštitili protiv otkrivanja tih spoznaja, trebali bismo zabraniti i istraživanja na DNK i cijelu molekularnu biologiju." (Stich, 1992:335-336)

U svakom je slučaju moguće da se ustanove koje se bave genetskim istraživanjem uspiju oteti kontroli od strane bioetičkih ustanova, na primjer kroz dobro organiziranu koordinaciju industrije, istraživača i političara. Dalje, moguće je da buduća genetska istraživanja postanu jednostavna i lako izvediva, tako da ih nije problematično provoditi niti teško kontrolirati.

Dakle, zamislivo je da će se do relevantnih otkrića ipak doći. Gardner zamišlja sljedeći korak: otkrića su postignuta, ali su zabranjena na međunarodnom planu, od liječničkih i političkih ustanova. Što će se dogoditi bude li se jedna od država otela kontroli i ipak počela primjenjivati genetske manipulacije? Dva se različita pitanja postavljaju, jedno je u vezi s obiteljima unutar te države, a drugo u vezi s drugim državama.

Unutar spomenute države, neke su obitelji počele primjenjivati genetičko inženjerstvo. Kako će druge obitelji reagirati? Hoće li se to praksa prekinuti, ostati marginalna pojавa, ili će se raširiti? Gardner tvrdi kako je veoma vjerojatno da će se genetske manipulacije u praksi široko primjenjivati. Kao prvo, početni strahovi nekih roditelja postupno će nestajati kako provedba u praksi tih manipulacija bude postala sigurnija ili svijest o sigurnosti bude rasla. Drugo, oni koji su odustali od genetičkog inženjerstva često će gubiti u natjecanjima za ostvarenje raznih dobara. Na primjer, radno tržište počet će tražiti djelatnike sa sve većim sposobnostima. Osobe koje će biti "genetski zaostale" teže će pronalaziti spolnog partnera. Treće, kako se radna tehnologija sve više mijenja sve će se više javljati potreba za brzom prilagodbom novim radnim zadacima, što zahtijeva povećane umne sposobnosti. Razborito je stoga tvrditi da nakon što neke obitelji budu počele primjenjivati genetsku intervenciju za poboljšanje genetskih sposobnosti, pokrenut će se mehanizam koji će navesti sve više obitelji da slijede njihov primjer.

Što će se dogoditi između različitih država? Sigurno je da će država koja bude raspolagala genetski razvijenijim osobama kvalitetnije organizirati privredu i cjelokupan državni ustroj. Kako će genetske sposobnosti biti nasljedne, veća će kompetitivnost s vremenom države rasti. Bude

li jedna država krenula putem genetske manipulacije, druge će države biti prisiljene sljediti njezin put. Međunarodna zabrana genetičkog inženjerstva neće moći biti efikasna. Proces je sličan procesu naoružanja u doba hladnoga rata.

Gardner zaključuje da zabrana genetskog poboljšanja ne može biti učinkovita i da će zasigurno biti prekršena.

4.5. Dodatni skup problema pojavljuje se zbog mogućnosti ispitivanja sposobnosti i diskriminacije. Ispitivanje sposobnosti može jednostavno značiti provjeru, ali također istodobnu selekciju osoba koje mogu izdržati provjeru i osoba koje to ne mogu. U tom slučaju, ispitivanje sposobnosti povlači i moguću diskriminaciju.

Dovoljno je ispitati DNK jedne jedine stanice da bi se ustanovilo prijeti li neka bolest određenoj osobi. Bude li se to provjeravalo već na razini embrija, moći će se odlučiti ne implantirati one embrije koji nose neke bolesti, ili provoditi genetske promjene na te embrije, pomoći genetske manipulacije. Moći se također znati što će prijetiti odrasloj osobi i poduzet će se preventivne mjere. Kad će projekt ljudski genom biti gotov, moći će se opisati sva temeljna svojstva određene osobe. Provjera sposobnosti može stoga značiti određenu opasnost za pojedinca. Može se dogoditi da, na primjer, osiguravajuća društva na takav način selekcioniraju osiguranike, ili poduzetnici svoje zaposlenike.

Jedan način kako genetska provjera može utjecati na zaposlenje jest provjera izdržljivosti organizma u određenim okolinama, na primjer izdržljivost na buku, neke kemijske tvari, radijacije, itd. Na prvi pogled, može se činiti da takva provjera koristi i zaposlenicima i poslodavcima. Zaposlenici znaju da će bolje zaštititi zdravlje budući odustali od nekih poslova, a poslodavci će manje patiti zbog izostanaka s radnog mesta zbog bolesti. Ali, već se prvi problem pojavljuje zbog toga što najčešće genetske provjere govore samo o vjerojatnosti nekog ishoda, a ne o njegovoj izvjesnosti. Što činiti s pojedincima za koje postoji samo mogućnost da ih zahvati neka bolest u nekoj okolini? Postoje, ističe Harris, tri opasnosti u vezi s praksom provjeravanja sposobnosti za radne svrhe. Kao prvo, od nekih mogućih karijera moći će se udaljiti i oni pojedinci za koje postoji samo vjerojatnost da je takvo radno mjesto za njih opasno. Što činiti s takvim pojedincima ako su oni spremni prihvati rizik? Ne bi li onda njima trebalo ostaviti mogućnost zapošljavanja, ali ih upozoriti da sami snose moguće loše posljedice? Druga je opasnost da se poslodavci počinju više koncentrirati na selekciju zaposlenika nego na stvaranje zdravih radnih uvjeta. Treća je mogućnost da

osobe koje se upozorava na nepoćudnost za neka radna mjesta budu trajno duboko razočarani takvom informacijom.

Bolji pristup može biti ako se ne ograniče provjere djelatnika samo prije zapošljavanja radi selekcije podobnih za određena radna mjesta. Provjere bi trebale biti kontinuirane, i trebale bi provjeravati uzrokuje li neko radno mjesto određene štete. Tako se ne bi samo provjeravalo zdravlje osobe, s brzim mogućnostima da se bolest liječi, nego bi se moglo ustanoviti da li je upravo radno mjesto uzrok bolesti. Dalje, budući da diskriminaciju, uz ostalo, može uzrokovati i činjenica što bi neki poslodavci mislili da je za njih jednostavnije ne zaposliti pripadnike nekih rizičnih skupina nego jamčiti pouzdanije uvjete rada, zbog zaštite od diskriminacije trebala bi se poslodavcima nametnuti obveza da, u svakom slučaju, učine sve potrebno kako bi zaštitili zdravlje svojih zaposlenika.

Mogućnost diskriminacije pojavljuje se u vezi s osiguravajućim društvima. Takva bi poduzeća mogla snažno diskriminirati osobe koje pripadaju rizičnim skupinama, tako da bi blagodati osiguranja mogli uživati samo privilegirani pojedinci. Zato Harris zastupa mišljenje da treba postojati državno osiguravajuće društvo, koje će zajamčiti jednakost svih, ili zakonsku obvezu za privatna društva da tako postupaju.

4.6. Uglavnom, Harris misli da način na kojem genetska provjera sposobnosti može biti iskorištena ne ovisi o samoj tehnici, nego o tome kako će zajednica u cjelini izgledati. Potrebno je stvoriti zajednicu koja kvalitetno štiti prava pojedinaca, a ne treba odustati od blagodati napretka tehnike. Kako Harris tvrdi, već su izraženi strahovi "svijeta u kojemu će provjera sposobnosti biti obvezna i u kojemu će samo genetski kompatibilni i 'zdravi' moći stvoriti potomstvo, ili svijeta u kojemu će se samo genetski 'čisti' moći vjenčati, i svijeta u kojemu će se trebati prikazivati potvrde o genetskoj 'higijeni' potencijalnim partnerima. Ako se bojimo negativnih utopija do kojih genetika može dovesti, trebamo zajamčiti da one ne postanu stvarnost. Ali želja da se takve posljedice ne pojave ne smije nas ometati da omogućimo dobrobiti genetske provjere sposobnosti". (Harris, 1993a:235)

Važno je ustanoviti da genetske manipulacije po mnogim relevantnim političkim i društvenim aspektima ne bi djelovale drugačije od postupaka koji se smatraju legitimnima. Prihvatljivost ili neprihvatljivost genetske manipulacije ne ovisi o njoj samoj, nego o cilju koji se želi postići. Tako Harris postavlja retoričko pitanje "je li ikakvo zlo (ili

primjer fašizma) željeti razviti ili pokušati razviti inteligenciju naše djece?” (Harris, 1993a:169) Takav cilj Harris smatra legitimnim, te ne vidi zašto bi genetska manipulacija bila nelegitimna bude li mu težila. Ponovno ističe da budući svijet ne ovisi o tehnicici, nego o ustanovama koje će njime upravljati.

Slično Harrisu razmišlja i Caplan (Caplan, 1992). On se posebno bavi strahom da će razvoj genetike i njezine primjene nužno voditi do nacističke eugenike. Takav je strah potpuno neutemeljen, budući da se razlog primjene genetike u liberalnoj zajednici i nacistička eugenika temeljito razlikuju. U prvom slučaju, riječ je o praksi čiji je cilj poboljšati stanja pojedinaca, dok se u drugom slučaju pojedinci žrtvuju za neku drugu, navodno višu, vrijednost, za koju se smatra da je temeljita.

Stich daje doprinos raspravi tako da pokušava otkriti na koje se moralno načelo pozivaju autori koji se protive genetičkom inženjerstvu zbog strahova od totalističke primjene takve tehnike. Načelo je da “treba zabraniti sva-ko istraživanje koje može omogućiti neku značajnu zlouporabu u budućnosti”. Takvo je načelo absurdno, jer se ne može zamisliti istraživanje koje ne može potencijalno dovesti do značajnih zloupornih. Osim toga, takvi kritičari slijede veoma pesimističko predviđanje da društvene, pravne i političke ustanove neće moći zaustaviti loše posljedice.

Ti autori imaju pravo kad tvrde da moguća degeneracija budućnosti čovječanstva ne ovisi primarno o tehnicici kojom će se rapolagati, nego o političkoj organiziranosti društva. Uostalom, povijest nas uči da su velike štete za čovječanstvo (na primjer ratovima i diskriminacijom) izazvane unatoč skromnim tehničkim uvjetima.

Posebno bih istaknuo u dva slučaja kako moralni pesimizam u vezi s genetičkim inženjerstvom ne upućuje na neizbjegnost zlih posljedica. Prvi je slučaj moguće diskriminacije s obzirom na zdravstvenu provjeru djelatnika. U praksi se već neki ljudi isključuju iz određenih profesija jer djelatnost može biti opasna za njihovo zdravlje. U međunarodnoj je sportskoj javnosti prije nekoliko godina veliko zanimanje izazvala preporuka da se nogometni milanskog Interu, Nwankwo Kanu, ne bavi sportom zbog srčane mane. Nitko nije reagirao negativno prema Interu koji je ozbiljno i temeljito obavio pregledne nogometnika, nego su svi bili protiv njegova bivšeg kluba Ajaxa, koji je neodgovorno obavljao pregledne i za kojeg je Kanu igrao unatoč zdravstvenim problemima. Čini se prema tome da, ako su postignuti uvjeti koji štite od diskriminacije, nemogućnost obavljanja nekih poslova zbog zdravstvene nepodobnosti nije štetna nego je korisna i za zainteresiranu osobu. Upr-

vo slučaj Kanua i Intera pokazuje kako pregledi mogu biti od velike koristi i za samog djelatnika. Pravodobno otkrivanje bolesti omogućilo je da se Kanu podvrgne kirurškom zahvatu i sada može normalno nastaviti karijeru. Ono što je potrebno zajamčiti – općenito i u slučaju genetskih provjera – jest sustav zaštite pojedinaca koji se manifestira u pokušajima otklanjanja smetnje, ili solidarnosti i pomoći, ako smetnju nije moguće otkloniti.

Drugi je slučaj koji želim istaknuti problem u vezi s jednakošću a pojavljuje se stvaranjem nove rase. Mislim da je prigovor iz jednakosti doista slab – barem u formulaciji koju sam prikazao – zato što bi njegovo opće prihvaćanje vodilo moralnoj opravdanosti samo najsromičnijih zajednica. Ne postoji nikakvo dobro čija je količina ograničena, a da je potpuna jednakost u njegovu raspolaganju i u sadašnjem svijetu moguća, osim u uvjetima općeg siromaštva. Može se, dakle, prema problemu raspodjele resursa u genetskom inženjeringu postupiti isto kao i prema već poznatim problemima distribucije dobara.

To je jedan od općih problema razlika koje nastaju zbog privilegije rađanja u bogatim obiteljima. Dopuštanje mehaničkog reproduciranja razlika vodi stvaranju kasta, te je nedopustivo. Ali nametanje potpune jednakosti šteti svima. Opće načelo na koje se pozivam jest da nepremostive (s aspekta dobrog funkcioniranja zajednice) razlike trebaju biti nadoknađene, posebice uz mogućnost da se poboljša društveni status onima koji loše žive. Dakle, obiteljima koje to mogu činiti, treba dopustiti poboljšanje, ali one koje ne mogu to činiti, trebaju biti kompenzirane na druge načine, tako da njihove životne mogućnosti ne budu nepravično i nepovratno smanjene. Takvo načelo redistribucije vrijedi u liberalnim zajednicama u vezi s reproduciranjem razlika u bogatstvu među generacijama.

Pouka je svih ovih rasprava da prema napretku u genetici ne treba postupati novim ludističkim pokretom, nego čuvanjem i jačanjem liberalnih demokratskih ustanova.

## BILJEŠKA

<sup>1</sup> Na interpretaciju događaja s bivšim boksačem kao izraz diskriminacije prema *nенормальным* osobama skrenula mi je pažnju Majda Trobok.

## LITERATURA

1. Ackerman, B. A. (1984), *La giustizia sociale nello stato liberale*, Bologna: Il Mulino.
2. Ackerman, B. A. (1980), *Social Justice in the Liberal State*, New Haven: Yale University Press.

3. Caplan, A. L. (1992), If Gene Therapy Is the Cure, What Is the Disease?, u: Annas, G., Elias, S. (ur.), *Gene Mapping*, Oxford: Oxford University Press, 128–141.
4. Gardner, W. (1995), Can Human Genetic Enhancement Be Prohibited?, *Journal of Medicine and Philosophy*, 20:65–84.
5. Harris, J. (1993), *Wonderwoman and Superman. The Ethics of Human Biotechnology*, Oxford: Oxford University Press.
6. Harris, J. (1993), Regolamentazione bioetica e legge, u: Rodotà, S. (ur.), *Questioni di bioetica*, Roma-Bari: Laterza, 331–341.
7. Stich, S. P. (1992), Il dibattito sul DNA ricombinante, u: Ferranti, G., Maffettone, S. (ur.), *Introduzione alla bioetica*, Napoli: Liguori, 317–336.
8. Stich, S. P. The Recombinant DNA Debate, *Philosophy and Public Affairs*, 7:188–205).



---

Darko  
POLŠEK

*LAISSEZ  
FAIRE-EUGENIKA.  
STRATEGIJE  
DRUGE GENEZE  
HOMO SAPIENSA*



*Šezdesete su donijele seks bez prokreacije,  
osamdesete prokreaciju bez seksa.*

Lori Andrews (American Bar Foundation)

*Doći će do kvantnog skoka u negativnoj i  
pozitivnoj eugenici.*

Andrew Kimbrell (Human Body Shop)

*Nove tehnologije ljudskog inženjeringu  
predstavljat će potpuno nov put evolucije. To će  
biti kraj ljudskog života kakva poznajemo.*

Leon Kaas (Making Babies - the New  
Biology and the Old Morality)

### Argument iz prakse: raznolikost, razmjeri nove, *laissez faire*-eugenike

---

Razmotrimo na trenutak nekoliko novinskih vijesti:

• *Washington Post* (24. travnja 1997:A1) izvješćuje da je nakon normalne trudnoće 63-godišnja žena iz Kalifornije rodila zdravu djevojčicu iz transplantiranog jajašca mlađe žene. Žena je lagala o svojoj dobi, jer programi plodnosti u SAD-u obuhvaćaju žene "samo" do 55 godine. Time je srušila rekord najstarije roditelje, koji je do tada držala 62-godišnja Talijanka.<sup>1</sup>

• *Jeruzalem Post* (22. veljače 1998.) izvješćuje da je izraelska vlada zabrinuta zbog sve više narudžbi tzv. "cyber-sperme" ("kibernetičke sperme") tj. donacija sperme preko pošte. Razlog sve većeg broja e-mail narudžbi iz svjetskih banaka sperme jest kruta regulacija o donaciji sjemena u Izraelu.<sup>2</sup> Brojni oglasi svjetskih banaka sperme preko Interneta nude spermu katalogiziranu prema rasi, religiji, izobrazbi, koštanoj strukturi, fenotipskim obilježjima (boji kose i očiju), etničkom podrijetlu, SAT-rezultatima donatora. Sperma je testirana i na virus HIV-a, hepatitis B i C, gonoreju, sifilis, klamidiju, Tay-Sachsov sindrom, talasemiju i druge bolesti. Sumnje u ispravnost podataka iz kataloga sperme na Internetu objavio je i BBC (10. srpnja

1998.)<sup>3</sup>, prenoseći sumnju Britanske organizacije za ljudsku fertilizaciju i embriologiju.

• Repozitorij sperme u Escondidu, Kalifornija, koji nosi popularni naslov Banka sperme nobelovaca i katalogizira isključivo spermu znanstvenika s kvocijentom intelektualne višine od 130, te sportaša s olimpijskim odličjima, objavio je u ožujku 1998. da su iz sperme te banke do sada rođena 223 djeteta.<sup>4</sup> *ABCNews.Com* objavio je stenografske zapisnike razgovora s majkama tako začete djece, pod naslovom "Geni i geniji".<sup>5</sup>

• Od prvog djeteta iz epruvete, poznate Baby M. (Mary Beth Whitehead), rođene 1986. godine u Londonu, broj IVF-beba stalno raste. Prema statistikama iz SAD-a, na godinu se rodi samo od donirane sperme 30.000 tako začete djece (NPR: 22. studeni 1997).<sup>6</sup>

• Medicinski institut IOM iz Washingtona objavio je da će uskoro proizvesti kontracepcione lijekove kojima bi se tehnikom cijepanja DNK privremeno onemogućila plodnost spermija (*New Scientist*, 8. lipnja 1996).<sup>7</sup>

• *New Scientist* (24. veljače 1996.) objavio je da Jackson Laboratorij u Bar Harboru radi na fertilizaciji iz "prirodnih oocita", odnosno od folikula što dozrijevaju u jajnicima žena od njihove vrlo rane mладости. Time se pokazalo da je moguće uzgojiti zrela jajačca *in vitro*. Takva metoda uzimanja tkiva jajnika u još spolno nezreloj dobi, prema eksperimentatorima Johnu Eppigu i Marilyn O'Brien, može koristiti umjesto dugotrajne hormonske terapije kod zrelih ali neplodnih žena.<sup>8</sup>

• Izvorno provedena na miševima, upravo spomenuta metoda uzimanja tkiva jajnika, kakojavlja *Washington Post* (9. veljače 1998:A1), postala je praksa i s ljudima. Dva desetogodišnjeg pacijentice Stacie McBain, koja boluje od raka, uzet je uzorak tkiva jajnika radi mogućeg kasnijeg korištenja u reprodukciji. Kemoterapija kojoj je pacijentica trenutno podvrgnuta spriječila bi reprodukciju. Uzimanjem tkiva jajnika (koje rak nije zahvatilo) pacijentica će eventualno moći produžiti vijek svojih gena.<sup>9</sup>

• Roger Short iz Ginekološke klinike u Melburnu objavio je da transplantira stanice ljudskih testisa u miševe, kako bi miševi proizveli ljudsku spermu. Time bi se muškarcima koji boluju od manjka sperme ipak omogućila reprodukcija (*New Scientist*, 31. siječnja 1998, članak pod naslovom "Surogatni očevi").<sup>10</sup>

• Yoshinori Kuwabara, ginekolog s Medicinskog fakulteta u Tokiju objavio je (*New Scientist*, 25. travnja 1992) da je njegova radna skupina uzgojila janje u gumenoj maternici. Umjetna maternica, prema japanskim liječnicima,

moći će se koristiti u slučaju poremećaja dotoka kisika i kod ljudskih fetusa.<sup>11</sup>

• Rick Weiss u članku o kozmetičkoj genetskoj terapiji (*Washington Post*, 12. listopad 1997) objavljuje kako klinike koje se bave genskom terapijom primaju sve više narudžbi za kozmetička genetska poboljšanja. Riječ je o zah-tjevima da se promijeni boja kože, poveća mišićni obujam, upotrijebe genski lijekovi protiv čelavosti. Sva su ta genetska poboljšanja danas moguća, ali još nisu poznati njihovi sporedni učinci. Za takva poboljšanja ne postoji pravna regulativa, a istraživanja javnoga mnijenja pokazuju da je američka javnost sklona takvoj upotrebi genske tehnologije, pa je samo pitanje dana kad će se ta poboljšanja doista standardno i izvoditi.<sup>12</sup>

• BBC je 29. lipnja 1998. godine objavio da je Britanka Diane Blood, nakon dobivene dvogodišnje pravne bitke za mogućnost oplodnje pomoću sperme svojeg od menin-gitisa preminulog supruga, začela dijete i da se fetus razvija normalno.<sup>13</sup>

• Godišnje izdanje časopisa *Der Spiegel* ponovilo je članak iz travnja 1998. pod naslovom "Pokušaj broj 3889", u kojem se izvješćuje o masovnom genskom testiranju nje-mačkih muškaraca (12.000 testova) pod sumnjom za silovanje i ubojstvo dviju djevojčica u pokrajini Ems. Masovni test donio je rezultat: utvrđen je identitet ubojice Ronnya Riekena.

• Kanadski časopis *MacLean* (28. rujna 1998) objavio je članak u kojem se tvrdi da sve više djece rođene od do-nirane sperme ima psihološku potrebu upoznati "svoje prave očeve".<sup>14</sup>

Napokon, tu su dvije, možda najradikalnije vijesti:

• *Associated Press* je 20. siječnja 1999. godine objavio da je National Institute of Health (Sjedinjenih Država) prvi put financirao projekt kojim se eksperimentira na tzv. *stem cells*, odnosno stanicama odgovornim za rast svih tki-vi. One postoje samo u ranim stadijima ljudskih embrija. Genska promjena takvih stanica (za razliku od genske terapije somatskih stanica) mijenja i gensku strukturu svih potomaka novonastalog embrija.<sup>15</sup>

• *New York Times* je 17. prosinca 1998. objavio vijest da je tročlana eksperimentatorska skupina u klinici Kyunghee u Seulu uzgojila prvi ljudski embrij iz obične, somat-ske stanice jedne tridesetogodišnjakinje, prema metodi ko-rištenoj u dobivanju ovce Dolly. Budući da korejski zakon (nejasno) zabranjuje pokuse s fetusima, skupina je dobive-ni klon uništila.

Iako neke vijesti tek najavljuju postupke koji će posljedice imati tek u budućnosti, nema nikakve sumnje da se pred nama ostvaruje velika genetička revolucija koja će promijeniti smjer ljudske povijesti, naše biološke temelje i naša razmišljanja o budućnosti. Nobelovac John Watson, voditelj projekta Human genom, posve je točno izrazio bit te revolucije izjavom: "Nekoć se mislilo da je naša sudbina u zvijezdama; sada znamo da je ona u genima." Kontrola djelovanja ljudskih gena već sada ima goleme razmjere, stoga je posve umjesno govoriti o novoj vrsti eugenike. Prije negoli razmotrimo njezine moguće pravne, etičke i socijalne implikacije, pogledajmo pobliže dosadašnje razmijere te genetičke revolucije.

### *Razmjeri genetske revolucije na današnju humanu prokreaciju*

Utjecaj na genetski *pool* čovječanstva danas je moguć sljedećim metodama:

1. reproduktivnom asistencijom
  2. genetskom asistencijom
    3. prenatalnom dijagnostikom
    4. postnatalnom dijagnostikom oko 5000 nasljednih bolesti
    5. izborom reproduktivnih (spolnih) stanica
    6. intervencijom gena
      7. somatskih stanica (rekombinantnim DNK-ljekovima)
      8. gameta
      9. zigota
  10. uzgojem tkiva za presađivanje (uzgojem transgeničnih životinja s ugrađenim ljudskim genima)
  11. kloniranjem
    12. molekularnim (dobivanje lijekova: inzulin, tPA, EPO)
- dodatao je najavljeno kloniranje
13. somatskih stanica radi implantacija uzgojenih tkiva
  14. odnosno, provodi se transplantacija jezgre (kloniranje u popularnom smislu riječi).

Dijete danas može imati i do pet roditelja: 1) davaoca sjemena, 2) donatora jajača 3) surrogatnu majku, 4-5) dva ugovorna roditelja. Tih pet mogućih roditelja može izabratiti tridesetak načina začeća djeteta. Popis ne-prirodnih načina fertilizacije izgleda ovako:

1. IVF (oplodnja *in vitro*)
2. GIFT (prebacivanje gamete u jajovod)
3. ZIFT (prebacivanje zigote u jajovod)

4. TET (prijenos zametaka u jajovod)
5. PZD (djelomična zona disekcija)
6. MESA (kirurško vađenje spermija iz žlijezda)
7. ICSI (intracitoplazmička injekcija spermija)
8. DI (oplodnja pomoću spermija donatora)
9. ED (oplodnja pomoću jajašca donatora)
10. genetsko i
11. ne-genetsko surogatno majčinstvo
12. zamrzavanje gameta i zigota,  
odnosno kombinacije navedenih načina.

Metoda kloniranja omogućit će, osim šesteročlane, pet-roditeljske obitelji, još jedan nov socijalno-genetski oblik obitelji: samo jednog roditelja.

Kako bismo stvorili sliku, zapravo dobili uvid u razloge i snagu socijalnog pritiska koji motivira gensku tehnologiju, industriju, trgovinu i medicinski biznis, razmotrit ćemo prvo razmjere neplodnosti.

### *Razmjeri neplodnosti*

U Sjedinjenim Državama 8,5% žena u plodnoj dobi ima oslabljenu sposobnost dobivanja djece. Ali među neplodnim parovima, za neplodnost je odgovorno 40% muškaraca s malim brojem spermija. Prema Mosheru i Prattu<sup>16</sup> razmjeri neplodnosti parova u Sjedinjenim Državama kreću se od ocjene da u SAD-u vlada epidemija neplodnosti, prema kojoj postoji 10 milijuna neplodnih parova, tj. svaki šesti par. Realističnija je procjena da taj broj iznosi 2,3 milijuna, tj. 7,9% neplodnih oženjenih parova ili svaki dvanaesti par. Svake godine u Sjedinjenim Državama pomoć u fertilizaciji traži do milijun ljudi, dok oko 6,1 milijuna ljudi, tj. oko 10% oženjenih parova ima problema s plodnošću. U reprodukciji im pomaže 45.600 liječnika, 20.600 ginekologa i porodilja, 17.500 obiteljskih liječnika i liječnika opće prakse, 6.100 urologa i 1.400 kirurga. Iznos poslovnih transakcija (odnosno trošak za takvu pomoć) iznosi više od 2 milijarde dolara svake godine.<sup>17</sup> Broj takvih asistencija povećava se.<sup>18</sup>

Prema izjavama liječnika Opće bolnice Sveti Duh u Zagrebu, slično smanjivanje plodnosti vidljivo je i u populaciji Hrvatske. Godine 1996. bilo je u toj bolnici 3 pokušaja IVF-a na dan, a 1997. godine bilo je oko 800 pokušaja. No 1998. taj je broj, zbog nepokrivanja troškova liječnika za fertilizaciju, smanjen na 100. Gotovo svaki četvrti par u Hrvatskoj ima problema s plodnošću, a vjerojatno pod utjecajem rata, posebno u Istočnoj Slavoniji i Dubrovniku, od 1990. sve je više uočenih genetičkih poremećaja (trisomija 18, trisomija 13) fetusa parova u spolno najaktivnijoj dobi.

Uzroci smanjivanja fertiliteta u razvijenome svjetu tek se naslućuju. Bitno je, međutim, ustvrditi da će bez obzira na uzroke, potražnja i pritisak na medicinu, odnosno reproduktivnu asistenciju sve više rasti.

### *Začeća iz donacija sperme*

Prvo začeće pomoću donacije sperme izvedeno je 1953. godine. Danas oko 11.000 liječnika u SAD-u provodi začeće pomoću donirane sperme, i takvih začeća ima oko 172.000. Procjene o broju djece koja se svake godine rode umjetnom oplodnjom kreću se od 65.000 (od toga oko 30.000 pomoću donirane sperme) čak do 100.000.<sup>19</sup> Osim obvezatnog testiranja spolnih bolesti, oko 90% klinika koje čuvaju zamrznutu spermu radi doniranja, testira donatore prema karakteristikama poželjnim za klijente: prema rasi, boji očiju, tipu kože i visini. Oko 80% takvih klinika ima podatke o etničkoj i nacionalnoj pripadnosti, težini, tipu tijela i teksturi kose donatora, a većina prati karakteristike i za ostala svojstva donatora, poput razine obrazovanja, kvocijenta inteligencije i religijske pripadnosti. A 31% liječnika koji se bave umjetnom oplodnjom reklamira i tzv. umjetnu separaciju sperme, kojom se može unaprijed odrediti spol djeteta.<sup>20</sup> Kao što smo spomenuli, najpoznatija banka sperme, Repository of Germinal Choice u Escondidu u Kaliforniji, prodaje spermije isključivo iznimno poznatih znanstvenika - nobelovaca i sportaša s olimpijskim odlicjima i do sada su samo iz tog repozitorija rođena 223 djeteta.<sup>21</sup>

Pravna regulacija takvih postupaka varira: u nekim je zemljama (Brazil, Švedska) na snazi zabrana začeća od sperme donatora, u nekim su zemljama takvi postupci dopušteni samo za oženjene parove, u Velikoj Britaniji ograničen je broj donacija sperme pojedinačnog darovatelja, a u nekim zemljama (Francuska, Švicarska) zabranjeno je plaćati donatorima.<sup>22</sup> U Sjedinjenim Državama vlada slobodno-tržišni, *laissez faire*-sustav donacija i začeća pomoću darovane sperme. Kad je riječ o regulativi očinstva takve djece, u 32 države SAD-a legalni je otac suprug žene kojoj je učinjena takva operacija, u 17 država izrijekom se tvrdi da donator nije otac djeteta, a u ostalim državama stanje je dvosmisленo. Samo 15 država izrijekom traži izvješće o takvim postupcima od liječnika, kako bi se moglo pratiti prenošenje genetičkih bolesti.<sup>23</sup>

### *Doniranje oocita*

Kasnih 80-ih godina u Sjedinjenim su Državama bila samo 3 začeća od smrznutih doniranih jajašca, zbog teškoća u

zamrzavanju. Unatoč tome, godine 1990. prema izvješćima američkih klinika, takvih je transfera jajašaca bilo 550. Zbog teškoća u prikupljanju jajašaca (jer je potreban operativni zahvat), klinike obično traže da neplodne žene za operaciju omoguće i transfer, odnosno zamrzavanje njihova jajašca. Za razliku od donirane sperme (koja se u SAD-u obično plaća do \$50 po donaciji), postupak prikupljanja jajašca plaća se donatoru do \$2000. Donacija jajašaca radi prodaje nije pravno regulirana, premda katkad uključuje sporne postupke pripreme i operacije, te gotovo i ne postoji u Sjedinjenim Državama. Jednako tako nije pravno regulirano pitanje majčinstva iz takvih donacija. U Australiji, Njemačkoj, Izraelu i Švedskoj prodaja doniranih jajašaca je zabranjena.<sup>24</sup> Novim je zakonom u Hrvatskoj također zabranjeno prodavati i donirati oocite.

### *Zamrzavanje embrija*

Od rođenja prve IVF-bebe, Louise Brown, 1978. do danas, u svijetu je začeto oko 20.000 IVF-beba.<sup>25</sup> Implantacija zamrznutih embrija započela je 1984. godine. Godine 1990. u Sjedinjenim je Državama bilo više od 3.300 transfera zamrznutih embrija, a iz takvih postupaka rođeno je 350 djece. Danas banke oocita i zamrznutih embrija u Sjedinjenim Državama raspolažu s oko 23.500 zamrznutih embrija, a taj se broj povećava svake godine za nekoliko tisuća.<sup>26</sup> Samo u pet država SAD-a 1990. zakonom se regulirao pravni status takvih zamrznutih embrija. Samo se u Luisiani takav embrij smatrao "pravnom osobom", koja je mogla steći nasljedstvo nakon rođenja. U toj je državi također zabranjeno uništavati zamrznute embrije. U drugim državama SAD-a koje imaju legislativu o zamrzavanju embrija, zamrznuti se embrij smatrao vlasništvom. Međutim, iz pravne prakse pojedinih država (slučaj Rios, slučaj Davis v. Davis) vidljivo je da pitanje vlasništva nad zamrznutim embrijem nije riješeno, pogotovo u slučajevima rastave braka ili smrti donatora ili pacijenata. Do danas jedino Švicarska ima zakone koji izričito zabranjuju komercijalizaciju, tj. prijenos vlasništva smrznutih embrija.<sup>27</sup>

### *Surogatno majčinstvo*

Postupak zamrzavanja embrija omogućio je implantaciju embrija u surrogatne majke. Prvi postupak implantacije zmetka stvorio je poznatu Baby M. godine 1986. Te godine počinje i komercijalizacija posudbi maternica, te ona postaje praksa u Sjedinjenim Državama. Prvi takav ugovor sklopio je iste godine Noel Keane, broker s nezavidnim

brojem parnica koje su stvorili njegovi ugovori. Danas posudba maternice za klijenta izvršitelja po ugovoru stoji oko \$10.000 za rođenu bebu. Ako posudba maternice ne završi rođenjem djeteta, surrogatnim se majkama dodjeljuje oko \$1000. Do godine 1990. u Sjedinjenim je Državama bilo oko 4.000 djece koju su rodile surrogatne majke. Novčani promet iz ugovora koje su sklopili ugovorni roditelji, surrogatne majke i brokeri, iznosio je oko 40 milijuna dolara, a u tu svotu nisu uračunati iznosi koje su ugovorni roditelji platili brokerima kad ugovori nisu bili ispunjeni.<sup>28</sup> Velik broj takvih ugovora postaje predmet pravosuđa. Ti su slučajevi postali zanimljivi presedani buduće legislative. U američkoj pravnoj praksi, legalno pravo na roditeljstvo imaju ugovorni roditelji, a ne surrogatna majka. No, poznat je niz slučajeva kad surrogatne majke "nisu ispunile" svoj dio ugovora, recimo rođenjem blizanaca umjesto ugovorenog muškog ili ženskog djeteta, ili kad su ugovorni roditelji odustali od ugovora. Zbog toga ne postoji jedinstven način rješavanja problema surrogatnih majki. Da se sprijeći bujanje pravnih slučajeva i etičkih sporova oko roditeljstva i temeljitog ispunjavanja ugovora, većina je zemalja svijeta (uključujući Vijeće Europe, Svjetsku medicinsku organizaciju i nekoliko država SAD-a) zabranila takve ugovore, odnosno posuđivanje maternica.

Međutim, u većini Sjedinjenih Država takvi su ugovori i dalje legalni. Prema Kimbrellu<sup>29</sup> takve ugovore sve manje sklapaju heteroseksualni parovi, a sve više neoženjeni i homoseksualni parovi, neoženjeni muškarci, neudane žene i žene kojima je istekla plodna dob. Te će kategorije osoba i dalje biti glavni potencijalni klijenti sličnih ugovora i novih postupaka *laissez faire-eugenike*, kao što je kloniranje.

#### *Preimplantacijska genetika*

Godine 1992. u Londonu je rođena prva IVF-beba kojoj je preimplantacijski učinjen test za genetički poremećaj, cističnu fibrozu. Liječnici bolnice Hammersmith izvadili su iz jajnika Michelle O'Brian nekoliko jajašca i oplodili ih spermom njezina supruga. Nakon nekoliko faza razdvajanja gameta, liječnici su na svakom od embrija izvršili test pomoću PCR-postupka, izabrali dva embrija na kojima nije pronađen mutiran gen za cističnu fibrozu te odbacili ostale. Nakon što se jedan od tih zdravih embrija razvio, implantiran je u maternicu pacijentice. Oba su roditelja nositelji gena za CF i imaju sina s cističnom fibrozom. Test je proveden na njihov zahtjev: roditelji su željeli biti

sigurni da njihovo sljedeće dijete neće imati cističnu fibrozu.

U svijetu postoje brojne klinike na kojima se danas regularno provodi preimplantacijsko genetsko testiranje embrija na nasljedne bolesti. Neke se klinike specijaliziraju za testiranje određenih bolesti (kad se zna da su roditelji nositelji određenih nasljednih bolesti), dok neke testiraju veći broj genetičkih poremećaja. Postupci preimplantacijskoga genskog testiranja tek su neznatno različiti od standarnih, proširenih, a u nekim zemljama, za neke kategorije trudnica, čak i obvezatnih prenatalnih metoda genetskog testiranja. Bitna je razlika u tome što se u preimplantacijskim testovima kontrolira genski sastav embrija *in vitro* (pa se postavlja etičko pitanje raspolažanja genetski ne-poželjnim embrijima), dok se u prenatalnim testovima kontrolira genski sastav embrija, odnosno fetusa u materinci (pri čemu je problem manipulacije, i stoga etički problem raspoloživosti bitno teži). Danas su metode prenatalnoga genetičkog testiranja, dobivanjem uzorka DNK pomoću amniocenteze, biopsije korionskih resica, kordocenteze, tj. punkcije pupkovine i alfa-fetoproteinskog testa, postali standardni postupci za utvrđivanje nasljednih bolesti u embriju. Svake godine samo u Sjedinjenim Državama oko 300.000 žena napravi amniocentezu. Biopsija korionskih resica može se izvesti već nakon devet tjedana, što omogućuje legalni pobačaj u slučaju teškoga genetičkog poremećaja.

### *Asistencija genske tehnologije*

Za raspravu o eugenici, utjecaj genske tehnologije na genetski *pool* čovječanstva zasad je ograničen na prenatalnu i postnatalnu genetsku dijagnostiku te na pokušaje liječenja nekih genetskih bolesti. Takvi su postupci eugenički značajni "samo" jer produžavaju život djeci koja inače ne bi preživjela do reproduktivne dobi, te zbog smanjenja smrtnosti dojenčadi (budući da se većini trudnica s radikalno malformiranim fetusima predlaže pobačaj). Zasad nema izravnih dugoročnih posljedica takvih postupaka, jer se asistencija genske tehnologije ograničava na genotip pacijenta, odnosno djeteta samo u sljedećoj generaciji. No čak je i takvo "ograničenje" vrlo radikalno. Neizravno se, naime, većina nasljednih bolesti odnosno malformacija zigota i gameta detektira pomoću genetske dijagnostike.

Radikalnost asistencije genske tehnologije vidljiva je i u genskom liječenju, odnosno u slučaju pomoći za dobivanje lijekova protiv vrlo proširenih bolesti, npr. dijabetesa ili hemofilije. U oba slučaja eugeničke se posljedice zbi-

vaju zbog produženja životne dobi pacijenata koji bez genetski-rekombiniranih lijekova (odnosno njihove dostupnosti) ne bi preživjeli do reproduktivne dobi.

Ali najradikalnije posljedice genetičkog inženjerstva bit će vidljive ako se proširi praksa kloniranja (transfера језгри), odnosno modifikacije *stem* stanica. Tada će promjena genoma pojedinaca jednom-za-svagda izmijeniti genome svih generacija potomaka.

### *Nova eugenika po mjeri roditelja?*

Slika razmjera utjecaja medicinske i genetske pomoći za našu je raspravu bitna jer se postupcima preimplantacijskog i prenatalnoga genetskog testiranja svjesno ili nesvjesno provode oblici nove eugenike, naime kontrole budućega genetskog sastava populacije: rezultat tih postupaka u oba je slučaja uglavnom dobrovoljno odbacivanje određenog (genoma) embrija, jer se samo 15% poznatih genskih bolesti, za koje se testira embrij, može izlječiti.

U tim se slučajevima postavljaju više ili manje opravданa etička pitanja poput: Postoji li broj inferiornih embrija koje smijemo odbaciti? Kako često se takvi embriji smiju odbaciti? Kakvo je naše opravdanje za odbacivanje inferiornih embrija? Odnosno: Smiju li se odbaciti embriji kad njihovi geni ne stvaraju fatalne bolesti, kao što je slučaj "krivog spola", niže inteligencije ili sklonosti debeljanju? Ili još općenitije: Na koji način možemo (smijemo) definirati inferiornost embrija? Neki teoretičari smatraju da je upravo odsutnost pravne regulative genskog testiranja otvorila vrata roditeljskim planovima za stvaranje "savršena djeteta".

Četiri godine prije rođenja Chloe O'Brian, klinika Hammersmith provodila je preimplantacijske testove zbog odabira spola: bilo je, naime, poznato da su brojne naslijedne bolesti vezane za spol. Međutim, moguće je izvesti testove i selekciju spola bez obzira na naslijedne bolesti, odnosno isključivo na zahtjev roditelja. Prema istraživanjima javnoga mnijenja liječnika i roditelja u Sjedinjenim Državama, u razdoblju između 1973. i 1988. godine sve je više liječnika i roditelja spremno na takve testove radi selekcije spola (godine 1973. samo 1%, godine 1988. 20%)<sup>30</sup>. Wertz i Fletcher proveli su 1989. istraživanje u kojem su liječnicima različitih zemalja ispričali (izmišljenu) priču o bračnom paru s četiri kćeri, koji želi dobiti sina. Par traži prenatalnu dijagnozu samo radi utvrđivanja spola. Oni će se odlučiti za pobačaj radije negoli da dobiju petu kćer. U Sjedinjenim Državama 62% liječnika, 60% u Mađarskoj, 47% u Kanadi, 38% u Švedskoj, 33% u Izraelu izjavilo je

da bi učinilo test ili uputilo na liječnika koji radi takve testove.<sup>31</sup>

Zbog takvih rezultata Kimbrell, veliki protivnik komercijalizacije medicinske i genetičke industrije, tvrdi: "Sve veće prihvaćanje selekcije spola opasan je eugenički preseđan namjerama da se abortiraju fetusi zbog 'nepoželjnih' genetskih karakteristika kao što su kvocijent inteligencije, nizak rast ili loš vid... Prvi put u povijesti roditelji mogu odlučivati o tome kakvu će djecu odgajati, i odbacivati onu koju smatraju nesavršenom ili defektom... Pod pritiskom genetskog testiranja i medicinske industrije, parovi će u budućnosti sve češće birati oplodnju *in vitro* negoli prirodno začeće... Roditelji će doslovno moći izabrati embrije s osobinama koje se podudaraju s njihovim željama, i odbaciti one druge." Takav postupak autor naziva "komercijalnom eugenikom".

Da je to potpuno točno, potvrđuju rezultati dvaju nedavno objavljenih istraživanja javnoga mnijenja u SAD-u i Britaniji. Prema istraživanju March of Dimes 40% Amerikanaca smatra da je u redu koristiti gensku terapiju kako bi vlastitu djecu učinili atraktivnijom ili intelligentnijom od one koja bi se rodila prirodnom selekcijom. Gallupovo istraživanje otkrilo je da mnogi Britanci smatraju genetski "popravak" vlastitih nasljednika opravdanim (i to čak u slučajevima "benignih nesavršenosti": npr. 18% želi promijeniti razinu dječje agresivnosti ili sklonosti alkoholizmu, 10% spriječiti da postanu homoseksualci, a 5% želi atraktivniju djecu).<sup>32</sup>

### Argument iz povijesti: stara i nova eugenika

---

Spoznaja da se umjetnom selekcijom (odabirom) i križanjem povoljnih jedinki i vrsta mogu postići korisni rezultati za čovjeka, kao i prihvaćanje Darwinove teorije o evoluciji vrsta, omogućili su krajem XIX. stoljeća realizaciju prastare Platonove ideje da bi se umjetnom selekcijom ljudi mogla postići korist za određene socijalne slojeve, naciјe, cijelo čovječanstvo ili ljudsku vrstu. U doba novovjekovne obnove eugenike, točnije u doba njezina utemeljitelja Francisa Galtona, načela nasljeđivanja i populacijske genetike uglavnom nisu bila poznata ili prihvaćena. Jedinica je umjetne selekcije bio pojedinac kao nositelj određenog biološkog ili socijalnog svojstva. Čak i poslije, širenjem genetike tijekom prve polovice XX. stoljeća, to se obilježje eugenike nije promijenilo, jer nisu postojale tehnike kojima bi se interveniralo u području genoma.

Tek s razvojem genetičkog inženjerstva i medicinske dijagnostike koja koristi metode genetskih provjera postalo

je moguće da jedinica selekcije postane gen. Predmet stare eugenike bio je pojedinac, predmet nove eugenike postao je gen. Obrat u shvaćanju genetike i umjetne selekcije stvoren novim genetskim tehnologijama možemo stoga predočiti parafrazirajući Richarda Dawkinsa: dok je nekoć pojedinac bio nositelj reproduktivnih svojstava, pa je selekcija genetskih svojstava bila moguća samo kao selekcija pojedinaca i njihovih genoma, sada se tijela pojedinaca slobodno mogu smatrati "strojevima" za reprodukciju gena. Tijelo pojedinca samo je ljuštura genetske replikacije, njegov se sastav može promjeniti a da se ne dira njegov oklop.

Jedina sličnost stare i nove eugenike sastoji se u ljudskom pokušaju da aktivno intervenira u genetski *pool* populacije. Međutim, nova se eugenika razlikuje od stare po ciljevima te po metodama i tehnikama.

**Ciljevi stare eugenike bili su:**

1. poboljšati genetska svojstva određenih rasa i populacija (naroda)
2. izbjegavati genetsko propadanje "viših i sposobnijih" klase odnosno
3. poticati plodnost "viših i sposobnijih" rasa, klase i pojedinaca, i
4. smanjiti plodnost "nižih i nesposobnijih" rasa, klase i pojedinaca
5. izbjegavati i nadzirati genetsko opterećenje, zapravo visoke stope prirodno i umjetno induciranih mutacija.

Stara se eugenika po metodama ostvarivanja spomenutih ciljeva dijelila na **negativnu i pozitivnu eugeniku**. Osnovne **metode negativne eugenike**, tj. svjesne kontrole rađanja ili populacijske kvantitete "nepoželjnijih" bile su:

1. sterilizacija manje sposobnih pojedinaca prema klasnim ili rasnim svojstvima
2. krivično i materijalno kažnjavanje "nesposobnijih" pojedinaca zbog "previsoke" stope plodnosti ili zbog rasplođivanja unatoč zabrani
3. aktivna eutanazija
4. prisilni abortus i selektivni infanticid
5. holokaust.

"Nesposobnost" ili "nepodobnost" pojedinaca određivala se prema

**1. socijalnim svojstvima**, tj. prema pripadnosti određenoj klasi ili rasi, prema socijalnom neuspjehu (to je bio znak njihove intrinzične nesposobnosti), prema neprilagođenosti društvenim normama (kriminal)

**2. psihološkim svojstvima i sklonostima** (loši rezultati na testovima inteligencije, alkoholizam, prostitucija, narkomanija)

### 3. biološkim svojstvima (idiotizam, homoseksualnost, nasljedne bolesti: shizofrenija, Downov sindrom i sl.)

“Negativna” socijalna i psihološka svojstva bila su znak loših bioloških osobina koje se mogu naslijediti. “Povoljna” socijalna i psihološka svojstva bila su znak dobrih bioloških osobina koje bi trebalo reproducirati, pa neki autori govore o “tautoličnosti stare eugenike” (premda bi bilo bolje govoriti o pogrešnoj ekvivalenciji). Detekcija “boljih gena” provodila se socijalnom provjerom: pojedinci koji su socijalno uspjeli vjerojatno imaju i bolje gene; a budući da imaju bolje gene, uspjeli su. I obrnuto: oni koji socijalno nisu uspjeli imaju loše gene, a nisu socijalno uspjeli jer imaju loše gene.

Osnovne metode pozitivne eugenike bile su:

1. materijalno ili statusno nagrađivati povećanu plodnost sposobnijih pojedinaca izabranih klasa i rasa
2. umjetna selekcija: sparivanje i rasplod nadarenijih pojedinaca: osnivanje “toplica” za osjemenjivanje žena
3. propaganda (pozitivne ili diferencijalne demografije).

Obje vrste stare eugenike podupirali su i zastupali pristaše i politički desnih i lijevih ideologija.<sup>33</sup> I jedni i drugi smatrali su da je potrebna kolektivna, državna i u većini slučajeva prisilna akcija te zakonodavni okvir kojim će se ostvariti kolektivni ciljevi (dobrobit rase, nacije, klase). Drugim riječima, bitno obilježje stare eugenike bila je *nedobrovoljnost*, odnosno *socijalna, zakonska, tj. državna prisila*. Bitna razlika među stariim eugeničarima, s obzirom na njihovu političku orientaciju, sastojala se u tome što lijevi, reformistički eugeničari nisu imali prilike ostvariti svoje naume (osim u slučaju revolucionarne vlade u Meksiku 30-ih godina), dok su desničarski eugeničari, posebno tijekom Drugog svjetskog rata u Njemačkoj, imali na raspaganju sva legalna i fizička sredstva za ostvarenje svojih ciljeva. Tako je nastala još uvijek vladajuća predrasuda da je eugenika isključivo dio nacističke i rasističke ideologije.

Još se i danas u nekim zemljama provode metode stare eugenike: primjerice u Indiji (selektivni infanticid ženske djece), u Kini (nagrađivanje smanjene plodnosti) ili Singapuru (nagrađivanje veće plodnosti visokoobrazovanih žena). Takve ćemo postupke, iako je riječ o suvremenosti, i bez obzira na to što su često dobrovoljne, pripisivati staroj eugenici.

Prava, i gotovo najveća pogreška stare eugenike (u usporedbi s današnjom) bilo je kriva procjena utjecaja pozitivne i negativne eugenike na iskorjenjivanje nepoželjnih gena ili genoma. Prema Hardy-Weinbergovoj formuli o širenju i smanjenju gena u genetskom poolu već su 1915.

godine R. C. Punnett i H. T. J. Norton izračunali da bi smanjenje frekvencije nepoželjnoga recesivnoga gena zahtijevalo sljedeće vremenske odsječke:

- sa 1:100 na 1:1000 u 22 generacije
- sa 1:1000 na 1:10000 u 68 generacija
- sa 1:10000 na 1:100000 u 216 generacija
- sa 1:100000 na 1:1000000 u 684 generacije

Pretpostavimo li, kao što su pretpostavljali stari eugeničari, da su teške mentalne nasljedne bolesti recesivne i da jedna ljudska generacija traje otprilike 20 godina, posljednji bi se korak u smanjenju frekvencije recesivnoga gena mogao ostvariti za oko 12.000 godina! Stoga, da su imali na umu navedene genetske i biometrijske procjene, njihov zadatak eugeničkog poboljšanja morao bi im izgledati besmislen.<sup>34</sup> Takvo razmišljanje, premda ne i nemoguće, potpuno je strano novoj eugenici, ne samo zbog različitih političkih ciljeva nego i zbog različitih metoda.

Za razliku od stare, nova se eugenika temelji na medicinskoj pomoći i genskoj tehnologiji. Promjena *stem* stanicu i drugi najavljeni postupci (kloniranje), posve mijenjaju razmišljanje o frekvencijama defektnih alela, prvo stoga što će se uskoro postupci genetske intervencije u defektni gen moći ostvarivati brže i dalekosežnije; ali, što je mnogo važnije, zato jer na genetski *pool* uopće ne utječe ideja smanjivanja defektnih genotipa.

Spomenuli smo da je u novoj eugenici jedinica selekcije gen, alel, genom ili genotip, a ne njegovi nositelji pojedinci, klase ili rase. Za razliku od stare, nova eugenika podrazumijeva slobodan izbor pojedinaca o njihovim reproduktivnim pravima i ona se koristi samo kad za nju postoji izričito dopuštenje pojedinca čija su reproduktivna prava u pitanju, i to bez obzira na to nasleđuje li se novim reproduktivnim tehnikama poželjniji ili nepoželjniji gen.

**Jedini cilj nove eugenike** jest pomoći pojedincima u ostvarenju njihovih prava ili interesa, bez obzira na njihova socijalna obilježja. Drugim riječima cilj nove eugenike nije diferencijalna selekcija socijalnih kategorija. Novi eugeničar, tj. genski tehnolog u području humane reprodukcije, medicinske dijagnostike i prevencije može o višim populacijskim, tj. o nacionalnim ciljevima s pravom, poput Laplacea, reći: "Je n'avais pas besoin de cette hypothese" ("Nije mi bila potrebna ta hipoteza.") Međutim, iako hipoteza o populacijskim ciljevima više nije prisutna, genetičar i medicinar svojom intervencijom u genom pojedinca, odnosno u humanu reprodukciju, ipak postiže eugeničke efekte. Sada umjesto stare definicije eugenike, koja podrazumijeva "poboljšanje" genetskog *poola* populacije,

Darko Polšek

**Laissez faire-eugenika.  
Strategije druge geneze  
homo sapiensa**

možemo stvoriti novu, koja kaže da je *eugenika svaki oblik intervencije u humani genom koji rezultira različitim genetskim svojstvima populacije od onih koje bi stvorila spontana ljudska reprodukcija*. Takva je definicija očito neutralna s obzirom na navodne kolektivne i kolektivističke ciljeve kao i s obzirom na procjenu kvalitete genetske slike populacije. Nai-me, *posve je moguće da se intervencijama u reprodukciju gena ili genoma de facto smanji podobnost, odnosno kvaliteta genoma populacije*, primjerice kao posljedica želje pojedinaca i parova da dobiju nasljednike unatoč tome što nose nepovoljne gene (recimo za neplodnost), koji će se potom širiti u populaciji. *Time se cilj nove eugenike, u usporedbi sa starom, bitno mijenja: cilj nove eugenike nije ostvariti superiorni genetski pool, nego ostvariti želje i zahtjeve pojedinaca, bez obzira na njihova genetska svojstva. Takvu ćemo eugeniku stoga zvati laissez faire-eugenikom.*

Kao i u slučaju stare eugenike, **metode nove eugenike** također možemo podijeliti na pozitivno eugeničke i negativno eugeničke: nova negativna eugenika uklanja (za pojedinca, njegove nasljednike, a tek potom za populaciju) nepoželjne kombinacije gena, a nova pozitivna eugenika tehnikama genetičkog inženjerstva omogućuje replikaciju normalnih gena, avela ili genoma kad bi spontana replikacija prouzročila bolest, malformaciju ili smrt.

*Dosadašnji korisnici nove eugenike* neplodni su ili stariji parovi, parovi s nasljednim bolestima za koje postoje testovi, žene koje koriste donacije sperme, ugovorni roditelji, surogatne majke te pacijenti koji koriste genetski rekombinirane lijekove i time produžuju život do spolno aktivne dobi. (Ugovorni roditelji i surogatne majke korisnici su nove eugenike u tom smislu što omogućuju život, odnosno preživljavanje genoma djeteta koje inače ne bi živjelo ili preživjelo.)

Uključimo li u sredstva nove eugenike i metode kloniranja ili izmjene *stem stanica*, *potencijalni korisnici nove eugenike* bit će pacijenti za koje će postojati novi rekombinantni DNK-lijekovi, oni kojima će željeti promijeniti genotip somatskih i spolnih stanica, pacijenti s umjetno uzgojenim i presađenim tkivima ili organima, homoseksualni parovi (bilo kloniranjem ili u kombinaciji sa surogatnim majkama), točnije *svi* koji će na bilo koji način poželjeti i biti ekonomski sposobni za stvarna ili kozmetička poboljšanja svojih genoma. (U svojoj futurističkoj knjizi *Vizije. Kako će znanost revolucionirati 21. stoljeće*, američki fizičar Michio Kaku tvrdi kako će nakon 2005. godine i svršetka projekta *Humani genom* svatko moći u supermarketu na CD-u naručiti zapis svojega genoma, pa će sredstva današnje medicinske dijagnostike u usporedbi s novom mo-

lekularnom medicinom izgledati poput voodoo-magije. Istodobno, poznavanjem mehanizama stanične genetske reprodukcije i intervencijom u degenerativne celularne procese bit će moguće utjecati na stanice raka i na starenje stanica. Čini se da fantastični scenariji o produženju životnoga vijeka i nisu posve neutemeljeni.<sup>35)</sup>

### Argument iz teorije: *laissez faire*-eugenika

#### *Laissez faire*-eugenika i ljudska prava

U prethodnim odlomcima opisali smo raznolike metode medicinske dijagnostike i asistencije, razmjere utjecaja genske tehnologije u određenju kvalitete genoma potomstva te metodološke i metafizičke razlike stare i nove eugenike. U uvjetima reproduktivne, socijalne i etičke raznolikosti, povećanja pritiska neplodnih parova na medicinsku prenatalnu i postnatalnu asistenciju, te u doba sve specifičnijih zahtjeva roditelja i skrbnika o genetskom određenju potomstva postavlja se pitanje koja načela prihvatići u pravno-etičkoj regulativi takvih medicinskih i gensko-tehnoloških postupaka.

Na prvi je pogled pojam *laissez faire*-eugenike protu-ječan. Sidney Webb, britanski socijalist eugeničar s početka stoljeća tvrdio je: "Ne može postojati *laissez faire*-eugenika. Eugeničar može samo intervenirati, intervenirati, intervenirati". Eugenika je, naime, genetičko-socijalna disciplina o svjesnoj i kontroliranoj selekciji ili o poboljšanju genetskog *poola* čovječanstva, a *laissez faire*-politika pak pretpostavlja odsutnost svake kontrole i intervencije. Kako je onda moguća kontrolirana selekcija bez kontrole i intervencije?

Rješenje je toga proturječja jednostavno. *Laissez faire*, tj. liberterska politika pretpostavlja da pojedinci imaju legitimne težnje, interes i planove, i ponajviše da imaju svoja ljudska prava. Ta politika nadalje pretpostavlja: 1) da pojedinci najbolje znaju što je za njih najbolje, 2) da država, crkva, partija ili neka druga birokratska ustanova nema pravo odlučivati o područjima aktivnosti koja se tiču osobnih, ljudskih prava i 3) da najveći napredak društva slijedi kad se takve organizacije ne upliću u područje pojedinačnih prava, interesa i ciljeva.

Za razliku od starih oblika eugenike s ideološkim, kollektivističkim predznacima, primjerice ljevičarske ili desničarske, nacističke eugenike, nova *laissez faire*-eugenika ne slijedi ciljeve poboljšanja genetskog *poola* neke populacije zato što je to u interesu neke skupine, države, partije i sl. Ona također ne nasljeđuje stare oblike eugenike i njihove

ideje o nadčovjeku kojega bi trebalo realizirati i razmnožiti na kugli zemaljskoj. Naprotiv, novi eugeničar, liječnik ili znanstvenik, koji koristi genske tehnologije i njima utječe na "diferencijalnu stopu rađanja" postupa prema zah-tjevima svojih kljenata, pacijenata ili budućih korisnika. On ne zadire u prava drugih pojedinaca da u vlastitome životu upravljaju posve različitim načelima o reprodukciji, te stoga i ne predstavlja "društvenu opasnost" zbog koje bi trebalo osnivati posebna državna ili birokratska povjerenstva.

Nova eugenika, proizvod revolucionarnih mogućnosti genetske tehnologije i medicine, temelji se na pravima pojedinaca, na dobrovoljnosti i *proizvoljnosti* pojedinačnih želja. Pojedinac ima pravo na život, pravo na reprodukciju i pravo raspolagati vlastitim tijelom, vlastitim tkivima, odnosno vlastitim genomom. Nema nikakve sumnje da osiguravanje takvih prava nosi i neke rizike i etičke probleme. Primjerice: Ima li surrogatna majka pravo na majčinstvo? Ili: Kako sprječiti zloupotrebu poznавanja tuđeg medicinsko-genetskog stanja (primjerice pri ugovaranju zdravstvenog osiguranja)? Zbog neizvjesnih posljedica nove genetsko-medicinske prakse mnoge demokracije svijeta (posebno u Europi) smatraju da etički sporne posljedice pojedinih pravih ugovora i aranžmana (primjerice ugovori o surrogatnom majčinstvu) treba pravno regulirati, zapravo da ih uglavnom treba - zabraniti. (Pritom je značajno da postoji vrlo jasna korelacija - što je znanje o genetici u populaciji razvijenije, to je tolerancija prema genskoj tehnologiji i medicinsko-reprodukтивnoj asistenciji veća.)

Postavlja se međutim pitanje: U ime čega država zabranjuje pravo pojedincima i parovima da sklapaju za njih poželjne i korisne ugovore? Jedno od težišta ovoga članka jest tvrdnja da zabrana etički spornih ugovora krši ljudska prava pojedinaca, odnosno da se izravno šteti određenim pojedincima, najčešće upravo onima kojima je pomoći najpotrebnija. U slučajevima takve regulative (zabrane), država preuzima ingerencije koje krše liberalna načela o zaštiti ljudskih prava. Stoga bi protivnici genske tehnologije na području humane genetike i na području reproduktivne asistencije trebali imati na umu da se takvom regulacijom *de facto* ograničavaju vrlo životna prava, katkad i pravo na život pojedinaca.

Osnovno načelo zabrana pojedincima i parovima da sklapaju za njih povoljne ugovore o reprodukciji jest etičko načelo o izbjegavanju - za populaciju, odnosno za gla-sačku većinu - moralno spornih ili odioznih posljedica. Međutim, to načelo nije dovoljno etički uvjerljivo niti je pravno utemeljeno. Država ne postoji zbog zaštite moral-

nih gledišta većine. Naprotiv, područje ljudskih prava bitno je upravo zbog zaštite manjinskih ili pojedinačnih etičkih stajališta pred "mnijenjem većine" i ono ima prvenstvo pred mnijenjem većine. Liberalna je doktrina o zaštiti ljudskih prava nastala nakon dugih ratova oko prvenstva pojedinih moralno-religijskih doktrina. Ishod tako nepomirljivih stajališta bilo je primirje: doktrina o zaštiti pojedinačnih (prvenstveno religioznih i moralnih) uvjerenja pred moralnim, religioznim i političkim stajalištima većine, odnosno samog državno-represivnog aparata. Nova biotehnološka revolucija stavlja nas u situaciju sličnu sukobima iz vremena tridesetogodišnjega rata: budući da se moralno-teološka stajališta pojedinaca, skupina ili naroda o pravu na reprodukciju i općenito o pravu na raspolažanje vlasnitim tijelom teško mogu pomiriti, i da iz toga sukoba mogu proizaći mnogo teže posljedice nego što je toleriranje moralne različitosti, jedina jasna ingerencija države koja proizlazi iz vladajuće demokratske liberalne doktrine jest zaštita moralno-teološke različitosti pojedinaca. Budući da pitanja reprodukcije i raspolažanja vlastitim tijelom nesumnjivo pripadaju području ljudskih prava, *zabrane pravnih sporazuma kojima reproduktivno manje sposobni parovi osiguravaju genetsko nasleđivanje ili kojima se smanjuju eventualne patnje i sprečava smrt malformirane djece, kojima se nekim pacijentima produžava ili omogućuje život, kojima se nastavljaju etički naoko sporna znanstvena istraživanja, de facto ograničavaju i ugrožavaju ljudska prava, odnosno krše upravo temeljna načela na kojima su izgrađene suvremene demokratske države*. Socijalno gledano, zabrane etički osporavanih pravnih sporazuma upozoravaju na nesposobnost društva da počne borbu i riješi više ili manje latentne sukobe oko osnovnih moralnih stajališta pojedinaca.

Danas pravnici i etičari sve češće govore o "tri generacije ljudskih prava" (prva generacija oblikuje osnovna liberalna načela o osobnom integritetu, participaciji i vlasništvu; druga oblikuje niz socijalnih prava, poput zdravstva, školstva, mirovine; a treća generacija stvara niz metafizičkih načela o zaštiti okoliša, pravu na mir i sl.). Pitanje reproduktivnih prava izvodi se iz prava na osobni integritet, pitanje slobode znanstvenog istraživanja iz prava na slobodu misli, (da i ne spominjemo pravo na život ili produženi život pomoću medicinsko-genetske asistencije). Stoga je posve jasno da spomenuta prava proizlaze iz prava prve generacije, dakle temelje se upravo na onim pravima koja bi država prvo i posebno trebala zaštititi. Iz toga ponovno slijedi da zabrane etički osporavanih posljedica ugovora vezanih za reprodukciju i slobodu znanstvenog istraživanja narušavaju temelje moderne države, koja počiva na

sekulariziranju i individualiziranju raznolikih etičko-teoloških gledišta.

Novi eugeničar – liječnik ili znanstvenik koji interverira u genetski *pool*, ne prepostavlja da pojedinac korištenjem svojih reproduktivnih prava (ili prava na slobodu izražavanja u znanstvenom istraživanju) svjesno radi protiv sebe, ili da njegovi pravi interesi proturječe njegovim stvarnim izborima. Ali čak kad bi bilo tako, njegovo se pravo na postupanje prema vlastitu mišljenju, ako pri tom ne šteti drugima, ne bi smjelo ograničavati u ime viših, kolektivnih i najčešće maglovitih moralno-teoloških stajališta ili ciljeva. Isto tako, doktrina o ljudskim pravima ne tvrdi da zaštita ljudskih prava uvijek stvara najpovoljnije socijalne posljedice. Sloboda koju omogućava ta doktrina, npr. u kapitalizmu, često na pojedinca ima upravo suprotne posljedice. Stoga argument protiv genske tehnologije, koji tvrdi da zabrana određenih ugovornih sporazuma upravo želi zaštititi pacijente od njih samih, nije valjan. Kao i u slučaju s korištenjem slobode u ostalim socijalnim područjima, tako i na području reproduktivnih prava i medicinske asistencije treba vjerovati da pojedinac zna što je za njega najbolje. Ukratko, pouzdajemo li se inače u liberalnu *laissez faire* doktrinu (i u načela demokratske države), nema nikakvih razloga da područje reproduktivnih prava i medicinske asistencije bude iznimka.

Nadalje, ako spomenuti pledoaje za zaštitu osnovnih prava i različitosti moralnih sudova nije dovoljno uvjerljiv, promotrimo konkretniji primjer. Poznati filozof Philip Kitcher svoju novu knjigu o socijalnim posljedicama genske tehnologije<sup>36</sup> počinje poglavljem pod naslovom “Likovi patnje” u kojemu potanko opisuje patnje pacijenata dječje bolnice u San Diegu rođenih s genetskim malformacijama: “Neka će djeca umrijeti vrlo mlada u tom rasvijetljenom svijetu dječje bolnice. Za drugu će život biti slijed bolničkih soba, bez igračaka i veselja, slijed medicinskih sestara koje se više neće truditi da pruže ruku kako bi dobita dječji odgovor, ili da navinu glazbenu kutiju, bit će to slijed soba o kojima djeca neće znati ništa. Samo će se neka vratiti roditeljima, barem za neko vrijeme...” Negativističko stajalište o koristima genetičkog inženjerstva i njegovim upotrebama u medicini moguće je samo ako uspijemo zanemariti ili zaboraviti spomenuti (ili neki sličan) prizor, i ako se na taj način uspijemo uvjeriti da “viša” moralno-teološka načela o “božjoj prirodi čovjeka” koja ne dopuštaju intervenciju u tu našu prirodu, moraju imati prednost pred konkretnim patnjama pojedinaca.

Osnovna je teza ovoga članka obrnuta: ljudska prava moraju imati prvenstvo pred etičkim sudovima većine.

Shvatljivo je da mnoge moralne postupke pacijenata, klijenata, liječnika ili znanstvenika smatramo odbojnim, ali to nije dovoljan razlog da država (ili još gore – neka birokratska, teološka ustanova ili skupina građana) sankcionira takvu odbojnost, jer se takvi *prima facie* moralno odbojni postupci pojavljuju – prečesto – upravo zbog životne dobrobiti drugih pojedinaca.

### *Nova etička i socijalna problematika*

Dva glavna argumenta ovoga članka, argument rasprostranjenosti novoeugeničke prakse i argument iz zaštite ljudskih prava, potkrepljuju važnost i vrijednost suvremenih biotehnoloških i medicinskih dostignuća. Njima sam želio osporiti apstraktno-etička, moralističko-teološka gledišta protiv genske tehnologije. Odbojnost prema genskoj tehnologiji često je znak nepoznavanja njezinih postupaka, koristi i dostignuća, a iz takvoga neznanja slijedi moralistička beskrupuloznost koja nastaje kad se u ime viših ili "metafizičkih" načela pojedincima zabranjuje oblikovati život prema vlastitoj mjeri ili čak i samo preživljavanje.

Ali, sada kad sam to rekao, mogu dodati kako nema sumnje da biotehnološka revolucija kojoj smo svjedoci, upozorava na nove etičke i socijalne probleme, koji će se kao posljedice biotehnologije i *laissez faire*-eugenike pojaviti u budućnosti.

Riječ je o sljedećim problemima:

1. Nakon iskorjenjivanja nekih (većine?) dominantnih, odnosno letalnih genetskih poremećaja, postavit će se akutni problem: *Prema kojim kriterijima zdravlja odabirati strategije genetske intervencije?* Naime, čak ako se složimo da je opravdano intervenirati u slučajevima cistične fibroze, Huntingtonove bolesti, Downova sindroma, raznih drugih trisomija, je li opravdano intervenirati u slučajevima lakih naslijednih osobina poput astigmatizma? Kriteriji *laissez faire*-eugenike kažu da je odgovor na to pitanje pozitivan. U tome slučaju postavlja se pitanje:

2. *Može li se izbjegći neetička selekcija (prema spolu, boji kože, kose i sl.) za koju smo već rekli da postoji velik interes?* Odgovor koji nam pruža *laissez faire*-eugenika bit će negativan, jer ona ne priznaje zabrane izbora prema shvaćanju pojedinaca (ako se ne tiču drugih). Ali iz takva odgovora slijedi bitan problem:

3. *Na koji način izbjegći da društvo socijalnim, a ne legalnim pritiskom, odredi kriterij selekcije?* Iskustva *laissez faire*-društvenih sustava pokazuju da liberalna zakonska regulativa često na socijalnu razinu prebacuje sukobe i etička neslaganja, odnosno otpor stanovništva prema nepoželjnim

postupcima i osobama. Stoga je vrlo vjerojatna perspektiva *laissez faire*-eugenike situacija u kojoj će zajednica (a ne pravni sustav) u ime kolektivnih ciljeva izabirati kriterije selekcije, te da će se sukobi oko etičkih načela pretvoriti u socijalne pritiske, i sve veću netoleranciju prema osobama kojima genetski sastav nije promijenjen.<sup>37</sup>

4. Nadalje postavit će se pitanje: *Hoće li genetska nejednakost postati posljedica ekonomске nejednakosti?* Odgovor koji pruža *laissez faire*-eugenika ponovno je potvrđan. (Klasični odgovor *laissez faire*-ekonomista, koji nije posve pogrešan, jest da će se pogonska snaga pojedinaca koji će ulagati u takve postupke, tj. njihov novac, postupno prebacivati i na “nesretnije” članove društva. Tako će primjerice siromašni Amerikanac imati više šanse za “genetsko popravljanje” negoli siromašan Hrvat. Klasična *laissez faire* ekonomija pretostavlja da je takav investicijski *input* bogatih glavni pogon napretka; analogno vrijedi i za *laissez faire*-eugeniku.)

5. Napokon, ako će kozmetička genetska poboljšanja postati pravilo, jedno od najzanimljivijih etičkih pitanja bit će: *Uime čega će se ljudi odlučivati protiv genetske intervencije ili detekcije?* Robin Marantz Henig u članku “Tempting Fates” postavlja zamišljeno pitanje koje će dijete budućnosti uputiti svojim roditeljima: “Tata, a zašto mi nisi popravio gene (za inteligenciju), ako si mogao?”<sup>38</sup>

Navedena pitanja upozoravaju na opasnost koju dobro ističe Kitcher: “*Laissez faire*-eugenika sadrži opasnost da zadrži najgrozniji aspekt svojeg povijesnog preteče – tendenciju da transformira populaciju u određenom smjeru, a ne da izbjegne patnje ili da izrazi skup nekih društvenih vrijednosti.”<sup>39</sup> Stoga se on zauzima za obrazovanje na području genetike i reprodukcije, koje će osim klasičnog znanja, upućivati također na etičke i moralne smjerove kako bi se izbjegle strahote stare eugenike. *Laissez faire*-eugenika nastala je spontano, kao refleks više ili manje životnih potreba pojedinaca. Pretvorili se ona u sredstvo socijalne kontrole ili pritiska, ponovno će postati klasična, stara i mračna eugenika.

Ali čini mi se da su sva navedena pitanja bitno jasnija, a time i lakše rješiva, od pitanja kojima smo zaokupljeni danas u našoj sredini (pitanja za ili protiv genske tehnologije). Strah od povratka stare eugenike nije samo dalek, nego je po mojem sudu neutemeljen: kao što koncepcija ljudskih prava štiti pojedince od nasrtaja zajednice i njezinih etičkih stajališta i time *unatoč* kolektivnim zahtjevima osigurava moralnu raznolikost, tako će na isti način ljudska prava štititi i od etičkih nasrtaja kolektivizma u slučaju genetičkih promjena. Hoće li kao posljedica *laissez faire*-eugenike čovječanstvo postati genetski jednoličnije ili raznoli-

kije, ostaje pitanje na koje će utjecati (nepredvidljiva) volja i interesi pojedinaca. Ali jedno je sigurno: raznolikost koja pretpostavlja visoku frekvenciju defektnosti i smrtnosti nije raznolikost koja omogućuje socijalnu jednakost šansi.

## BILJEŠKE

- <sup>1</sup> Weiss, Rick (1998), 63-year-old woman gives birth, *Washington Post*, travanj 24:A1  
<[www.washingtonpost.com/wp-srv/frompost/feb98/sidebar/old.8.htm](http://www.washingtonpost.com/wp-srv/frompost/feb98/sidebar/old.8.htm)>
- <sup>2</sup> Siegel, Judy (1998), Government warns of mail-order cybersperm, *Jerusalem Post*, 22. veljače  
<[www.jpost.com/com/Archive/22.Feb.1998/News/Article-7.htm](http://www.jpost.com/com/Archive/22.Feb.1998/News/Article-7.htm)>
- <sup>3</sup> BBC News (1998), Internet sperm alert, 10. srpnja  
<[www.news.bbc.co.uk/hi/english/latest\\_news/newsid\\_129000/129992.stm](http://www.news.bbc.co.uk/hi/english/latest_news/newsid_129000/129992.stm)>
- <sup>4</sup> Wanted: Sperm of Nobel Prize Winners  
<[www.nhk.or.jp/forum/life/e/case/c-001.htm](http://www.nhk.or.jp/forum/life/e/case/c-001.htm)>
- <sup>5</sup> <[archive.abcnews.go.com/onair/ptl/html\\_files/transcripts/ptl1001.html](http://archive.abcnews.go.com/onair/ptl/html_files/transcripts/ptl1001.html)>
- <sup>6</sup> Smith, Stephen (1997), Fertility Race: Surrogate Motherhood, NPR, 22. studeni  
<[www.news.mpr.org/features/197711/20\\_smiths\\_fertility/part4](http://www.news.mpr.org/features/197711/20_smiths_fertility/part4)>
- <sup>7</sup> Day, Michael (1996), A brave new world for family planning, *New Scientist*, 8. lipnja,  
<[clone.newscientist.com/nsplus/insight/fertility/family.html](http://clone.newscientist.com/nsplus/insight/fertility/family.html)>
- <sup>8</sup> Coghlan, Andy (1996), Immature eggs seed a revolution, *New Scientist*, 24. veljače  
<[clone.newscientist.com/nsplus/insight/fertility/eggs.html](http://clone.newscientist.com/nsplus/insight/fertility/eggs.html)>
- <sup>9</sup> Weiss, Rick (1998), Fertility Innovation or Exploitation, *Washington Post*, 9. veljače:A1  
<[www.washingtonpost.com/wp-srv/frompost/feb98/fertility9.htm](http://www.washingtonpost.com/wp-srv/frompost/feb98/fertility9.htm)>
- <sup>10</sup> Aldhous, Peter (1998), Surrogate fathers, *New Scientist*, 31. siječnja  
<[clone.newscientist.com/nsplus/insight/fertility/surrogate.html](http://clone.newscientist.com/nsplus/insight/fertility/surrogate.html)>
- <sup>11</sup> Hadfield, Peter (1992), Japanese pioneers raise kid in rubber womb, *New Scientist*, 25. travnja  
<[clone.newscientist.com/nsplus/insight/fertility/japanese.html](http://clone.newscientist.com/nsplus/insight/fertility/japanese.html)>
- <sup>12</sup> Weiss, Rick (1997), Cosmetic Gene Therapy's Thorny Traits, *Washington Post*, 12. listopada  
<[www.washingtonpost.com/wp-srv/national/science/ethical/cosmetic.htm](http://www.washingtonpost.com/wp-srv/national/science/ethical/cosmetic.htm)>
- <sup>13</sup> Warr, Jane (1998), Hugs and kisses from sperm case woman, BBC News, 29. lipnja  
<[www.news.bbc.co.uk/hi/english/health/newsid\\_121000/121986](http://www.news.bbc.co.uk/hi/english/health/newsid_121000/121986)>
- <sup>14</sup> Maclean (1998), The children of sperm donors. Pressure grows to identify anonymous fathers, 28. rujna
- <sup>15</sup> Neergaard, Lauran (1999), Disputed Stem Cell Research Financed, AP, 20. siječnja  
<[dailynews.yahoo.com/headlines/ap/19990120/hl/cell\\_research\\_3.html](http://dailynews.yahoo.com/headlines/ap/19990120/hl/cell_research_3.html)>
- <sup>16</sup> Mosher William, William Pratt (1990), Fecundity and Infertility in the United States, 1965-1988 i Vital Health Statistics of the National Center for Health Statistics 192 (December 4, 1990:1)

- <sup>17</sup> Office of Technology Assessment, US Congress, Infertility: Medical and Social Choices, OTA-BA-358 (Washington D.C.: US Government Printing Office, May 1988:53)
- <sup>18</sup> Kimbrell, Andrew (1993), *Human Body Shop. The Engineering and Marketing of Life*. Harper, San Francisco.
- <sup>19</sup> Office of Technology Assessment, US Congress, Artificial Insemination: Practice in the US. Summary of a 1987 Survey-Background Paper, OTA-BP-BA-48 (Washington D.C.: U.S. Government Printing Office, August 1988:48-49)
- <sup>20</sup> OTA (Artificial Insemination, str. 67 i 41)
- <sup>21</sup> <[www.nhk.or.jp/formu/life/e/case/c-001.htm](http://www.nhk.or.jp/formu/life/e/case/c-001.htm)>
- <sup>22</sup> OTA (Infertility, str. 329-345)
- <sup>23</sup> Herman, Robin (1992), When the "Father" is a Sperm Donor, *Washington Post* (February 11:H10)
- <sup>24</sup> OTA (Infertility, str. 329-355)
- <sup>25</sup> Kimbrell, str. 88
- <sup>26</sup> Licht, Judy (1991), Frozen in Time, *Washington Post* (November 26:H10)
- <sup>27</sup> OTA (Infertility, str. 355)
- <sup>28</sup> Kimbrell, str. 101.
- <sup>29</sup> Kimbrell str. 107.
- <sup>30</sup> Kolata, Gina (1988), Fetal Sex Test Used as Step to Abortion, *New York Times* (December 25:A1)
- <sup>31</sup> Wertz, Dorothy, John Fletcher (1989), Fatal Knowledge? Prenatal Diagnosis and Sex Selection, *Hastings Center Report* (May/June:21)
- <sup>32</sup> Marantz Henig, Robin (1998), Tempting Fates, *Discover*, May 1998. <<http://coldfusion.discover.com/output.cfm?ID=1440>>
- <sup>33</sup> Vidi moj tekst "Eugenika i ljevica", Filozofska istraživanja, 71/1998.
- <sup>34</sup> Vidi: Diane Paul: Did eugenics rest on elementary mistake? u Paul (1998). Punnettova tablica pretiskana je i u izvrsnoj studiji *W. Provine's Origins of Theoretical Population Genetics*, University of Chicago Press, 1971. D. Paul daje i prikaz polemike između Punnetta i poznatog genetičara i eugeničara R. Fishera, koji je dokazivao da nije bitno iskorijeniti i svaki pojedinačni slučaj recessivnoga gena, pa se u prvim generacijama, po istoj Hardy-Weinbergovoj formuli frekvencija u populaciji ipak bitno smanjuje (sa 100:10000 na 82,6:10000 u jednoj generaciji, sa 82,6 na 69,4 u jednoj generaciji, sa 69,4 na 59,2 u jednoj generaciji).
- <sup>35</sup> Michio Kaku (1997), *Visions. How Science Will Revolutionize the 21st Century*, Anchor Books, NY.
- <sup>36</sup> Kitcher, Philip (1997) *Lives to Come. The Genetic Revolution and Human Possibilities*, Simon & Schuster, NY. str. 13.
- <sup>37</sup> Kitcher, ibid., str. 205-219. Jedan od primjera iznosi Kitcher. Na nastavi etike godine 2069. razred raspravlja o povijesti eugenike i svi se slažu da je izbor spola neetičan. Ali i dalje ostaju geni za određene osobine koje društvo doduše tolerira, ali za koje i izdvaja novac. Tako primjerice za ljevoruke postoje posebne naprave. Ne bi li bilo bolje, pitaju se učenici, kada bi se novac uložen u proizvodnju tih sprava koristio za druge socijalne programe, recimo za visoko školstvo?

<sup>38</sup> Henig, Robin Marantz (1998), Tempting Fates, *Discover*, svibanj 1998.  
[coldfusion.discover.com/output.cfm?ID=1440](http://coldfusion.discover.com/output.cfm?ID=1440)

<sup>39</sup> Kitcher, ibid. str. 199.

## LITERATURA

- Facts about Baby M., *Medical and Public Health Law Site*  
[plague.law.umkc.edu/xfiles/x661.htm](http://plague.law.umkc.edu/xfiles/x661.htm)
- The Children of Sperm Donors. Pressure Grows to Identify Anonymous Fathers, *MacLean*, September 28, 1998.
- Wanted: Sperm of Nobel Prize Winners  
[nhk.or.nhk.or.jp/formu/life/e/case/c-001.htm](http://nhk.or.nhk.or.jp/formu/life/e/case/c-001.htm)  
<http://coldfusion.discover.com/output.cfm?ID=1440>
- An Overview of Genetic Screening and Diagnostic Tests in Health Care, *The Gene Letter*, Vol. 1, Issue 2, September 1996.  
[geneletter.org/0996/screening.htm](http://geneletter.org/0996/screening.htm)
- ASHG/ACMG Report (1995), Points to Consider: Ethical, Legal and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents, *Am. J. Hum. Genet.*, 57:1233-1241  
[faseb.org/genetics/acmg/pol-13.htm](http://faseb.org/genetics/acmg/pol-13.htm)
- Bay Area Fertility & Gynecology Medical Group (1995), Assisted Reproductive Technologies  
[ihr.com/bafertil/assistre.html](http://ihr.com/bafertil/assistre.html)
- BBC News (1998), Hugs and kisses for sperm case woman, *BBC News Online*, June 29, 1998.  
[news.bbc.co.uk/hi/english/health/newsid\\_121000/121986.stm](http://news.bbc.co.uk/hi/english/health/newsid_121000/121986.stm)
- BBC News (1998), Push for sperm and egg donors, *BBC News Online*, June 15, 1998.  
[news.bbc.co.uk/hi/english/health/latest\\_news/newsid\\_113000/113119.stm](http://news.bbc.co.uk/hi/english/health/latest_news/newsid_113000/113119.stm)
- BBC News (1998), Internet Sperm Alert, *BBC News Online*, July 10, 1998.  
[news.bbc.co.uk/hi/english/health/latest\\_news/newsid\\_129000/129992.stm](http://news.bbc.co.uk/hi/english/health/latest_news/newsid_129000/129992.stm)
- Cohen, Phillip (1998), Dolly helps the infertile. Cloning technology yields an important spin-off for IVF, *New Scientist*, May 1998.  
[clone.newscientist.com/nsplus/insight/fertility/dolly.html](http://clone.newscientist.com/nsplus/insight/fertility/dolly.html)
- Drlica, Karl (1995), *Double-edged Sword. The Promises and Risks of the Genetic Revolution*, Addison-Wesley
- Herman, Robin (1992), When the "Father" is a Sperm Donor, *Washington Post* (February 11:H10)
- Holme, Howard (1995), Choose Better Human Genes  
[med.upenn.edu/cbioethic/genetics/articles/10.holme.better.html](http://med.upenn.edu/cbioethic/genetics/articles/10.holme.better.html)
- Hyams, Ross (1995), Who gets to choose? Responses to the foetal/maternal conflict, *Murdoch University Electronic Journal of Law*, vol. 2, #3, December 1995.  
[murdoch.edu.au/elaw/issues/v2n3/hyams.txt](http://murdoch.edu.au/elaw/issues/v2n3/hyams.txt)
- Kaku, Michio (1998), *Visions: How the Science Will Revolutionize 21st Century*, Bantham Books, NY.
- Kimbrell, Andrew (1993), *Human Body Shop. The Engineering and Marketing of Life*, Harper, San Francisco
- Kitcher, Philip (1997), *Lives to Come. The Genetic Revolution and Human Possibilities*, Simon & Schuster, NY.

- Kolata, Gina (1988), Fetal Sex Test Used as Step to Abortion, *New York Times* (December 25:A1)
- Kolata, Gina (1998), *Clone. The Road to Dolly, and a Path Ahead*, William Mortow & Co, NY.
- Licht, Judy (1991), Frozen in Time, *Washington Post* (November 26: H10)
- Marantz Henig, Robin (1998), Tempting Fates, *Discover*, May 1998.
- Mosher William, William Pratt (1990), Fecundity and Infertility in the United States, 1965-1988 i *Vital Health Statistics of the National Center for Health Statistics* 192 (December 4, 1990:1)
- NEJM Board (1998), Human Cloning and the Challenge of Regulation, *The New England Journal of Medicine*, July 9, Vol. 339, #2 <[nejm.org/content/1998/0339/0002/0119.asp](http://nejm.org/content/1998/0339/0002/0119.asp)>
- Office of Technology Assessment, US Congress, Artificial Insemination: Practice in the US. Summary of a 1987 Survey-Background Paper, OTA-BP-BA-48 (Washington D.C.: U.S. Government Printing Office, August 1988:48-49)
- Office of Technology Assessment, US Congress, Infertility: Medical and Social Choices, OTA-BA-358 (Washington D.C.: US Government Printing Office, May 1988:53)
- Paul, Diane (1998), *The Politics of Heredity. Essays on Eugenics, Biomedicine, and the Nature-Nurture Debate*, State University of New York Press, NY.
- Sawyer, Diane (1997) Genes and Genius. Sperm Banks Dedicated to Making Superior Babies, *ABCNews.com*, October 1, 1997. <[archive.abc.news.go.com/onair/ptl/html\\_files/transcripts/ptl1001c.html](http://archive.abc.news.go.com/onair/ptl/html_files/transcripts/ptl1001c.html)>
- Smith, Stephen (1997) Surrogate Motherhood, *MPR News*, December 1997. <[>&](http://news.mpr.org/features/199711/20_smiths_fertility/common/stats.shtml) <[news.mpr.org/features/199711/20\\_smiths\\_fertility/part4](http://news.mpr.org/features/199711/20_smiths_fertility/part4)>
- Stawicki, Scott (1998) Pros of Genetic Screening, *BioWIN* <[biowin.kribb.re.kr/topic/ethics/human-genome/genetic-screening/screening003.htm](http://biowin.kribb.re.kr/topic/ethics/human-genome/genetic-screening/screening003.htm)>
- Stuhmke, Anita (1996), For Love or Money: the Legal Regulation of Surrogate Motherhood, *Murdoch University Electronic Journal of Law*, vol. 3, #1, May 1996. <[murdoch.edu.au/elaw/issues/v3n1/stuhmck1.txt](http://murdoch.edu.au/elaw/issues/v3n1/stuhmck1.txt)>
- Walters, Carol (1998), Vermont Triple Markers Screening Program, <[vtmednet.org/vhgi/vhgi\\_mem/triple/intro.htm](http://vtmednet.org/vhgi/vhgi_mem/triple/intro.htm)>
- Weiss, Rick (1998), Engineering the Unborn, *Washington Post*, March 22:A01
- Wertz, Dorothy, John Fletcher (1989), Fatal Knowledge? Prenatal Diagnosis and Sex Selection, *Hastings Center Report* (May/June:21)



---

Ivan  
ROGIĆ

# MODERNIZACIJSKI KONTEKST BIOTEHNOLOGIJE



U ovome radu skiciramo modernizacijski kontekst biotehnologije, odnosno dva načina kojima je razvitak industrije krenuo prema sve većoj biologizaciji tehničkih struktura; riječ je o: a) analogiji, tako da stroj oponaša organizam, i b) simbiozi, u slučajevima kada organizam postaje strukturni element tehničkoga sklopa.

#### Dvije povijesti

---

U nizu se specijaliziranih radova znanost i tehnologija drže, ako ne identičnim, onda svakako neodvojivim pojmovima. Napose kada se s popisa znanstvenih disciplina skinu one pod oznakom *humanističke*, pa čak i *društvene*. Više je argumenata koji su osnovom te navike. Podrobnija ocjena valjanosti svakoga nije moguća u ovom radu. Ograničavamo se samo na tvrdnju da unatoč toj, nesumnjivoj, vezi nije dopušteno u sociološkoj analizi znanost i tehnologiju reducirati na jednojajčane blizance. Već je i kraći osvrt na njihove povijesti poučan. Autori podrijetlom iz različitih analitičkih tradicija (primjerice Mokyr, 1990; Gille, 1978; Habermas, 1987, itd.) upozoruju da su posrijedi dvije, ne potpuno svodljive povijesti. Njihovo struktorno prožimanje događa se kasno, po Mokyru tek u drugoj polovici prošlog stoljeća, svakako nakon 1850. godine, po Habermasu i poslije. Najgrublje rečeno, strukturno prožimanje teče u smjeru koji osnažuje praktičnu ovisnost znanstvenih istraživanja o tehnologiskim sklopovima. Ta činjenica dopušta stav da je i nemali broj znanstvenih spoznaja – "proizvod" tehnologije. Zato, na drugoj strani, također nemali broj tehnologiskih otkrića nastaje kao "ne-planiran" rezultat znanstvenih istraživanja. No te činjenice nisu nikakav argument u korist njihove sinonimnosti. Za našu svrhu korisno je uzeti u obzir navlastite razlike tehnologije, na koje su upozorili MacKenzie i Wajcman (1985), a i Constant (u: Bijker, Hughes, Pinch, 1987). Te su razlike svodljive na tri osnovne; to su: fizičke tvorbe

(sprave, naprave, proizvodi); proizvodni procesi i aktivnosti; proizvodno/izvedbeno znanje.

Na skiciranu razliku držimo ovdje potrebnim upozoriti najviše zbog formulacije u naslovu i načina na koji je poslije trasiran glavni interes. Njime se navješćuje rasprava o modernizacijskom kontekstu biotehnologije, a ne biološke znanosti. Glavni su ciljevi tehnologičkih praksa izvedbeni, neovisno o tome kako se određuje neposredni sadržaj riječi: izvedba, sačimba; u njemu se (sadržaju) mogu naći tako oprečni socijalni ciljevi kakvi su primjerice ciljevi prigodne dječje igre i ciljevi vojske koja se priprema za rat; no u oba slučaja tehnologičko je djelovanje određeno obvezom da te ciljeve opremi potrebnim znanjima, postupcima i sklopovima koji će se moći identificirati u socijalnom iskustvu kao njima primjerena sredstva. Dručice rečeno, životni i socijalni kontekst tehnologije jedna je od njezinih navlastitih razlika. Taj kontekst znanost s njom dijeli samo djelomično/povremeno.

### Sjena na pojmu: modernizacija

U istraživanjima modernizacijskih procesa najbrojniji su radovi koji analitički reduciraju opseg i sadržaj procesa što se tom sintagmom označuju. Praktične pobude takvih redukcija nije teško priznati. Ali već je teže to učiniti s pojedinim implikacijama. Poslužimo se inglehartovskim izjednačavanjem postmaterijalističkih i postmodernizacijskih vrijednosti. Implikacija toga gesta upućuje da se modernizacija može ograničiti na vrstu hijerarhijske preuređbe vrijednosnih shema. Zašto su one pak sadržaj modernizacijske mijene ostaje nejasno. Zašto se očitovanje postmaterijalističkih vrijednosti ne bi, primjerice, moglo držati situacijski izazvanom – modom? Modom koju pokreću raznorodni, pa i predmodernizacijski poticaji? Ne vidimo da se na takva pitanja može uvjerljivo odgovoriti ne uzme li se u obzir činjenica da je modernizacija proces izrastao iz strukturnih intencija građanske subjektivnosti. Za svrhu ovoga rada držimo, stoga, korisnim upozoriti da je osnovna sektorska shema modernizacije trovrsna: ona obuhvaća birokratizaciju (izgrađivanje institucija); industrijalizaciju (oblikovanje tehničke subjektivnosti); urbanizaciju (nadređivanje grada ostatku društva). Mijene u svakom sektoru međusobno su, nerijetko, nesukladne. I jasnije su, najprije, u kontekstu samog sektora. Dalje u analizi naša će se pozornost Suziti na figure tehničke modernizacije.

Glavna strukturalna intencija građanske subjektivnosti, koja uopće i omogućuje uvjerljivost modernizacijskih opsesija u društvenoj zbilji, jest oblikovati trajnu proizvod-

nju proizvodnje, analognu, a neovisnu, o prirodnoj (plodnosti). Kada se oblikuje u europskim društвima građanska subjektivnost ne može, poznato je, dosegnuti ulogu glavnog rentijera prirodne plodnosti: osim tamo gdje je rentiranje reducirano na plodnost vlastitog tijela. Ne može doseći jer joj, podsjetimo, uloga građanina u staleškoj hijerarhiji predgrađanskog svijeta to ne dopušta. Zato ne može baštiniti ni pravo na tvorbeni proces prirode neposredno, kao ni pravo na njegova dobra.

Nova zbiljnost, koju građanski subjekt uspostavlja, držeći je paradoksalnim zavičajem, jest zbiljnost neprekidne proizvodnje samog proizvodnog procesa. Predočena u cijelini, proizvodnja proizvodnje oblikuje se kao paralelena priroda. Razlika je u tomu što se priroda potvrđuje specifičnom kreativnoшću označenom imenicom: plodnost; plodnošću ona se reproducira i održava, omogućujući pojediniм društvenim skupinama da je koriste kao podlogu specifičnih kozmogenetičkih procesa i tradicija. Pak, unutrašnja uspješnost procesa plodnosti ne ovisi o kreativnom talentu ni jedne društvene skupine koja taj proces baštini. Priroda im je, u ulozi gospodara i autora plodnosti, nadmoćna i nadređena. Zahvaljujući tomu, oblikuju se (u dograđanskom razdoblju) društva u kojima središnji proizvodni subjekt nije u zajednici društvenih sudionika. Naprotiv, svi se posebni društveni sudionici nužno legitimiraju vezom s njim. Legitimacijska veza, ponajprije, upućuje na to da se plodnost u najširem smislu drži i središnjim i idealnotipičnim procesom. To znači da se i sve posebne oblikovne prakse, kojima je cilj spraviti novu spravu ili novi predmet samorazumijevaju kao posebni likovi te plodnosti. Ponuđenih je dokaza i više nego obilno. Ograničimo se samo na poziv da se pozornije pročitaju tako udaljeni primjeri kakvi su Kantova interpretacija genija i Platonovo/Sokratovo određivanje dijaloga (po Kantu, podsjećamo, genij je uvjerljiv koliko je nastavak prirodne tvorbe sile; pak, mejeutičko određivanje dijaloga upućuje na spoznaju kao rađanje istine).

Kada, dakle, građanska subjektivnost u europskim društвima sebi stavlja u zadaću oblikovati paralelnu prirodu, ona na analogan način baštini i mješavinu legitimacijskih poticaja. Zato zadaća ima u istih mah, i prirodu praktičnog posla i prirodu simboličnoga gesta. Zadaćom se mora uspostaviti novi, zbiljski, proces stvaranja novih (potrebnih) dobara; ali i mreža simboličnih tvorba potrebnih za jasno upozorenje koliko je oblikovani/proizvodni proces u određenu razdoblju i okolnostima privremen usporediti li se s idealnotipičnom predodžbom o tvorbenim sposobnostima građanske subjektivnosti. Već i zato se “funk-

cioniranje” tehničkih sklopova u zbilji građanskog društva ne može odrediti precizno samo pridjevom “racionalno” djelovanje. S tom je dvosmislicom, podsjećamo, imao teškoća još M. Weber. Proizvodnja proizvodnje je proces koji se istodobno dvostruko (samo)određuje: to je proces oblikovanja i prakticiranja stvorenog proizvodnog sklopa; ali je i proces koji je povlašteni označitelj načelno neograničene konstrukcijske autonomije građanske subjektivnosti. Zato se u društvenom iskustvu raspoređuje, kako je upozorenio, na mjesto paralelne prirode sa zbiljskim proizvodnim zadaćama, ali i na mjesto simulatora imaginarnih obećanja.

Iz ponuđene skice posve je očito da predodžba o “paralelnoj” prirodi nije više – prirodna. Najvažnija je razlika u tome što je proizvodnja proizvodnje proces koji je “osuđen” na unutrašnje samousavršavanje (razvitak), a ne na samoponavljanje (imitiranje) svojstveno prirodnoj dinamici. Na taj se način društvena zbilja, najprije intencionalno, dovodi u ono stanje gdje je “prirodno” moguće autonomno mijenjati i odabirati smjer modernizacijske preobrazbe. Autonomija se ne osigurava načelnim gestima (razina logotehnike); ona se mora dokazati kao konstrukcijska (tehnička) sposobnost oblikovanja proizvodnih alternativa. Moći, dakle, autonomno oblikovati/odabirati tehničke alternative bitna je intencija modernizacijskog programa. Zato je on nužno “razvojan”.

Za obaviti skiciranu zadaću građanska se subjektivnost u postrenesansnom razdoblju ne može obratiti na nekoliko tada jasno određljivih sudionika, kakvi su seljaci, umjetnički majstori, znanstvenici, ratnici. Seljaci su “prirodna bića”, koja proizvodni subjektivitet i nemaju izvan ovisnosti o prirodnoj plodnosti; umjetnički majstori omogućuju simbolične dokaze autorske izvrsnosti, ali ne i proizvodne; znanstvenici su lovci na istinu, koji, u najboljem slučaju, mogu ponuditi “meta-tehnologisko znanje”, ali ne i likove proizvodnog procesa; ratnici su rentijeri nasilja gdje veličina rentiranih dobiti neposredno ne ovisi o činjenici da li je koji proizvodni proces ustaljen ili nije. Potreban je novi društveni sudionik; njegov je položaj samo djełomice analogan položaju nadzornika prirodne plodnosti. Jer, upozorili smo, nadzornik ne može osobnim djelovanjem konstruirati tu plodnost. Naprotiv, temeljna je zadaća novog društvenog sudionika novu proizvodnost oblikovati kao paralelni proces konstruirane “plodnosti” i u njemu se, kao socijalni sudionik, prirodno održavati (i potvrđivati).

Na drugom mjestu ustvrdili da je najmanje netočno ime toga sudionika “tehnički subjekt”. Sintagma je

predložena s istoznačnicom "tehnologiski subjekt" (Rogić, 1989). Koliko je bolja jedna ili druga sintagma u ovoj je analizi namjerno stavljen u zagradu. Ograničujemo se samo na upozorenje da prijedloge kakav je onaj I. Ćatića držimo korisnim. Po tom prijedlogu, tehnologija bi mogla biti opća znanost o tehničkom spravljanju; pak, riječju *tehnika* mogla bi se označiti ona množina konstrukcijskih postupaka i praksa koje su sada konvencionalno skrivene riječju *tehnologija*. Anatomijska analiza likova prisutnosti tog subjekta u društvenoj zbilji pokazuje da oni, nužno, oblikuju navlastita mjesta u toj zbilji, kojih prije nije bilo. Drukčije rečeno, njegova se prisutnost u društvenoj zbilji pokazuje u procesu aktivne prerade te zbilje i stvaranja novog, ne samo socijalnog nego i ekolijskog poretka u njoj. Za svrhu ovoga rada ograničimo se na tragu spomenuta MacKenzieva prijedloga na četiri glavne figure te prisutnosti. To su: (a) strojni sklopovi i sustavi; (b) mreže tehničke infrastrukture; (c) "racionalni" postupci programiranja, upravljanja, nadzora i sudjelovanja u proizvodnji; (d) tehnička kreativnost.

Prva tri lika su, sociološki rečeno, tehnička statika, premda riječ *statika* nije precizna. Nije zbog toga što se tehnička prisutnost održava i oblikuje samo dinamički: kao proces uspješnost kojega je zajamčena isključivo njegovom djelatnom sposobnošću. Zato ta "statika" nužno obuhvaća prerazdiobu društvenih ritmova i vremena, prerazdiobu mreža mjesta, redefiniciju materijala i proizvodnih sposobnosti, i srodnih sastavnica društvene zbilje. Metaforično rečeno, tehnička statika građanskog društva oblikuje tip zbilje opozitno različit zbilji društva označenog sintagmom "hidraulična despocija" (Wittfogel, 1988). "Statičnost" njegove zbilje može se najmanje netočno opisati sintagmom "tehnodinamično društvo".

Četvrta figura prisutnosti tehničke subjektivnosti, spomenuto tehničku kreativnost, nije obvezatno zamišljati kao racionalan proces. Izneseno gledište samo je prividno para-doksalno. Podsjecamo, tehnička je kreativnost oblikovana sposobnost. Po tom je obilježju bliska drugim procesima s oblikovnim obvezama: industrijskom dizajnu, umjetničkom oblikovanju i - prirodnoj plodnosti. I ona se, kao i spomenute, privremeno okončava stvaranjem nove jedinične zbiljnosti u društvenom okolišu (naprava, funkcionalni sklop, stroj itd.). Zamisliti taj proces isključivo racionalnim, očito, nije moguće, jer se oblikovanje, pa i tehničko, koliko je oblikovanje, ne može reducirati na racionalne opsesije. Na to opravданo upozoravaju i analitičari koji ističu važnost socijalne konstrukcije tehnologije; njihov je polazni pojam, poznato je, "interpretacijska fleksibilnost"

u procesu socijalne identifikacije tehničkog otkrića. (Vidjeti Bijker, Hughes, Pinch, 1987.) I taj pojam, bez obzira na to koliko bio obvezan analitičkim ciljevima socijalnih konstruktivista, pokazuje da obzor značenjske identifikacije tehničkog otkrića ovisi i o nizu poticaja podrijetlom iz drugih životnih područja; kulturno iskustvo pokazuje da je, ponajprije, riječ o poticajima iz – oniričke sfere. Nenadoknadiva je konstrukcijska nadmoć oniričke sfere u tomu što ona prirodno teatralizira poticaje i želje; na taj način omogućuje da se cilj tehničkog oblikovanja i konstruiranja lakše socijalno i ekološki konkretizira. Zato se iz baštine tehničke kreativnosti ne mogu isključiti ni tako, samo prividno, besmislene linije inženjerskih istraživanja kakve su, primjerice, hermetizam, alkemija, ili čak magija, baš kao ni bolje priznate, i svakako obvezatne, sastavnice sociokulturnog kapitala, kakve su tehnička kompetencija, opća naučnost, etička osjetljivost ili socijalizirana sklonost oblikovanju novih sklopova/bića koju Landes (1969) zove “faustovskom etikom”. Na toj je podlozi opravdano zamisliti niz autonomnih poticaja koje tehnička kreativnost crpi iz navlastite “ekonomije prakse” (Persson, 1988).

Činjenica, dakle, da tehničkom kreativnošću vlada i onirička sfera omogućuje relativno autonomno oblikovanje posebnih figura, ciljeva i zadaća tehničke preobrazbe, autonomno, dakako, u odnosu na socijalne imperative s nedvosmislenom “racionalnom” legitimacijom. Tu leži i jedan (ali samo jedan) od razloga zašto su ostala tehnički gruba mnoga područja praktičnog života gdje bi pomoći “pametnih” strojeva bila i te kako dobrodošla. I zašto gospodarski i tehnički imperativi nisu simetrični. Na istu činjenicu upozorava i Landes (1986) podsjećajući kako tehnologija ima navlastite preferencije. Samozauzlijivo je da je to pravo izloženo pritiscima drugih društvenih sektora s tehnološkim interesima. Ali, socijalni konstruktivisti opravdano upozoravaju, taj pritisak počinje homogenizacijom spomenute interpretacijske fleksibilnosti; drugčije rečeno, uspostavom novog nadzora nad procesom razmjene značenja kojima se tehničke činjenice socijalno određuju. Nadzor, implicirano je, obuhvaća i nadzor oniričkih trgovaca.

### Tri lika tehničke modernizacije

---

Precizniji opis likova modernizacije konvencionalna je zadaća svake sektorske analize u društvenoj znanosti. Ishodišta te zadaće lako su razumljiva. Razumiju se, ponajprije, kao potrebe da se modernizacijski proces konkretnije odredi i primjereno diferencira. Postojeće analitičke tradicije u

sociologiji, zbog više razloga o kojima se ovdje ne može naširoko raspraviti, povlašćuju radeve kojima su tematske granice sužene na političko, gospodarsko ili kulturno područje (modernizacije); dapače, kulturno se područje, nerijetko, epistemološki "žrtvuje" na korist planiranih redukcija. Nepatvorena dosada koja potom obgrluje takve radeve, dopušta i njihovo ispuštanje s liste omiljenih tematskih sektora. Pa i nije odveć bezobrazno reći da, osim radeva u kojima se analiziraju politički i gospodarski likovi modernizacije, drukčijih i nema. Još su rjedi radevi kojima je cilj opisati tehničke likove modernizacije, no bez, inače žanrovski obvezujućeg, "propadanja" u inženjerski dijalekt.

(a) **Tehnički barok.** Poticaj za predloženu složenicu najbolje je formulirao K. Frampton (1980), teoretičar i povjesničar arhitekture, upozoravajući da se jedna skupina radeva u suvremenoj arhitekturi može metaforično odrediti sintagmom "monumentalizirana tehnika". U temelju taka lika tehničke modernizacije leže dvije ideje, obje konstrukcijski uporabljene u baroknom razdoblju.

Prva je ideja univerzalizacije tehničke prisutnosti. Ona posebnu snagu zadobiva u razdoblju nakon onog herojskog (dakle od 1830. dalje). Tada tehnička modernizacija oblikuje tri (i danas) presudna procesa: tvornički sklop (nakon 1830); masovnu proizvodnju (nakon 1870); strukturno homogeniziranje tehničkih praksa i sklopova radi uspostave sustavne tehničke prisutnosti, intencionalno ograničene po sposobnosti ekspanzije.

Strukturu srodnost s baroknom predodžbom o univerzalizaciji nije teško uočiti. Barokni model, poznato je, ne dopušta prazna (ne označena) mjesta u svijetu. Jer bi ona označila granicu božje prisutnosti, a time i njegovu ograničenu sposobnost za nadzor kaosa. Zbog toga primjena skicirana konstrukcijskog pravila obvezuje da se cjelina svijeta predoči (sistemska) harmonično; pak, svaki odsječak cjeline mora imati smisao što mu ga univerzalna harmonija dodjeljuje; isključena je mogućnost da odsječak smisao autonomno dodijeli sam sebi. Po istom se predlošku razvija i tehnička prisutnost. Svako "netehničko" područje društvene prakse ona teži "usavršiti", dakle, tehnički preraditi tako da svoje svrhovito mjesto u društvenoj zbilji može potvrditi samo koliko je uključeno u tehnički sustav i koliko je njegov označitelj. Baš kao i u baroknoj imaginaciji, "svijetu života" nije priznata sposobnost za izradu navlastite legitimacije, koja bi bila neposrednom posljedicom činjenice da je živ. Biti živ iz tehničke je perspektive problematično stanje jer je određeno istom vjerovatnoćom pogrešnog funkcioniranja koliko i vjerovatnoćom ispravnog. Takva neodređenost prirodnoj je subjektivnosti, ako ništa

drugo, obvezujuća činjenica jer je neodvojiva od životne zbiljnosti. Pak, tehničkoj subjektivnosti, koja se konstituiira kao paralelna/usavršena priroda, gdje proizvodni proces uklanja pogreške prirodi svojstvenog procesa rađanja/plodnosti, ista je neodređenost ne samo rizična nego "prirodnim" povodom da je ukloni. Zato je smjer tehničke univerzalizacije, strukturno promatrano, bez socijalne ekskluzivnosti. Tvrđnju ne opovrgavaju nalazi koji upozoravaju na klasnu ili stalešku razdoblju novih tehničkih dobara i povlastica. Redistribucijski pritisci socijalne zbilje njezino su navlastito obilježje. Bitno je upozoriti da tehnička prisutnost, baš zbog obvezujuće univerzalizacije, ne može ostati redistribucijskim mrežama podređena. Budući da je tehnička subjektivnost postala konstrukcijskim jamicom nove (građanske) društvene svršenosti (prožetosti društva svrhama), ona mora u mreže te svršenosti uključiti cijelo društvo.

Druga uporabljena ideja jest ideja o tehničkom nad/svijetu, kao o samorazumljivu liku tehničke prisutnosti. Pogleda li se pozornije povjesni atlas klasičnog industrijskog razdoblja, lako je uočiti nekoliko mjerodavnih činjenica. (i) Gotovo najvažniji cilj tehničke modernizacije jest uspostaviti novu energijsku proizvodnju. Njezini početni likovi još su, poznato je, prostodušne sheme energijskog uhođenja prirode, nerijetko bliske tehničkim dosjetkama iliti vicevima. No, u razdoblju industrijske ekspanzije nakon 1830. tehnička sposobnost u proizvodnji energije zadobiva posebnu potporu zahvaljujući brojnim otkrićima na području elektriciteta te zahvaljujući zrelosti u industrijskoj uporabi ugljena. Energijska autonomija nije potaknula samo tehničku ekspanziju "u širinu"; ona je olakšala oblikovanje novih postupaka proizvodnje koji se više ne mogu držati prirodnim u smislu ustaljenom u društvenom iskustvu. Time je tehnička subjektivnost dobila uporište za legitimaciju utopijskog subjekta (sposobna ispunjavati "nadprirodna" obećanja) ne samo na temelju iznudene socijalnog optimizma primarne skupine korisnika tehničkog otkrića, nego na temelju strukturnog reza u proizvodnji ukupne društvene moći za proizvodno djelovanje. Na posljeku, energijsko je osamostaljivanje dopustilo tehničkoj subjektivnosti da se drugim društvenim sudionicima predoči kao specifična sila koja i ne mora svoje podrijetlo potvrđivati u društvenoj zbilji, nego samo u uspješnu odmjeravanju s prirodnim silama što tom zbiljom gospodare. (ii) Drugi je cilj klasične tehničke modernizacije uspostaviti trajnu proizvodnju čelika. U društvenoj imaginaciji čelik je klasičnoindustrijski materijal/označitelj nepropadljivosti tehničkih proizvoda. Nije paradoksalno što

istraživanje tehničkih mogućnosti njegove proizvodnje ne korespondira s "tržišnim" zahtjevima. Nije zbog toga što je tehnička opsesija nepropadljivim materijalima strukturalni fantazam tehničke subjektivnosti. Tehnička se prisutnost samouspostavlja s aspiracijom da trajnošću prekorači i egzistencijalno i socijalno i – povjesno vrijeme. Takva aspiracija prirodno obvezuje na oblikovanje nepropadljivih materijala i na trajnost njihove proizvodnje. Da nije rijec samo o "unutrašnjem", industrijskim, potrebama zorno pokazuje nadoknadna povijest primjene čelika u drugim područjima društvene zbilje, gdje se do tada nisu bili oblikovali jasni imperativi, koji bi "funkcionalno" zahtijevali njegovu uporabu (oblikovanje pokućstva, stanogradnja, poljodjelstvo, itd.). (iii) Treći je cilj uspostaviti, u strukturnom pogledu, stabilnu proizvodnju strojeva. Taj je cilj posve sukladan polaznim intencijama tehničke modernizacije. Korisno je, međutim, uočiti da se stroj u društvenoj imaginaciji pojavljuje kao absolutna novost. Zbog činjenice da je smislom orijentirani sklop, u društvenom se iskustvu, predvidljivo, uspoređuje sa sebi "srodnima": sa živim bićima (tvorbama prirodne plodnosti); i s obrtničkim ili umjetničkim predmetima (tvorbama simbolične prirodne plodnosti, koliko se umjetnička nadarenost drži prirodnim božjim darom). U obje se usporedbe s lakoćom potvrđuju njegove konstrukcijske i operativne prednosti (na poslovima kojima je namijenjen). Prednosti su, uspoređene s doživljajnim granicama, trajno nadnaravne (automobil, primjerice, vozi brzinom nad/prirodnom za naše prirodno iskustvo; hladnjak hlađi dosežući za naše prirodno iskustvo, ne/prirodno niske temperature; vlak ili brod prevoze, za prirodne predodžbe, nad/naravno velike terete itd.). Zahvaljujući tomu, i proizvodnja strojeva i sami strojevi stječu status posebno vrijedne zbilje; ta složenica, posuđena iz komercijalnog jezika krije točniju složenicu: nad/zbilju. Nije tomu podlegla samo prirodna društvena svijest. Podlegla je i teorijska tvrdnjom kako je gospodarstvo, čitaj: industrija, "društvena baza". Za sada ustvrdimo da je posrijedi očita akademska/ideološka prerada činjenice da se u jednom liku modernizacije tehnička prisutnost uspostavlja pomoću ideje o univerzalnom nad/svijetu; on, sukladno redukciji, ima ovlasti određivati svrhovite atributte drugim sudionicima društvene zbilje. I određivati im socijalni status.

Ne držimo, nakon izložene skice, dalje širiti argumentacijsku osnovicu ponuđenih tvrdnja. Ona, nije teško uočiti, nudi još niz korisnih primjera (industrijska povijest prijevoza, telekomunikacija, zrakoplovstva itd.). Posebno je poučna tehnička rekonstrukcija kemijske industrije. Njezin

razvitak dodatno učvršćuje tehničku subjektivnost u samodopisanoj joj ulozi univerzalnog nad/svjetskog sudionika društva zahvaljujući uspješnom ostvarivanju tradicionalne hermetičke sanjarije: preobrazbi tvari. Pripremljena s potporom novog energijskog obilja i novog naraštaja strojeva ta je preobrazba otvorila novi sektor barokne tehničke samsavijesti: proces (tehničkog) usavršavanja samog materijala. No, njegovi će učinci biti bolje uporabljeni u drugom liku tehničke modernizacije.

Zamisao o univerzalnom nad/svjetu tehničke subjektivnosti oblikuje i barem tri izvanske činjenice.

Prva je novi lokacijski poredak. On je ponajprije vidljiv u lokacijskom ponašanju industrije. Temeljno je obilježje takva ponašanja novo centriranje mreže društvenih mesta, gdje industrijsko poduzeće prirodno teži biti gospodarom središta mreže. Ta je činjenica uočena u svim mjerodavnim urbanologiskim analizama pa i nema potrebe o njoj dalje posebno raspravljati.

Druga izvanska činjenica jest tendencija oblikovanja tehničkih sklopova po uniformnom geometrijskom predlošku. Tehnički arheolozi kao što je spomenuti J. Mokyr (1990) drže potrebnim tu činjenicu posebno istaknuti. Reći da je takva praksa izvedena iz neposrednih konstrukcijskih obilježja tehničkih sklopova samo je djelomice točno. Jer, barokna se tehnička subjektivnost samopoštavlja u društvu s obilnim i energijskim i proizvodnim sposobnostima. Pa zato može relativno slobodno odabrat i navlastite oblikovne predodžbe i predloške. Drukčije rečeno, uniformni geometrijski predlošci "inženjerskog dizajna" posljedica su, najprije, autonomne industrijske odluke. Njome se daje prednost jednoj vrsti označiteljske retorike, koja je otvoreno sklona ponudi geometrijskog pisma. Podsjetimo da je u povijesti estetičkog mišljenja Platonu dopisano autorsko pravo na tvrdnju da su likovi geometrije posebno povlašteni u ulozi označitelja prve zbiljnosti; ideje. Sklonost geometrijskoj retorici u inženjerskom dizajnu, dakle, teško je objasniti konstrukcijskom grubošću klasične industrije. Vjerojatnije je da je ona izravnom posljedicom baroknog modela tehničke modernizacije, kojom se tehnička prisutnost potvrđuje i konstituira kao društveni nadsvijet, koji je istodobno i temelj i razvojni predložak društvene zbilje i njezinih prirodnih sudionika. Poruka je da je on u usporedbi s "ostatkom" društvene zbilje istinitiji.

Treća je izvanska činjenica simbolična. Na nju smo upozorili na drugom mjestu (Rogić, 1989) pa ne držimo potrebnim ni njome se ovdje iscrpno baviti. Podjećamo da klasična industrijska struktura prirodno teži simboličnoj monumentalizaciji. Paradigmatičan je primjer te ten-

dencije oblikovanje i preobrazba Eiffelova tornja u autonomni kulturni simbol. Ta je notorna činjenica ostala nerazvidna analitičarima koji su "tehničko područje" konvencionalno reducirali na "područje sredstava". Simbolične su aspiracije prvi, a, nerijetko, i najvažniji trag prisutnosti subjekta. Već smo u uvodnom ulomku upozorili da je oblikovanje tehničkih sklopova viševersno dvostruko kodirano. Oni su trajni/privremeni jedinstveni/zamjenjivi; originalni/ponovljivi; simbolični/pragmatični; savršeni/nesavršeni; itd. Ta je dvostrukost predvidljiva posljedica činjenice da se tehnička subjektivnost dvostruko samoodređuje: kao već uspostavljena paralelna priroda, i kao zadaća da se njezinom bitnom odredbom drži samo ono što je intencionalno projektirano u tehničku otvorenost razvitka. Zato je svaki tehnički sklop u isti mah simbol/sredstvo. Uvlačeći se, dakle, u mrežu takvih ovlasti industrijska struktura samo radikalizira i pojednostavljuje navlastitu socijalnu čitljivost. Na toj podlozi industrijska zbiljnost postaje navlastitim zaštićenim dobrom.

(b) **Eugenička idealizacija.** U temelju je ovoga lika tehničke modernizacije nekoliko ideja. Prva je podrijetlom iz razdoblja prosvjećenosti; autorsko pravo na nju i danas polaze J. R. D'Alembert. Njegova je sugestija, premda na žalost sumorno napisana, da se ljudsko tijelo može zamisliti kao mehanizam. Odvojimo li ga u idealnotipičnoj shemi od procesa plodnosti, gdje je nastao(lo), dobiva se načelna mogućnost da se naprava, stroj, zamisli organički, a ne mehanički. No budući da je definiran kao stroj, a ne više kao biće, taj se sklop može/mora, po već skiciranoj tehničkoj, dvostruko kodiranoj, praksi usavršavati. No, usavršavanje je ograničeno ontičkim obilježjima organičke zbilje. Zato je ograničeno i po glavnim aspiracijama.

Na toj točki ideju o beskonačno otvorenoj rekonstrukciji/poboljšavanju stroja zamjenjuje ideja o eugeničkoj rekonstrukciji organizma. O korijenima eugeničke ideje kao regulativne socijalne ideje u hrvatskoj je sociologiji, koliko nam je poznato, najiscrpljije govorio Polšek (1999). Zato ne držimo nužnim njegove uvide ponavljati. Korisno je samo upozoriti da eugenička ideja oblikuje praktičan tehnički zahtjev da se organizam tehnički (konstrukcijski) usavršava, ali sredstvima organske zbilje. Time se, hoćeš/nećeš, zavičajno područje tehničkog konstruiranja širi na organičko područje. Neposredni cilj širenja nije, kako bi se pogrešno moglo zaključiti, produžetak ljudskog života i veći uspjeh u njegovu održavanju; cilj je, rečeno je, tehnički, dakle, poboljšati funkcionalne sposobnosti организma (sposobnosti za djelovanje). Očito je da takav cilj implicira i skrb za zdravlje i produžetak životnog vijeka.

Ali ona je, bitno je uočiti, posljedica drugog cilja, bitno drukčijeg podrijetla.

Treća ideja koja osnažuje ovaj lik modernizacije jest ideja o zamjenjivosti pojedinih dijelova organizma. Ona je, vidjelo se, racionalna izvedenica d'Alambertovske zamislji o tijelu/mehanizmu. No, ona je poduprta i zdravorazumskim uvidom (Personova "ekonomija prakse") da se mnogi dijelovi ljudskog tijela, i organizama koji ga okružuju, mogu zamijeniti a da životna cjevitost organizma ostane neokrnjena. Prigovor da takve zamjene, u pravilu, smanjuju funkcionalne sposobnosti organizma zdravorazumska imaginacija ili relativira ili upućuje na primjere gdje su, primjerom vježbom i specijalizacijom, one - po-većane.

Posebnu potporu ideji o zamjenjivosti organizma pružila je, međutim, sama tehnička povijest. U prijašnjem odjeljku o tehničkom baroku upozorili smo da je homogenizacija tehničkih elemenata i njihovo "umreživanje" u sustav(e) prirodna posljedica barokne predodžbe o univerzalizaciji. Druga, praktična strana, takva procesa jest razvitak industrije koja nije sposobna samo za masovnu proizvodnju, nego koja ima takvu unutrašnju "anatomiju" da je sposobna proizvoditi sklopove sa zamjenjivim dijelovima (dok sklopovi kao cjelina "preživljuju" duže). Dapače, i sama se cjelina te industrije samooblikuje na istoj podlozi. Pa praktično djeluje kao (univerzalizirana) konstruirana zbilja koja se neprekidno, na različitim mjestima, samou-savršava, mijenjajući svoje raznorodne sastavnice. Toffler (1970) je taj proces slikovito opisao kao svojevrsni delirij novoće. Iz te su činjenice neki "nabrušeni" analitičari (primjerice, G. Anders, 1985) izveli logičan zaključak da je proizvodnja novosti konvencionalan oblik ponašanja u društvu strukturno ovisnom o tehničkoj subjektivnosti. Ili, drukčije rečeno, da je inoviranje/obnavljanje bitan lik društvene - konzervativnosti. To je samo jedan, i očito bezazlen, paradoks, s kojim se mora suočiti analiza društva ovisnog o tehničkoj subjektivnosti. Na druge, nešto manje bezazlene, upozoraju rasprave o ekološkoj zaštiti i bioetici.

Samo će one sa slabijim analitičkim sklonostima iznenaditi činjenica da je korijen eugeničke idealizacije u - estetičkoj praksi. Možda je, računajući s tehničkim iskustvom nas današnjih, opravdanije reći: dizajnerska praksa. Opravdanije zato što je dizajniranje onaj tip, po Kantu, adherentne estetizacije gdje se nužno računa da ona pridonoši funkcionalnoj uspješnosti (uspješnosti djelovanja). Poznato je da samo taj tip estetičkog djelovanja tehnička subjektivnost i može odrediti. Prednost predložene zamje-

ne nije zanemarljiva. Ona dopušta da se niz dizajnerskih intervencija na tijelu/u tijelu razumije kao vrsta eugeničkog napora. Te intervencije nisu, dakako, potpuno eugeničke jer im i nije cilj utisnuti se u (novi) genetički prijenos poželjnih osobina; ali njihov položaj intervencija koje poboljšavaju tehnička obilježja organizma nalaže da one budu kodirane također za daljni prijenos; no ne pomoću genskih tvorba nego pomoću - socio/kulturnog pisma.

Zato držimo utemeljenim upozoriti da je stvarni praktični korijen eugeničke idealizacije mehanizacija ljudskog tijela razvijena najprije, kako Mumford (1986) podsjeća, radi funkcionalne integracije stanovništva predgrađanskih društava u pojedine lokalne sklopove megastroja, iliti socijalne organizacije s odabranim tehničkim ciljem. (Primjerice, po Mumfordu, vojska je takav megastroj; skupovi radnika na velikim antičkim gradilištima slični su megastrojevi; kinesko klasično mandarinstvo također je megastroj itd.) Budući da je integracija u megastroj određena kombinacijom tehničkih/socijalnih zahtjeva, potrebnih da bi se automatiziralo poželjno funkcionalno ponašanje, integraciju je, po Mumfodu, obvezatno zamisliti kao niz koreliranih intervencija u ljudski, i tjelesni i društveni identitet. Intervencije se, spomenuto je, ne kodiraju biologiski, kao u eugeničkom projektu. Ali se kodiraju s obvezom prijenosa u društvenu budućnost u sociokulturnom pismu. To znači da eugeničke obveze, dok još nisu razvijene tehničke naprave za intervenciju u genetičke strukture, prirodno preuzimaju društvene institucije. Njihovo je skriveno drugo, rekao bi Michel Foucault, intencija da interveniraju eugenički.

Ima li se na umu skicirano u prijašnjem ulomku, nije teško jasnije odrediti osnovne empirijske stupnjeve eugeničke idealizacije. Razlikujemo četiri: (i) Institucionalna mehanizacija/idealizacija organičke zbilje (obuhvaća raznorodne, društvenim sudionicima pristupačne, organizme, do zaključno ljudskog tijela). (ii) Tehničko "popravljanje" organičkih (s)tvorevinu; najčešće se primjenjuju estetička pomagala i stimulansi s institucionalnom legitimacijom. (iii) Ugrađivanje proteza anorganskog podrijetla; zatim ugrađivanje proteza organskog podrijetla iliti "presadjivanje organa". (iv) Biotehničko doznačivanje egzistencijalnog statusa; tek na ovom, četvrtom stupnju eugeničke idealizacije ona više i nije simbolična intencija; nije zbog toga što se temelji na aktivnoj tehničkoj intervenciji u genetičku strukturu (naslijednu osnovicu). Intervenciji je cilj selektivno poboljšati odabrana naslijedna svojstva. Time se, posredno, tehničkim postupkom (kao spravi) konstruiraju doznačeni egzistencijalni status organskoj jedinku, kojoj je

rezultat intervencije postao obvezujućom genetičkom baštinom; prirodni (po podrijetlu) mehanizam nasljedivanja ovdje je uporabljen kao mehanizam automatskog tehničkog prijenosa svojstava selekcioniranih na temelju eugeničkog idealja; ista bi svojstva, bez potpore tehničke subjektivnosti, bila prenesena neprecizno ili nepotpuno, na temelju simboličnih mogućnosti sociokulturalnog pamćenja.

Može se uočiti da se opisana tehnička zadaća više ne može razviti po predlošku koji nudi model tehničkog barakva. Ne može, jer u modelu tehničkog baraka tehnički se nadsvijet uspostavlja kao lik hijerarhijski viši, ali i kao nadređena, a autonomna, fizikalna zbilja. U praksi eugeničke idealizacije, pak, osnovica je vrsta hibridne zbiljnosti. Ona je mehanička/organička, a održava se zahvaljujući činjenici da članovi mehaničke/organičke zbilje, neovisno o tomu što su na to izazvani tehničkom voljom, u toj zbilji surađuju. I suradnjom održavaju njezinu cjelevitost.

Na temelju ponuđene tvrdnje nije teško zaključiti da su industrijske prakse čvršće svezane s idejama eugeničke idealizacije, u modelu tehničkog baraka, zapravo, rubne. Tvrđnjom se ne osporava da je model tehničkog baraka uspostavio tehničke resurse (energija, kovine, procedure, kemijska istraživanja) s kakvoćom potrebnom za ambicioznije zamisli eugeničke idealizacije. Ali, promotre li se jednostavno, sektorski, industrijske prakse u modelu industrijskog baraka, vidljivo je da s popisa grana važnih u eugeničkoj idealizaciji, u njemu vidljiviju ulogu igraju tekstilna industrija, prehrambena industrija, izumi u poljodjelstvu, kemijska industrija, graditeljstvo. Nema, vidljivo je, skupine biologičkih i biotehničkih znanosti. Drukčije rečeno, u modelu tehničkog baraka tehnička se kreativnost konstrukcijski potvrđuje na materijalu neživog podrijetla. Budući da je oblikovani industrijski nadsvijet za ostale sudionike društva obvezujući predložak imitiranja, industrijski poticaji podrijetlom iz tog modela, kada se pročitaju kao socijalnoekološki napuci za djelovanje, poučavaju da se živa i socijalna zbilja treba samousavršavati opnašajući neživu (premda idealnu) zbilju. Time je neživi svijet postao idealnotipičnim tehničkim ključarem života. Taj nastrani paradoks bio je, poznato je, predmetom kritike različitih modernih intelektualnih strategija. Na tlu same socijalnotehničke analize njegovo je rodno mjesto klasificirano označkom paleoindustrija/paleotehnika (Mumford). Na njega, dakle, nije moguće reducirati ishodište eugeničke idealizacije. Ona se naslanja na, kako je naznačeno, bitno drukčije modelsko razumijevanje mesta tehničkog subjekta. Sukladno njemu, tehnička je subjektivnost gospodar neživog svijeta, ali i sudionik s jasnim suradničkim ob-

vezama u živom svijetu. Taj prijelaz iz modela slijepo nadmoći u model nužne suradnje više je teoretičara označilo bitnim za obnovu povjerenja u ciljeve i domašaje modernizacije (Zeman, 1998).

Na polju tehničke preobrazbe, pak, ta je intencija ohrabrila i drugičije legitimirala razvitak biologičkih znanosti. Biotehnologički model, koji se potom, oblikuje označitelj je temeljne promjene u tehničkoj samouzgradnji. Time se ne implicira da je klasični (paleo)industrijski model ostao zarobljen svojom arheologijom. Naprotiv, on evoluira u sustave procesnih industrija (primjerice kemijска, naftна, farmakološка), koji i sami u oblikovanju na vlastite sistemske zbilje koriste biologička znanja i poticaje. Ali, činjenica koja bitno dijeli biotehnologički model od prethodnog očituje se u tomu da je živa zbilja zadobila položaj autonomnog tehničkog sudionika u procesu tehničkog spravljanja. On je, predvidljivo, predmetom tehničkog interveniranja; ali je i tehničko interveniranje određeno njegovom specifičnom biologičkom kakvoćom. U tom "novom savezu" s njegovom se smrću ne računa.

(c) **Biologizacija stroja.** Središnja ideja – pokretač ovoga lika tehničke modernizacije jest ideja o revitalizaciji nežive zbilje. Ne računaju li se primjeri mitske i hermetične imaginacije, ta se ideja u građanskoj preradi najjasnije očituje u romantizmu. U razdoblju romantizma, poznato je, rekonstrukcija tehničke subjektivnosti po baroknom predlošku još nije moguća; ona je pretežno obećanjem slično obećanju kakvo je svojedobno ponudio Descartes: Da imam i jednu čvrstu točku u svemиру, pomaknuo bih zemlju. Zato i zamisao o revitalizaciji treba tražiti u teorijskom jeziku oslobođenom inženjerskih i konstrukcijskih obveza. Za svrhu ove analize ograničit ćemo se na tri poučna primjera.

Prvi je primjer ponudio F. Schiller, njemački drame tičar i pjesnik. U njegovim očaravajućim raspravama o igri, kao o temeljnoj estetičkoj djelatnosti, Schiller razvija i zamisao o revitalizacijskoj "svrsi" estetičke prakse. Drugičije rečeno, oblikovati nešto na lijep način znači, u osnovi, to što se oblikuje – oživljavati. Igra je, po Schilleru, idealnotipična praksa takva oživljavanja. Istu je ideju poslije preuzeo F. Schelling i razvio je u model bez kojega se modernizacijski rez u kulturnoj praksi europskoga građanstva ne može primjereno odrediti. Drugi je primjer ponudila M. W. Shelley, gospođa uglednog engleskog pjesnika P. B. Shelleya. Ona je, podsjećamo, s nemalom pomoći morbidne imaginacije, u kakvoj je, suvremenici tvrde, zlobno uživala, razvila priču o dr. Frankensteinu. To je, ponovimo, genijalni gospodin/znanstvenik, koji je sebi zabio u glavu

konstruirati čovjeka. Uočiti je, ne čovjeka/igračku, koja bi bila jedna vrsta usavršene lutke, nego naprotiv stvarnog čovjeka s usavršenom (čitaj: nadljudskom) inteligencijom, iliti, genija. Nije taj primjer od prve postao književnim uzorom; pa se ne može ni držati tekstom svrha kojega je legitimiranje građanske subjektivnosti. Ali, nesumnjivo, upozorava na unutrašnje, skrivene, impulse te subjektivnosti.

Na mjestu trećeg primjera nudimo opću ideju romantične imaginacije koja, na tragu Spinozine formule *Deus si ve natura*, zapravo implicira da neživi materijal u prirodi nije – prirodan. Ne misle romantici da nije prirodan po sastavu, nego po oničkom statusu. Budući da je prirodna plodnost istovrsna božanskoj plodnosti sve što je, po statstu, prirodno nužno je živo. Reduciranje na materijal, na status nežive zbilje, mora se zamisliti samo kao oduzimanje glavnih ovlasti prirodnoj zbilji: ovlasti da oživljuje i, oživljujući, posvećuje. Zato ne treba iznenaditi što je skicirano romantično stajalište bilo, dakako u nekoliko inaćica, ishodištem kulturne polemike što je građansko društvo vodi s vlastitim uznapredovalom tehničkom subjektivnošću oslonjenom na, vidjelo se, barokne fantazme. Na ovom mjestu ne možemo prirediti cijelovit opis te polemike, jer bi takav posao uvjerljivo nadmašio planirane dimenzije ovog rada. Ograničavamo se samo na pripomenu da se kulturni modeli kakvi su “novi povijesni stilovi” (u arhitekturi), Ruskinovo utemeljenje modernoga dizajna, ili kulturna modernizacija u razdoblju od simbolizma dalje (klasična Moderna), premda poetološki raznorodni, mogu uspješno interpretirati kao posebni likovi romantične polemike s uznapredovalom baroknom rekonstrukcijom tehničke subjektivnosti. Glavni je predmet polemičkog osporavanja činjenica da se barokna rekonstrukcija tehničke subjektivnosti, vidjelo se, temelji na dominaciji konstruiranog nadsvijeta. Premda je on simbolični označitelj jedne dinamične predodžbe o slobodi i autonomiji (od prirodne nužnosti), on je, praktično promatrano, jamac paradoksalne zbiljnosti gdje se život mora samooblikovati/samouzravljati po predlošku mrtvog nadživota. Jedna od neugodnih, a središnjih, implikacija takva odnosa jest obveza živih da se ponašaju kao (mrtvi) materijal, na raspolaganju (idealnoj) volji.

Razvitak biologičkih znanosti, biokemijskih znanosti, a posebno neurologije, kao općenite označnice skupine znanosti kojoj je predmet analize živčani sustav, omogućili su da s vremenom ta polemika dobije i drugčiju osnovicu. Posebna je posljedica te tematske hijerarhije postupna mijena epistemoloških uporišta biologije i priklanjanje ideji o organizmu kao cjelovitoj zbilji, čija simbolična spo-

sobnost bitno određuje strukturne sheme njezinih drugih obilježja. Drukčije rečeno, zahvaljujući "priznanju" simboličnih sposobnosti (gen je opisan kao rizničar glavnih informacijskih dobara organizma) organizmu su priznate i sposobnosti za navlastito svrhovito djelovanje. Jezikom barokne tehničke subjektivnosti, organizmu je priznat status pametnog stroja (stroja sposobnog ne samo za samoregulaciju i nadzor unutrašnjih stanja, nego i za predviđanje vanjskih/unutrašnjih stanja, pa, sukladno tomu, i za promjenu načina djelovanja). Odmjeri li se s takva stajališta ondašnja povijest industrije, nije teško zaključiti koliko je bila beznadno – zastarjela. Taj dojam ne ublažavaju ni tada djelomice već razvijene strategije eugeničke idealizacije (primjerice, fordizam u organizaciji tvornice, promjene u kirurgijskoj medicini itd.). Riječ je o jednostavnoj činjenici da razvijena industrijska struktura ne može izaći iz klopke koja je stvorena dominacijom neživog/konstruiranog nadsvijeta u pionirskom razdoblju tehničke subjektivnosti. Njezinim tvorbama, čak kada i surađuju s članovima svijeta života, kao u pojedinim mrežama eugeničke idealizacije, mora služiti živo/socijalno biće; bilo kao mrtvi materijal, ili instrumentalna potpora, bilo kao funkcionalno ovisan upravljač ili nadzornik održavanja. Zato se u kooperacijskoj shemi eugeničke idealizacije, po pravilu, bolje ostvaruje opća tehnifikacija svijeta života negoli strukturalna preobrazba poretka tehničkog baroka. Zamisao o pametnom stroju jednostavno je uspostavila novu razvojnu hijerarhiju.

Ipak, novo hijerarhijsko iskustvo, samo po sebi, zorno pokazuje industrijska praksa u prvoj polovici dvadesetog stoljeća, nije bilo dostatno moćan izazivač nove tehničke modernizacije. Zašto se ona nije dogodila prije šezdesetih godina, pitanje je za raspravu. Po opsegu ona znatno nadmašuje zadaču ovoga rada pa joj se ne može priključiti ni na kakav mjerodavan način. Ponovno ćemo se organičiti samo na upozorenje da konzerviranje onodobne industrijske strukture (u kojoj je fordizam ekskluzivni pokazivač općeg smjera preobrazbe) na listu glavnih strategijskih ciljeva upisuje nekoliko ondašnjih, nimalo zanemarljivih, audio-vizualnih razvojnih preobrazbi. To su ponajprije sindikati te građanska država sa sve jasnijim ciljevima države blagostanja. Tomu pridonosi i privremena utopijska uvjerljivost socijalističkih pokreta, a poslije i paleosocijalističkih država. Zajednička je spomenutim sudionicima potreba da se tehničkoj/industrijskoj zbilji oduzme jedna od njezinih glavnih strukturnih odrednica: privremenost (i razvojnost) njezinih oblika. Industrijskoj se zbilji teži dopisati bitno drukčiji status, onaj koji je u predgrađanskom društvu

imala priroda. Praktično, to znači da se industrijska zbilja promatra kao evolucijski dovršena zbilja (analogno prirodi), koju treba "samo" na temelju preraždobe upravljačkih i distribucijskih prava pretvoriti u eshatološki zajamčen izvor dobiti. Nije teško uočiti da se time želi, uz ostalo, obuzdati ne samo tehnička nego i socijalna rizičnost koju industrijska modernizacija predvidljivo implicira. Ona je, poznato je, ponajviše pogadala siromašno industrijsko radništvo, ali u prvim desetljećima tekućeg stoljeća i nemali udio srednjeg sloja. U toj je činjenici vjerojatno korijen i jednog, inače nedostatno opisanog paradoksa: da misao koja sebe voli zvati lijevom u pravilu ustrajava na – tehničkoj konzervativnosti; i na, sada samo redistribuiranoj, slici paleoindustrijskih fantazama.

No, koliko je vidljivo, analogno se vladaju i korporacije koje gospodare tržištima. Tržišno natjecanje nagoni ih djelomice na modernizacijske ekscese s druge strane graničce modela eugeničke idealizacije. Ali, presudno ih ne sili na oblikovanje nove modernizacijske strategije. Možda je najtočnij opis te sklonosti "inkrementalistička" predodžba o upravljanju razvitkom, posebno rabljena u prvim desetljećima druge polovice tekućeg stoljeća. Zbog niza razloga, među kojima je nekoliko i posve valjanih, ona nudi usporenju i dobro nadziranu razvojnu evoluciju. U njoj je, očito, nova socijalna osjetljivost, oblikovana odnosima svojstvenim modelu eugeničke idealizacije, posebno važna.

Preobrazba ideala o "pametnom stroju" u novi model industrijske modernizacije izravno je ovisna, po našoj ocjeni, o jednoj činjenici koju ekonomski analitičari vole prešutjeti; to je, najkraće rečeno, kozmologizacija predodžaba o gospodarskim dobrima (Rogić, 1990). Ona je odpočela šezdesetih godina kao sastavnica američke potrage za novim i razvojnim i nacionalnim identitetom. Zahvaljujući tomu, gospodarenje vanjskim svjetovima (u svemiru, ali i na zemlji) postalo je novim konstrukcijskim izazovom. Važno je uočiti da je ljudski boravak u tim svjetovima samo iznimno moguć, i to pod posebnim tehničkim okolnostima. Pak, prirodni "osvajač" tih područja ulazi u lik "pametnog stroja", koji kombinira dva "idealna" konstrukcijska svojstva. (i) Sposoban je, makar intencionalno, autonomno djelovati, aktivno selekcionirati iskustvo i djelovati na temelju predviđanja; dakle, djelovati kao da je živi organizam. (ii) Sačinjen je od materijala i tehničkih sklopova koji se ekološki mogu nositi s inače letalnim uvjetima u rasponu od ekstremnih temperatura i pritisaka do drukčijih kemijskih pejsaža; drukčije rečeno, on ne može uginuti. Za razliku od hibrisa, kao paradigmatičnog lika eugeničke idealizacije, tehnički lik što je nastao na skiciranoj

podlozi najtočnije je zvati tehničkim simulacrumom (živoga) po uzoru na Baudrillarda (1981).

Aspiracijski i identitetski rez, promijenivši predodžbu o gospodarskim dobrima, pokrenuo je dva usporedna procesa. Prvi je nova tehnička strategija. U njoj je suradnja biologičkih i tehničkih istraživanja jednostavno polazna obveza. Jer se u toj suradnji razvija predodžba o simulacru (živoga) koji, nesumnjivo, uključuje i najvažniju baštinu živoga: sposobnost za simbolično djelovanje i neurološke strukture s njom svezane. Uključuje, međutim, i posebne poticaje za istraživanje materijala (od kojih je simulacrum za pojedine svjetove potrebno sačiniti), te za istraživanje odnosa organizam/okoliš. Drugi pokrenuti proces jest revizija socijalne imaginacije na koju se naslanjaju korisnička ponašanja. Glavni smjer revizije ide za tim da učvrsti novu tehničku strukturu u ulozi ekskluzivnog autora čudesnih iskustava i stanja (koja se, u pravilu simularaju kao stanja i iskustva stečena imaginarnim boravkom u izvanjskom okolišu, primjerice na Mjesecu, na dnu oceana, u ledenoj pustinji itd.). Oba procesa, promatrana svezano, učvršćuju novo industrijsko pravilo. Ono se, po prilici, može formulirati ovako: Predmet minimalno socijalno uporabljiv mora biti maksimalno začudan. Višak začudnosti dopušta da se on simbolično kodira na različite načine u različitim korisničkim praksama. Kako će se to dovršiti, ovisi o nizu posebnih okolnosti kakve su životni stil korisnika, egzistencijalno iskustvo, i srodne; sve one, međutim, mogu se svezati zajedničkom konstrukcijom nazvanom osobni identitet. Nova tehnička strategija, dakle, izazvana rekonstrukcijom predodžbe o gospodarskim dobrima, razumije tehničku proizvodnju kao oblikovanje predmeta za funkcionalnu uporabu, ali i za istodobnu identitetsku integraciju. Budući da se zahtjevi, aspiracije, a napose mjerila socijalne prihvatljivosti izvedena iz nje, ne mogu dalekosežno tipizirati nužan je, na drugoj strani, tehnički poredak sposoban ponuditi prije odsanjana dobra kao realno proizvedene predmete. Ili, drukčije: predmete kojima oniričke predodžbe jamče položaj životno potrebnih dobara.

### (Post)racionalne granice tehničkog upravljanja

Modernizacija prirodno obuhvaća i preuredbu institucionalne sfere. Opis izgradnje institucija sukladnih tehničkoj modernizaciji (paleo)tehničkog razdoblja opisao je još M. Weber i nazvao ga birokratizacijom. Dva su glavna obilježja birokratizacije stožerna u tom opisu: etika dužnosti i upravljačka kompetencija. No, oba su obilježja strukturno

svezana s temeljnom intencijom (paleo)tehničke subjektivnosti: da se ona realno uspostavi kao socijalni nad/svijet. Zahvaljujući tomu, praktično birokratsko upravljanje društvom (atribut: birokratsko, rabimo bez negativnih osjećaja) predvidljivo je evoluiralo u vrstu produžene socijalne rekonstrukcije zamisl o nad/svjetu, ali sada na drugom sektoru društvene prakse: tamo gdje se određuje zakonitost/nezakonitost različitih životnih prava i postupaka. Zahvaljujući tomu, birokracija je razvila ulogu u sjeni, koja joj prvotno nije bila dopisana. To je uloga inženjera društvene pravednosti. Uloga prirodno implicira da je korisnik birokratskih usluga u osnovi predmet inženjerske obrade, a ne dramski sudionik bez kojega institucionalna komunikacija nije moguća. Na toj su se podlozi, u nekoliko varijacija, oblikovale birokratske mreže koje su ostale "prekratke" i spram procesa socijalne diferencijacije i spram procesa rekonstrukcije tehničkih praksa po iscrpljivanju karizmatične uloge barokne tehničke subjektivnosti. Kraće, njihova se racionalnost prometnula u glavni izvor njihova zastarijevanja. U trenutačnim prilikama opozitni lik takva zastarijevanja jest, ističe D. Held (vidjeti u Kalanj, 1998), iluzionizam deklaracijske pameti svojstven nizu nacionalnih/nadnacionalnih adresa suvremenog činovništva.

Korisno je stoga upozoriti na one (post)racionalne granice koje su već dijelom unutrašnjeg samorazumijevanje tehničkog upravljanja. One, po našoj ocjeni, najtočnije opisuju (post)modernizacijski obzor izazivanja i procjene biotehnologije. Predlažemo četiri "nosača" spomenutih imaginarnih granica. Prijedlozi nisu, dakako, bez mane. Ali, po našoj su ocjeni, najkorisniji jer se bez teškoća mogu predočiti kao sastavnice tehničkog iskustva.

(i) Irreverzibilnost tehničkih učinaka. Nisu, dakako, sve promjene izazvane tehničkom modernizacijom irreverzibilne, ali je nemali popis baš takvih. Klasičan je primjer biologiska statistika u europskim zemljama prije tehničkih ekspanzija, i u tekućim godinama. Nedostaje barem više stotina živilih vrsta. Nije teško ponuditi hipotezu da tehnički napredak životno usamljuje čovjeka (kao vrstu) namirujući mu, kao glavne izvore samopouzdanja, samo biološku usamljenost i tehničku kreativnost. Analize na koje smo upozorili na drugom mjestu (Rogić, 1989) pokazuju, međutim, da biologjsko usamljivanje korumpira oniričku imaginaciju nužnu u tehničkoj kreativnosti, reducirajući je na vrstu opsesivna komunikacijskog rasula.

No, ograničiti raspon irreverzibilnih učinaka na tehnički izazvano izumiranje biologiskih vrsta nije dopušteno. Njihova se prisutnost dinamično ugrađuje u društvenu praksu po shemi (novi) izazovi - promijenjeni odgovori.

Zato je najmanje netočno upozoriti da se oni labirintski raspoređuju društvenom zbiljom, odmičući je od mogućnosti da se s njom uspostavljaju prostodušne veze, karakteristične za idealnotipičnu svakodnevnicu. Time je, paradoksalno, osporno jedno među temeljnim modernizacijskim pravima: pravo na – neopreznost u životnom okolišu. Dručije rečeno, proces implicira prirodno dovršavanje u nekoj vrsti delirija kontrole iz plemenitih pobuda.

(ii) Strukturna rizičnost tehničkog sklopa. Nije posrjedi rizičnost izazvana pogreškom. Naprotiv, mnogi autori opravdano (vidjeti Kufrin, 1998; Perrow, 1984) inzistiraju baš na suprotnom. Riječ je o činjenici da su tehnički uređaji konvencionalno rizični. Ne, dakako, s istim rasponom i domašnjem opasnih posljedica. Ali, već njihovo konstrukcijsko podrijetlo implicira da su oni sprave s pogreškom i da je njihova prisutnost rizična. Tomu treba dodati još organiziranu prerazdiobu razlika koja je izravnom posljedicom činjenice da se niz tehničkih uređaja u društvenu zbilju ugrađuje s nadprirodnim vremenskim režimima (automobili, primjerice) ili po rizičnim prostornim predlošcima itd. Obična ekstrapolacija naznačena procesa izravno ugrožava polazni modernizacijski cilj: oblikovati prirodi “paralelnu”/proizvodno sposobnu zbilju. U polaznoj modernizacijskoj intenciji nije prisutna zamisao da se priroda usmrti/usmrdi nego da se tehnički oblikuje zrcalna plodnost oslobođena ropskih fiksacija. Zauzimanje zbilje (novim) pomnoženim rizicima, naprotiv, te fiksacije samo pojačava.

(iii) Tehničke metaodluke. Tehnička je subjektivnost izazvala mnoge lance društvenih promjena djelujući u ulozi “nadodređujućeg subjekta”. Ništa ne mijenjaju prigodni fantazmi iz političke ili gospodarske sfere da su odluke u njima zavičajne izazvale te promjene. U osnovi je takvih rasprava (ne)razumijevanje odnosa između različitih likova tehničke prisutnosti. Povijest otkrića pokazuje da su dvojbe o pravu na metaodluke (odluke koje dalekosežno strukturno utječu na društvenu zbilju, a nisu posljedica nikakve propisane procedure, osim prava tehničkog poduzetnika na otkriće i uporabu otkrića) javljale u pravilu, u svim slučajevima u kojima su autori otkrića intuitivno nazirali da će primjenom izazvati dalekosežnu gužvu. Dok je intuirani smjer tih promjena sukladan općem nazoru o javnom dobru, nema socijalne drame. Ali kada intuirani smjer promjene pokazuje da ona nije sukladna predodžbi o javnom dobru, nego potencijalni izvor novih i radikaliziranih nepravda, onda je socijalna dramatizacija prirodno rješenje. Suvremene rasprave o biotehnologiji upozoravaju, ponajprije na te mogućnosti/opasnosti.

Ne može se drukčije nego paradoksom označiti mogućnost da se jednom metaodlukom genetička manipulacija može primijeniti suprotno temeljnoj intenciji eugeničke idealizacije. Taj smjer metaodlučivanja nije, doduše, podrijetlom iz tehničke subjektivnosti. Jer je ona, poznato je, nastala na podlozi generaliziranog programa oblikovanja stvarne životne autonomije. Ali ga ona, nesumnjivo, ponudom viška tehničkih mogućnosti izaziva. I mora računati s tom činjenicom kao s jednim od svojih "proizvoda" koji zahtijevaju dodatne oblike tehničkog upravljanja.

(iv) Tehnički rasizam. Sintagmom nije označeno nikakvo konvencionalno ponašanje koje se temelji na demobilizaciji odabranih identitetskih obilježja pojedinaca ili skupina. Njome se upućuje u drugom smjeru. Ona pokazuje da tehnička modernizacija oblikuje specifične "rasističke" oblike povjerenja u tehnički identitet, a životna obilježja nastala na temelju prirodne plodnosti (rođenjem) naprotiv, predmetom su ekstremnog nepovjerenja. Radni je opis takva nepovjerenja: tijelo je, po sebi, pogreška. Primjerice, kloniranje je omogućilo nespolno razmnožavanje. Teorijski je lako zamisliti pojedince ili skupine koje će se, po slobodnom odabiru, razmnožavati nespolno, radije nego spolno. Jer im se spolno razmnožavanje "gadi". Slične su okolnosti zamišljive i u odnosu prema umjetnoj inteligenci. Premda je ona, tehnički promatrano, samo primjer izvrsnosti tehničke modernizacije, nastale na temelju modela: biologizacija stroja, dakle, tehničko ponavljanje ljudskog mozga, nije teško predočiti odnose u kojima će ljudski mozak biti predmetom prezira jer je, u usporedbi s konstruiranim mozgom - glup. Ima li u samoj modernizacijskoj tradiciji dostatno čvrstih uporišta za nadzor ovakva rasizma, nije jasno. Kao što nije jasno na koji će se način modernizacijska mašta primjereno suočiti s opisanim paradoksima. Okrepljujuće je, ipak, da su oni priznate činjenice (post)racionalne zbilje tehničke subjektivnosti. I da su izvanjski tehnički parametri njezine uvjerljivosti.

## LITERATURA

- Anders, G. (1985), *Zastarjelost čovjeka*, Nolit, Beograd.  
Baudrillard, J. (1981), *Simulacres et simulation*, Galilee, Paris.  
Barnes, B., Edge, D. (1982), *Science in context*, The Open University Press Milton Keynes.  
Bijker, E. W., Hughes, P. T., Pinch, T. J. (1987), *The Social Construction of Technological Systems*, MIT Press.  
Cifrić, I. (ur.) (1988), *Bioetika*, Biblioteka Socijalna ekologija, Zagreb.  
Frampton, K. (1980), *Modern Architecture, a critical history*, Thames and Hudson, London.

- Gille, B. (1978), *Histories des Techniques: Technique et Civilisations, Technique et Sciences*, Gallimard, Paris.
- Habermas, J. (1987), *Tehnika i znanost kao ideologija*, Školska knjiga, Zagreb.
- Inglehart, R. (1977), *The Silent Revolution: Changing Values and Political Styles Among Western Publics*, Princeton University Press.
- Kalanj, R. (1998), Biotehnička paradigma, u: Cifrić, I. (ur.), *Bioetika*, 53–73, Biblioteka Socijalna ekologija, Zagreb.
- Kufrin, K. (1998), Gen-tehnologija: rješenje ili problem, u: Cifrić, I. (ur.), *Bioetika*, 167–203, Biblioteka Socijalna ekologija, Zagreb.
- Kuhn, T. S. (1977), *Struktura naučnih revolucija*, Nolit, Beograd.
- Landes, D. (1969), *The Unbound Prometheus*, Cambridge University Press.
- MacKenzie, D., Wajcman, J. (ed.) (1985), *The Social Shaping of Technology*, The Open University Press Milton Keynes.
- Milanja, C. (1996), *Slijepje pjege postmoderne*, Studio grafičkih ideja, Zagreb.
- Mokyr, J. (1990), *The Lever of Riches*, Oxford University Press.
- Mumford, L. (1986), *Mit o mašini I i II*, Grafički zavod Hrvatske, Zagreb.
- Persson, K. G. (1988), *Pre-Industrial Growth: Social Organisation and Technological Progress in Europe*, Basil Blackwell, Oxford.
- Perrow, Ch. (1984), *Normal Accidents. Living with High - Risk Technologies*, Basic Books.
- Polšek, D. (1999), *Eugenika i ljevica*, Filozofska istraživanja (u tisku), Zagreb.
- Polšek, D. (1999), Laissez faire eugenika, u: Polšek i Pavelić (ur.), *Društveni značaj genske tehnologije*, Institut Pilar, Zagreb.
- Rogić, I. (1989), Metodologische implikacije sintagme "tehničko društvo", u: Cifrić, I. (ur.), *Ekološke dileme*, 43–69, Sociološko društvo Hrvatske, Zagreb.
- Rogić, I. (1990), Izazovi ekonomске utopije i jedan specifični odgovor, *Naše teme* 34 (1-2), 351–368, Zagreb.
- Toffler, A. (1970), *Future Shock*, Penguin Books.
- Wittfogel, K. (1988), *Orijentalna despocija*, Globus, Zagreb.
- Zeman, Z. (1998), Antinomija moderne: filozofske i sociološke refleksije, u: Rogić i Zeman (ur.), *Privatizacija i modernizacija*, 11–35, Institut Pilar, Zagreb.



---

8.

DODACI

---





---

INFRASTRUKTURA  
GENSKE TEHNOLOGIJE  
I DIJAGNOSTIKE U  
HRVATSKOJ\*



## **MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U ZAGREBU**

### **Zavod za anatomiju**

Istražuje efikasnost regeneracije kosti, hrskavice i zubi pomoću koštanih i hrskavičnih morfogenetskih proteina, uzgaja kulture stanica i organa, te pomoću hibridizacijskih tehnika na membrani i rezovima tkiva, te tehnikama PCR, kloniranja i sekvencioniranja, pročišćava bjelančevine kosti i hrskavice.

### **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Rebro**

**Referentni centar za kliničku biokemiju i molekularnu dijagnostiku Ministarstva zdravstva RH i Referentni centar za kliničko laboratorijsku imunodijagnostiku hematoloških bolesti Ministarstva zdravstva RH**

Od 1990. godine koristi se najsuvremenijim metodama molekularne dijagnostike monogenских и полигенских болести: cistična fibroza, mišićna distrofija, spinalna mišićna atrofija, deficijencija  $\alpha$ -1 antitripsina, kardiovaskularne bolesti i Alzheimerove bolesti, te za utvrđivanje hematološko-onkoloških bolesti, čimbenika tromboze, koagulacije, te molekulare citologije i imunocitogenetike. Koriste se tehnikama protočne citometrije, plinsko-masene spektrometrije, tekućinske kromatografije, mikroskopije s digitalnom analizom slike, spektrofluorimetrije.

### **Klinika za ginekologiju i porodništvo OB "Sveti duh"**

Sjedište Svjetske udruge za perinatalnu medicinu, suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije u području ultrazvučne dijagnostike; djeluje na području prenatalne dijagnostike, ljudske reproduk-

**Infrastruktura genske  
tehnologije i dijagnostike  
u Hrvatskoj**

cije, endoskopske kirurgije i ultrazvučne dijagnostike

**Zavod za sudsку medicinu i kriminalistiku, DNK  
laboratorij**

Pomoću dva DNK sekvencera na polimorfnim lokusima koristi se STR (*Short Tandem Repeats*) tehnika i analizira se genomska i mitohondrijska DNK na tkivima krvi, kosti, zuba, sline, dlake, sperme i dr., radi utvrđivanje biološkog očinstva, krvnog srodstva, identiteta počinitelja kaznenih djela, te identifikacije nestalih i stradalih osoba (žrtava Domovinskog rata, i ostalih). Izrađene su hrvatske populacijske studije za mitohondrijski DNK i za STR polimorfne lokuse.

**KLNIKA ZA TUMORE s.p.o., Zagreb**

Pomoću metode RT-PCR i specifičnih genskih markera za gene MAGE i tirozinazu pronađaze se mikrometastatske melanomske stanice u cirkulaciji. Istim metodama (RT-PCR) ispituje se uloga zračenja na ekspresiju gena za citokine TNF-alfa i TGF-beta.

**PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U  
ZAGREBU**

**Zavod za molekularnu biologiju**

Koristi se tehnika rekombinantne DNK za istraživanje strukture i funkcije biljnog genoma, ekspresije gena u razvitu i rastu biljnoga organizma i u otkrivanju signalnih molekula odgovornih za procese diferencijacije i regeneracije, te za istraživanje topoizomeraza u animalnim stanicama.

**INSTITUT RUDJER BošKOVIĆ, Zagreb**

**Zavod za molekularnu medicinu**

Bavi se temeljnim i razvojnim istraživanjima te molekulskom dijagnostikom tumorskih oboljenja, monogenskih nasljednih bolesti, bakterijskih i virusnih infekcija, razvojnom imunologijom, neurofarmakologijom i endokrinologijom. Istražuju se genetički aspekti sindroma multiple endokrine neoplazije tipa II, nasljedne adenomatozne polipoze, sindroma nepolipoznog karcinoma debelog crijeva, sporadični karcinom debelog crijeva, neurofibromatoza tip I, obiteljski melanom, obiteljski rak dojke i jajnika te neki rijetki tumori. Istražuju se novi vidovi genskog liječenja, novi

potencijalni lijekovi protiv raka i klonalnost tumora. Pri tome se koriste raznovrsne metode molekulske genetike: izdvajanje i karakterizacija nukleinskih kiselina, analiza DNK cijepanjem uz pomoć restriktičkih enzima (engl. *RFLP*), analiza određivanjem oblika jednolančanih molekula DNK (engl. *SSCP*), analiza heterodupleksa, analiza povezanosti (engl. *linkage*), gubitak heterozigotnosti (LOH), lancana reakcija polimerazom (engl. *PCR*), kloniranje gena, određivanje slijeda nukleotida (sekvencioniranje), mikromanipulacija, itd. Istražuju se slijedeće monogenske nasljedne bolesti: cistična fibroza, sindrom fragilnog X, Duchenne-Beckerova distrofija, miotonična distrofija, Huntingtonova bolest, spinocerebelarne ataksije, policiistični bubrezi. Molekulsko-genetičkim metodama određuje se prisutnost i tipovi bakterija ili virusa: *Helicobacter pylori*, *Actinobacillus actinomycetem committans*, *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis*, humani *Papiloma* virusi, virus *Herpes simplex*, virus *Epstein-Barr* te *Citomegalovirus*. Tesiraju se i novi potencijalni lijekovi protiv virusa.

#### **Zavod za molekularnu genetiku**

Koristi se rekombinantnom DNK za studije evolucije, studije tRNA sintetaze, istraživanje genoma eukariotskih organizama (kukaca) i dr. Definiraju se stanični i virusni faktori na rekombinaciju *E. coli*.

#### **VETERINARSKI INSTITUT SVEUČILIŠTA U ZAGREBU**

Lančanom polimerazom (PCR) utvrđuju se grla s visokim uzgojnim potencijalom, selektira telad za uzgoj elitnih grla prema proizvodnim značajkama mliječnosti, mesnatosti, nesivosti, prirasta, brzine (u konja), odnosno za utvrđivanje pasminske pripadnosti u slučaju ugroženih pasmina.

#### **PLIVA, d.d. Istraživački institut Biotehnologije, Laboratorij za molekularnu biologiju, Odjel Terapijska skupina I, Odjela Terapijska skupina II, u Zagrebu**

Bavi se razvojnim istraživanjima za stvaranje novih biotehnološki zanimljivih metaboličkih puteva, kloniranjem i ekspresijom gena različitog podrijetla radi umnažanja (gliko)proteina, metodama izolacije virusne ili bakterijske genomske RNK ili DNK; izolacije plazmidne DNK iz bakterijskih stanica; izolacije ukupne RNK i mRNA iz bakterijskih, biljnih ili ani-

malnih stanica; izolacije eksprimiranih proteina i glikoproteina iz prokariotskih i eukariotskih stanica; analizom ekspresije kloniranih gena; analizom replikacije malih molekula DNK (npr. plazmida); restrikcijskom analizom molekula DNK; gel-elektroforezom RNK, DNK i proteina; hibridizacijom (Southern, Northern, Western); umnažanjem DNK i cDNK pomoću lančane reakcije polimeraze (PCR, RT-PCR); transformacijom i transfekcijom; sekvencioniranjem DNK; računalnom analizom novosekvenciranih i novoootkrivenih nukleotidnih ili aminokiselinskih nizova iz raznih kompjutorskih programa i slobodno dostupnih banki podataka na Internetu.

Rekombinantna DNK tehnologija koristi se za dobivanje novih biološki aktivnih tvari; za kloniranje gena u mikroorganizmima (*streptomiceti*, *E. coli*, *Bacillus sp.*), u pronalaženju novih biosintetskih puteva pomoću metaboličkog inženjerstva (mikroorganizmi *Ervinia*, *Aureobacterium*) i za dobivanje virusnih vakcina (konstrukcija gena za transfekciju).

**CENTAR ZA KRIMINALISTIČKO VJEŠTAČENJE IVAN VUČETIĆ,  
Zagreb**

**DNA laboratorij, Odsjeka za biološko-toksikološka  
vještačenja MUP-a RH**

Bavi se tragovima tkiva krvi, sjemene tekućine, sline, kosti, tkiva, kose, dlaka, koji potječu od ljudi i životinja, prilikom rasvjetljavanja okolnosti od važnosti za krivične i kaznene postupke. Koristi se tehnikom dvostrukog difuzije genskog materijala krvi po metodi Ouchterlony, testom za kiselu fosfatazu pomoću Phosphatesmo KM test trake, te PSA (*Prostate Specific Antigen*) i SEMA kit-a (MHS5 Antigena), te amplifikacijom DNK materijala PCR tehnologijom, pomoću sedam STR sistema. Za sedam karakterističnih alela napravljena je populacijska studija za Hrvatsku, a identifikacijska moć je veća od 99,99%.

**PREHRAMBENO-BIOTEHNOLOŠKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U  
ZAGREBU**

**Zavod za biokemijsko inžinjerstvo (Laboratorij za  
biologiju i genetiku mikroorganizama):**

Tehnikom PCR i pomoću sekvencera, bavi se genetikom kvasca te mutagenezom, odnosno genetičkom toksikologijom.

**Zavod za kemiju i biokemiju (Laboratorij za bioke-  
miju)**

Uz pomoć istih tehnika, bavi se kiselom fosfata-  
zom.

**AGRONOMSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U ZAGREBU**

**Zavod za mikrobiologiju**

Identifikacija i karakterizacija autohtonih sojeva *Bradyrhizobium iaponicum* i *Rhizobium meliloti* po-  
moću RAPD i rep-PCR metoda.

Identifikacija autohtonih sojeva *Saccharomyces cere-  
visiae* pomoću RAPD metode.

**Zavod za oplemenjivanje bilja, genetiku, biometri-  
ku i eksperimentiranje**

Karakterizacija domaćih sorti vinove loze pomo-  
ću molekularnih markera (AFLP, RAPD, SSR)  
pranje promjene frekvencije alela molekular-  
nim markerima (SSR, AFLP) u populaciji kuku-  
ruza izloženoj rekurentnoj selekciji.

Determinacija alela koji kontroliraju perzistentnost  
kod crvene djeteline pomoću molekularnih mar-  
kera (RAPD, SSR).

Proučavanje genetske raznolikosti engleskog ljlja  
molekularnim markerima (RAPD).

**Zavod za mljekarstvo**

Identifikacija autohtone mezofilne kulture *Lacto-  
coccus* sojeva pomoću RAPD metode.

**ZAVOD ZA SJEMENARSTVO POLJOPRIVREDNOG INSTITUTA,  
Osijek**

Ispitivanje genetske čistoće i postupci genetskog i pri-  
rodnog oplemenjivanja kultivara lucerne, pšenice, so-  
je, šećerne repe, kukuruza.

**BILJEŠKA**

\* Podaci su dobiveni na temelju izjava voditelja i suradnika spomenutih institucija i na temelju projekata koje financira Ministarstvo znanosti i tehnologije Republike Hrvatske. Stoga su možda neujednačeni i nepotpuni no ipak korisniji nego da ih uopće nema. Urednici zahvaljuju dr. Vladimиру Deliću i dr. Sibili Jelaski, dr. Maji Bilić-Nežić iz Laboratorija za molekularnu biologiju Plive, dr. Slobodanu Vukićeviću, dr. Mirku Lojkicu, dr. Ani Stavljević Rukavina, dr. Jadranki Sertić, mr. Božidar Krajini, mr. Zlatku Šatoviću, te suradnicima Zavoda za sudsku medicinu, mr. Goranki Tanacković i drugim suradnicima Instituta Rudjer Bošković i Odsjeka za biološko-toksikološka vještacanja MUP-a RH. Potpuniji popis projekata genske tehnologije koje financira Ministarstvo znanosti i tehnologije s područja genske tehnologije i ljudske reprodukcije vidi na stranici:

<http://www.mzt.hr/mzt/hrv/znanost/projekti>



Republika Hrvatska  
Ministarstvo zdravstva

# PRIJEDLOG ZAKONA O OPLODNJI UŽ MEDICINSKU POMOĆ

Zagreb, veljača 1996.



## **Članak 1.**

Ovim zakonom uređuju se postupci oplodnje uz medicinsku pomoć, prepostavke za ostvarivanje prava na medicinsku pomoć, te obveze i ovlasti zdravstvenih djelatnika u pružanju medicinske pomoći.

## **Članak 2.**

Medicinska pomoć pruža se radi dobrobiti žene i muškarca koji zajednički i odgovorno planiraju obitelj, a provodi se sukladno zahtjevima medicinske znanosti i iskustva, naročito vodeći računa o zaštiti zdravlja i dobrobiti potomstva.

## **Članak 3.**

Postupci oplodnje uz medicinsku pomoć provode se radi postizanja trudnoće i u njima nisu dopuštena istraživanja i zahvati u druge svrhe.

## **Članak 4.**

(1) Oplodnjom uz medicinsku pomoć u smislu ovog zakona smatraju se postupci kojima se omogućuje neposredno spajanje ili se skraćuje put do neposrednog spajanja ženske i muške spolne stanice radi postizanja trudnoće na način drugičiji od snošaja.

(2) Postupcima iz stavka 1. ovoga članka omogućuje se

1. unutartjelesna oplodnja:

- unošenjem sjemena u spolne organe žene
- unošenjem jajnih stanica sa sjemenom u spolne organe žene

2. izvantjelesna oplodnja

- spajanjem jajnih stanica i sjemenskih stanica izvan tijela žene;
- unošenjem oplođenih jajnih stanica i sjemenskih stanica

3. pohranjivanje neoplodenih i oplođenih jajnih stanica i sjemenskih stanica

### **Članak 5.**

(1) Postupcima iz članka 4. ovoga zakona pruža se medicinska pomoć bračnim drugovima.

Alternativa za stavak 1. ovoga članka:

(1) Postupcima iz članka 4. ovoga zakona pruža se medicinska pomoć bračnim i izvanbračnim drugovima koji su zasnovali životnu zajednicu sukladno odredbama posebnog zakona.

(2) Medicinska pomoć pruža se ženi ili muškarcu koji su s obzirom na životnu dob i opće zdravstveno stanje sposobni za roditeljsku skrb o djetetu, ali zbog neplodnosti ne mogu postići trudnoću u bračnoj (alternativa: ili izvanbračnoj) zajednici, a pokušaji liječenja bili su bezuspješni ili bezizgledni.

### **Članak 6.**

(1) U postupcima iz članka 4. stavka 2. ovoga zakona mogu se koristiti samo jajne stanica i sjeme bračnih (alternativa: ili izvanbračnih) drugova kojima se pruža medicinska pomoć.

(2) U postupcima u kojima se omogućuje unutartjelesna oplodnja unošenjem sjemena u spolne organe žene iznimno se može koristiti sjeme drugog muškarca (darovano sjeme), ako bračni (alternativa: ili izvanbračni) drug nije sposoban za oplodnju ili ako postoji opasnost prenošenja teških genetskih bolesti, a zbog kojih nije umanjena sposobnost muškarca za roditeljsku skrb o djetetu.

### **Članak 7.**

(1) Postupke kojima se omogućuje oplodnja smije provoditi doktor medicine specijalist ginekologije i opstetricije.

(2) Postupci iz članka 4. ovoga zakona smiju se provoditi samo u za to ovlaštenoj bolnici.

### **Članak 8.**

(1) Na zahtjev ovlaštenog predstavnika bolnice ministar zdravstva odobrit će bolnici primjenu postupaka iz članka 4. ovoga zakona ako utvrdi da u toj ustanovi postoje odgovarajući stručnjaci, prostor i oprema za pružanje medicinske pomoći, sukladno zahtjevima medicinske zna-

nosti i iskustva, te da može osigurati psihološko i pravno savjetovanje kada je to propisano ovim zakonom.

(2) Odobrenje iz stavka 1. ovog članka ministar zdravstva će ukinuti ako utvrdi da bolnica više ne ispunjava propisane uvjete za pružanje medicinske pomoći ili ne postiže učinke kakvi se u jednogodišnjem razdoblju u pravilu ostvaruju u drugim bolnicama ili ako se ne pridržava odredbi ovoga zakona.

### **Članak 9.**

(1) Doktor medicine je prije provedbe postupka oplodnje uz medicinsku pomoć dužan bračnim (alternativa: ili izvanbračnim) drugovima objasniti pojedinosti postupka u kojem sudjeluju, izglede na uspjeh te moguće posljedice i opasnosti postupka za ženu i dijete.

(2) Na zahtjev doktora medicine ili bračnih (alternativa: izvanbračnih) drugova etički odbor bolnice dužan je razmotriti okolnosti slučaja i pitanja koje zahtjev sadrži, a bolnica je dužna mišljenje etičkog odbora predočiti bračnim (alternativa: ili izvanbračnim) drugovima.

### **Članak 10.**

(1) Doktor medicine će bračnim (alternativa: ili izvanbračnim) drugovima preporučiti da o svom zahtjevu za medicinsku pomoć zatraže stručno mišljenje u psihološkom ili psihoterapijskom savjetovalištu.

(2) Za bračne (alternativa: ili izvanbračne) drugove koji pristaju na oplodnju s darovanim sjemenom sukladno članku 6. stavak 2. ovoga zakona psihološko ili psihoterapijsko savjetovanje je obavezno.

(3) Bračnim (alternativa: ili izvanbračnim) drugovima koji pristaju na oplodnju s darovanim sjemenom bolnica je dužna osigurati pravno savjetovanje. S pravnim učincima pristanka na oplodnju uz medicinsku pomoć po ovom zakonu i s obiteljskopravnim posljedicama oplodnje s darovanim sjemenom bračne (alternativa: ili izvanbračne) drugove upoznat će član etičkog odbora bolnice koji je diplomirani pravnik.

### **Članak 11.**

(1) Postupak oplodnje uz medicinsku pomoć može se provesti ako su bračni (alternativa: ili izvanbračni) drugovi dali pristanak na određeni postupak iz članka 4. ovoga zakona.

(2) Obrazac izjave o pristanku propisat će ministar zdravstva.

(3) Žena ili muž (alternativa: odnosno ženin izvanbračni drug) mogu povući pristanak i odustati od postupka oplodnje uz medicinsku pomoć sve dok sjeme, neoplodena ili oplođena jajna stanica nisu uneseni u tijelo žene.

(4) Izjavu o povlačenju pristanka bolnica je dužna zabilježiti i na zahtjev žene ili muža (alternativa: ili ženinog izvanbračnog druga) o tome izdati pismenu potvrdu.

Alternativa: stavak 3. i 4. ovoga članka brisati.

### **Članak 12.**

(1) Postupak oplodnje darovanim sjemenom sukladno članku 6. stavak 2. ovoga zakona može provoditi samo ovlaštena bolnica koju ministar zdravstva posebno ovlasti da odabire ili pohranjuje darovano sjeme.

(2) Ako u Republici Hrvatskoj ministar zdravstva ovlasti više bolnica za provedbu postupka iz članka 6. stavka 2. ovoga zakona, dodatno će odrediti koja će od ovlaštenih bolnica voditi jedinstveni upisnik o darovateljima sjemena (članak 15. ovoga zakona).

(3) Darovatelj može ustupiti sjeme samo jednoj od bolnica ovlaštenih za postupak oplodnje darovanim sjemennom.

### **Članak 13.**

(1) Bolnica iz članka 12. ovoga zakona dužna je prije odabira i pohranjivanja sjemena podvrći darovatelja i njegovo sjeme svim potrebnim pregledima i laboratorijskim pretragama.

(2) Darovano sjeme smije se primijeniti samo nakon što je sukladno zahtjevima medicinske znanosti i iskustva utvrđeno da je sjeme pogodno za oplodnju te da njegova primjena ne može izazvati štetne posljedice za zdravlje žene ili očekivanog djeteta.

### **Članak 14.**

(1) Postupak oplodnje darovanim sjemenom može se provesti ako je darovatelj sjemena dao pisani pristanak na postupak propisan u članku 6. stavak 2. ovoga zakona.

(2) Obrazac izjave o pristanku propisat će ministar zdravstva.

(3) Bolnica iz članka 12. ovoga zakona dužna je darovatelju sjemena objasniti postupak u kojem sudjeluje i upoznati ga s odredbama članaka 12. do 18. ovoga zakona.

(4) Darovatelj sjemena može povući pristanak u svako doba, nakon čega primjena darovanog sjemena nije više dopuštena. Izjavu o povlačenju pristanka bolnica je dužna zabilježiti i na zahtjev darovatelju sjemena o tome izdati pismenu potvrdu.

### **Članak 15.**

(1) Bolnica iz članka 12. ovoga zakona dužna je voditi upisnik o darovateljima i primjeni darovanog sjemena te isti trajno čuvati.

(2) Upisnik iz stavka 1. ovoga članka mora sadržavati:

- osobne podatke o darovatelju i njegovim roditeljima
- datum (nadnevak) darovanja, pohranjivanja i uporabe darovanog sjemena
- nalaze provedenih pregleda i laboratorijskih pretraga,
- osobne podatke o ženi u koje je postignuta trudnoća i o rođenju djeteta začetog darovanim sjemom,

(3) Podaci o osobama kojima se pruža medicinska pomoć i o darovatelju sjemena službena su tajna za sve sudionike u postupku. Uvid u upisnik dopušten je samo u slučajevima propisanim ovim zakonom.

### **Članak 16.**

(1) Darovano sjeme za oplodnju u postupku propisanom u članku 6. stavku 2. ovoga zakona mora potjecati samo od jednog muškarca.

(2) Uporaba sjemena jednog darovatelja nije više dopuštena kad se utvrdi da je u tri slučaja oplodnje postignuta trudnoća.

### **Članak 17.**

(1) Dijete rođeno nakon oplodnje darovanim sjemom ima pravo na obavijesti o darovatelju sjemena i na uvid u upisnik propisan u članku 15. ovoga zakona.

(2) Bolnica iz članka 12. ovoga zakona dužna je na njegov zahtjev upoznati dijete koje je navršilo osamnaest godina života s odredbama članaka 12. do 18. ovoga zakona i omogućiti mu uvid u upisnik.

(3) Uvid u upisnik bolnica će omogućiti zakonskom zastupniku djeteta ako to radi dobrobiti djeteta odobri sud u izvanparničnom postupku zbog izuzetnog i medicinski opravdanog razloga.

### **Članak 18.**

(1) Ustupanje sjemena za oplodnju uz medicinsku pomoć ne smije biti predmetom naplatnog posla.

(2) Darovatelj sjemena ima pravo na naknadu troškova izazvanih dolaskom u ovlaštenu bolnicu i boravkom u njoj radi pregleda, laboratorijskih pretraga i uzimanja sjemena.

### **Članak 19.**

(1) Sjeme bračnog (alternativa: izvanbračnog) druga, odnosno darovano sjeme te neoplodene i oplođene jajne stanice smiju se koristiti isključivo za postizanje trudnoće. Ispitivanje sjemena i jajnih stanica te postupanje s njima dopušteno je sukladno zahtjevima medicinske znanosti i iskustva također samo za potrebe postizanja trudnoće.

(2) Zahvati u jezgru sjemenske i jajne stanice nisu dopušteni.

(3) Nije dopuštena oplodnja jajne stanice sa sjemenskom stanicom koja je posebno odabrana radi određivanja spola djeteta, osim ako je svrha tog odabira da dijete ne naslijedi neku tešku bolest čije je prenošenje povezano sa spolom.

### **Članak 20.**

U postupku izvantjelesne oplodnje smije se oploditi samo toliko jajnih stanica koliko je prema stanju medicinske znanosti i iskustva potrebno da se unutar jednog ciklusa ostvari oplodnja uz medicinsku pomoć. U tijelo žene dopušteno je unijeti do tri oplođene jajne stanice.

### **Članak 21.**

(1) Pohranjivanje sjemenskih te neoplodenih i oplođenih jajnih stanica dopušteno je za postupke oplodnje u kojima su ispunjene prepostavke iz članka 6. ovoga zakona.

(2) Pohranjene sjemenske i jajne stanice čuvaju se primjereno zahtjevima medicinske znanosti i tehnologije i ne mogu se predati na raspolaganje osobama od kojih potječu ni drugim osobama.

(3) Oplođene jajne stanice smiju se čuvati do tri godine.

(4) Pohranjeno sjeme i oplođene jajne stanice ne smiju se uporabiti za oplodnju žene poslije smrti muža (alternativa: ili ženinog izvanbračnog druga.)

## Članak 22.

**Prijedlog zakona o oplodnji  
uz medicinsku pomoć**

(1) Nije dopušteno objavom oglasa ili na drugi način posredovati u prikupljanju, pohranjivanju ili korištenju neoplođenih ili oplođenih jajnih stanica i sjemena za oplodnju uz medicinsku pomoć.

(2) Ovlaštene bolnice (iz članka 8. i 12. ovoga zakona) mogu provoditi pojedine postupke oplodnje i pružati medicinsku pomoć samo osobama određenim u članku 5. ovoga zakona ako su ispunjene pretpostavke određene u člancima 6., 10., 11. i 14. ovoga zakona.

## Članak 23.

(1) Doktor medicine i drugi zdravstveni djelatnici nisu dužni provoditi odnosno sudjelovati u provedbi postupaka oplodnje uz medicinsku pomoć propisanih ovim zakonom.

(2) Doktor medicine i drugi zdravstveni djelatnici ne mogu snositi štetne posljedice ako provode ili odbiju provesti postupke oplodnje uz medicinsku pomoć propisane ovim zakonom odnosno ako sudjeluju ili odbiju sudjelovati u provedbi tih postupaka.

## Članak 24.

(1) Ovlaštene bolnice (iz članka 8. i 12. ovoga zakona) dužne su u poseban upisnik o postupcima oplodnje ubježiti:

- osobne podatke o ženi i mužu (alternativa: ženom izvanbračnom drugu) kojima se pruža medicinska pomoć,
- vrstu provedenog postupka oplodnje,
- oznaku upisnika u kojem su podatci o darovatelju sjemena u slučaju oplodnje s darovanim sjemenom,
- podatke o savjetovanju i pisanom pristanku na pojedini postupak medicinske pomoći (članci 9., 10., 11. i 14. ovoga zakona),
- podatke o tijeku i trajanju postupka te o bitnim okolnostima u vezi s trudnoćom, porodom, razvojem i zdravljem djeteta.

(2) Upisane podatke bolnica je dužna čuvati trajno.

## Članak 25.

(1) Ovlaštene bolnice (članak 8. i 12. ovoga zakona) dužne su ministra zdravstva izvještavati o broju i vrsti provedenih postupaka oplodnje uz medicinsku pomoć i o nji-

hovoj uspješnosti, te o pohranjivanju sjemenskih stanica i neoplodenih odnosno oplođenih jajnih stanica.

(2) Izvješće se odnosi na proteklu kalendarsku godinu, a ako to zatraži ministar zdravstva, i ranije.

(3) Sadržaj i oblik te obrazac izvješća propisat će ministar zdravlja.

### **Članak 26.**

Novčanom kaznom u iznosu od 4.000 do 20.000 kn kaznit će se za prekršaj bolnica:

1. koja provede postupak oplodnje a da za to nije ovlaštena (članak 8. stavak 2., članak 12. stavak 1. ovoga zakona),

2. koja provede oplodnju bez pristanka bračnih (izvanbračnih) drugova (članak 11. stavak 1.) ili darovatelja (članak 14. stavak 1. ovoga zakona),

3. koja ne osigura trajnost podataka o darovatelju sjemena, o oplođenoj ženi i njezinom mužu (izvanbračnom drugu) (članak 15. stavak 3. ovoga zakona).

### **Članak 27.**

Novčanom kaznom u iznosu od 1.000 do 10.000 kn kaznit će se za prekršaj bolnica:

1. koja ne vodi propisane upisnike ili ih ne vodi na način propisan ovim zakonom (članci 15. i 24. ovoga zakona),

2. koja ne podnese izvješće ministru zdravstva o broju i vrsti provedenih postupaka oplodnje uz medicinsku pomoć na način i u roku kako je propisano ovim zakonom (članak 25. ovoga zakona).

### **Članak 28.**

Novčanom kaznom u iznosu od 800 do 8.000 kn kaznit će se za prekršaj bolnica koja provede oplodnju uz medicinsku pomoć protivno odredbama ovoga zakona, a osobito:

1. koja provede oplodnju bez prethodnog psihološkog, psihoterapijskog, ili pravnog savjetovališta bračnih (izvanbračnih) drugova u slučajevima kada je to ovim zakonom propisano (članak 10. ovoga zakona),

2. koja provede oplodnju sjemenom koje prije odabira i pohranjivanja nije podvrgnuto svim potrebnim pregledima i laboratorijskim pretragama, odnosno čiji darovatelj nije podvrnut odgovarajućim pregledima i laboratorijskim pretragama (članak 13. ovoga zakona).

3. koja provede oplodnju sjemenom darovatelja kojemu prethodno nije objašnjen postupak u kojem sudjeluje i koji nije upoznat s odredbama ovoga zakona (članak 13. ovoga zakona),

4. koja ne zabilježi izjavu o povlačenju pristanka darovatelja sjemena te mu o tome ne izda pismenu potvrdu (članak 14. stavak 3. ovoga zakona),

5. koja ne provede oplodnju darovanim sjemenom protivno odredbama članka 16. ovoga zakona.

### **Članak 29.**

Novčanom kaznom u iznosu od 800 do 8.000 kn kaznit će se za prekršaj doktor medicine koji provede oplodnju uz medicinsku pomoć:

1. kada je nedopuštena (suprotna odredbama 3. i 5. ovoga zakona),

2. suprotno odredbama članka 7. ovoga zakona,

3. prethodno ne objasni postupak i ne pruži savjet bračnim (izvanbračnim) drugovima sukladno odredbama članka 9. i članka 10. stavak 1. ovoga zakona,

4. bez pristanka bračnih (izvanbračnih) drugova (članak 11. stavak 1. ovoga zakona) ili darovatelja (članak 14. stavak 1. ovog zakona).

### **Članak 30.**

(1) Novčanom kaznom u iznosu od 400 do 4.000 kn kaznit će se za prekršaj liječnik koji provede oplodnju uz medicinsku pomoć suprotno odredbi članka 13. ovoga zakona

(2) Novčanom kaznom u iznosu od 800 do 8.000 kn kaznit će se za prekršaj doktor medicine koji provede oplodnju uz medicinsku pomoć suprotno odredbi članka 16. ovoga zakona.

(3) Novčanom kaznom u iznosu od 400 do 4.000 kn kaznit će se za prekršaj doktor medicine:

1. koji propusti u poseban upisnik ubilježiti podatke iz članka 24. ovoga zakona

2. koji povrijedi tajnost podataka iz stavka 4. točka 1. ovoga članka.

### **Članak 31.**

Novčanom kaznom u iznosu od 400 do 4.000 kn kaznit će se za prekršaj iz članka 29. i 30. ovoga zakona odgovorna osoba u bolnici.

### **Članak 32.**

Novčanom kaznom u iznosu od 700 do 7.000 kn kaznit će se za prekršaj zdravstveni djelatnik koji u okviru svoje djelatnosti za bolnicu:

1. propusti provesti potrebna ispitivanja sukladno odredbi članka 13. ovoga zakona
2. preuzme sjeme trećega iako zna da je on svoje sjeme već stavio na raspolaganje nekoj drugoj zdravstvenoj ustanovi (članak 12. stavak 3.),
3. ne vodi ili vodi nepotpuno upisnike iz članka 15. stavak 2. i članka 24. stavak 1. ovoga zakona ili ih ne čuva (članak 24. stavak 3.).

### **Članak 33.**

Novčanom kaznom u iznosu od 400 do 4.000 kn kaznit će se za prekršaj tko:

1. stavi na raspolaganje svoje sjeme za oplodnju suprotno odredbi članka 12. stavak 3. ovoga zakona,
2. primjenjuje, ispituje ili postupa sa sjemenom ili jajnim stanicama suprotno odredbi članka 19. ovoga zakona,
3. posreduje u prikupljanju, pohranjivanju ili korištenju neoplodenih ili oplođenih jajnih stanica i sjemena za oplodnju uz medicinsku pomoć (članak 22. stavak 1. ovoga zakona).

### **Članak 34.**

Ministar zdravstva donijet će u roku šest mjeseci od dana stupanja na snagu ovoga zakona provedbene propise o:

- obrascu izjave o pristanku na pojedini postupak oplodnje uz medicinsku pomoć (članci 11. stavak 2. i 14. stavak 2. ovog zakona),
- sadržaju i obliku te obrascu izvješća o provedenim postupcima medicinske pomoći (članak 25. stavak 3. ovoga zakona).

### **Članak 35.**

Danom stupanja na snagu ovoga zakona prestaju vrijediti članci 29. do 34. Zakona o zdravstvenim mjerama za ostvarivanje prava na slobodno odlučivanje o rađanju djece ("Narodne novine" br. 18/78.)

### **Članak 36.**

Ovaj zakon stupa na snagu osmog dana od objave u "Narodnim novinama".

---

KATOLIČKI  
NAUK O GENSKOJ  
TEHNOLOGIJI,  
PRENATALNOJ I  
PREIMPLANTACIJSKOJ  
DIJAGNOSTICI\*



- 2274 Budući da s ljudskim zametkom od samog začeća treba postupati kao s osobom, mora on u svojoj cjelovitosti, koliko je moguće, biti štićen, liječen i njegovan, kao i svako drugo ljudsko biće. Prenatalna dijagnoza moralno je dopuštena ako "poštuje ljudski život i cjelovitost ljudskog zametka i ploda i ako joj je namjera sačuvati ga ili iscjeliti... No ona se teško protivi čudoređu kada razmatra mogućnost da, već prema ishodu pretrage, izazove počačaj. Dijagnoza... se ne smije izjednačiti sa smrtnom osudom.
- 2275 Treba smatrati dopuštenima zahvate na ljudskom zametku uz uvjet da mu poštuju život i cjelovitost, da ga ne izlažu nesrazmernim pogiblima nego da im bude cilj njegovo ozdravljenje, poboljšanje zdravstvenih uvjeta, ili njegovo preživljavanje. Ne-moralno je proizvoditi ljudske zametke da ih se upotrijebi kao raspoloživ "biološki materijal". Stavoviti pokušaji zahvaćanja u kromosomsко ili genetsko nasljeđe nisu iscjeliteljski (terapeutski) nego smjeraju proizvodnji ljudskih bića odabranih (selekcioniranih) po spolu i drugim željenim svojstvima. Te se manipulacije protive osobnom dostoja-nstvu ljudskog bića, njegovoj cjelovitosti i identite-tu" jedinstvenom i neponovljivom.
- 2292 Znanstveni, medicinski i psihološki pokusi s oso-bama ili ljudskim skupinama, mogu pridonositi ozdravljenju bolesnih i napretku javnoga zdravlja.
- 2293 Obmana je proglašavati moralnu neopredijeljenost (neutralnost) znanstvenog istraživanja i njegove pri-mjene... Usmjeravajuća mjerila ne mogu se izvesti ni iz puke tehničke učinkovitosti ni iz koristi koja može proizlaziti za jedne na uštrb drugih, a niti, što je još gore, iz vladajućih ideologija. Znanost i tehnika po vlastitom unutrašnjem značenju zahti-

**Katolički nauk o genskoj  
tehnologiji, prenatalnoj i  
preimplantacijskoj  
dijagnostici**

- jevaju bezuvjetno poštivanje osnovnih mjerila čudoređa.
- 2295 Istraživanja i pokusi s ljudskim bićem ne mogu opravdati čine koji su po sebi suprotni dostoanstvu osobe i moralnom zakonu. Možebitni pristanak onih koji se tome podvrgavaju ne opravdava takovih čina. Pokus s ljudskim bićem nije moralno opravдан ako život i tjelesnu i duševnu cjelovitost onih koji se pokusu podvrgavaju izlaže opasnostima nesrazmernim ili takvima da bi se mogle izbjegći. Pokus s ljudskim bićem nije u skladu s dostoanstvom osobe osobito ako se vrši bez izričita pristanka onoga nad kime se vrši ili njegovih koji na to imaju pravo.
- 2296 Presađivanje organa moralno je neprihvatljivo ako davalac ili njegovi koji na to imaju pravo nisu dali svoj izričit pristanak. Presađivanje organa u skladu je s čudoređem i može biti zaslužno ako su štete te tjelesne i duševne opasnosti kojima se davalac izlaže srazmjerne dobru za kojim se u primaocu ide. Moralno je neprihvatljivo izravno izazivati onesposobljujuće osakaćenje ili smrt ljudskoga bića, mako to bilo za odgodu smrti drugih osoba.
- 2374 Velika je bol bračnih parova koji otkriju da su neplodni...
- 2375 Treba ohrabriti istraživanja koja idu za tim da se smanji ljudska neplodnost, pod uvjetom da budu "u službi ljudske osobe, njezinih neotudivih prava, njezina pravog i cjelovitog dobra u skladu s Božjim naukom i njegovom voljom".
- 2376 Tehnike koje uzrokuju odvajanje roditelja, zahvatom strane osobe u bračni par (davanje sperme ili ženske gamete, posudba maternice), teško su nemoralne. Te tehnike (inseminacija i heterologna umjetna oplodnja) vrijedaju pravo djeteta da bude rođeno od oca i majke koje poznaje i koji su među sobom vezani ženidbom. One su izdaja "isključivog prava supružnika da postanu otac i majka samo jedno pomoću drugoga".
- 2377 Ako se te tehnike (inseminacija i homologna umjetna oplodnja) primjenjuju u krilu bračnog para, možda su manje štetne, ali ostaju moralno neprihvatljive. One odvajaju spolni čin od čina rađanja. Čin zasnivanja djetetova postojanja nije više čin kojim se dvije osobe daju jedna drugoj, već čin koji "život i identitet zametka povjerava vlasti liječnika i biologa uvodeći gospodovanje tehnike nad početkom i sudbinom ljudske osobe. Takav odnos go-

spodovanja u sebi je suprotan dostojanstvu i jednakoći koja mora biti zajednička roditeljima i djeci". "S moralnog stanovišta rađanje je lišeno svog vlastitog savršenstva kad nije željeno kao plod bračnog čina, to jest specifičnog čina sjedinjenja supružnika... Samo poštujući vezu koja postoji između značenja bračnog čina i poštivanja jedinstva ljudskog bića moguće je rađanje u skladu s dostojanstvom ljudske osobe."

\* *Katekizam katoličke crkve*, Hrvatsko izdanje (1994), Hrvatska Biskupska Konferencija, Zagreb, str. 563-583.

## **BILJEŠKA**



---

DEKLARACIJA  
U OBRANU  
KLONIRANJA I  
INTEGRITETA  
ZNANSTVENOG  
ISTRAŽIVANJA

(iz časopisa *Free Inquiry*, Tom 17, #3)



Mi, dolje potpisani, pozdravljamo najave velikog napretka u kloniranju viših životinja. Tijekom ovoga stoljeća, fizičalne, biološke i bihevioralne znanosti čovjeku su stavile na raspolaganje važne nove sposobnosti. Razmotrimo li nijihove štete i koristi, vidimo da su one pridonijele golemom poboljšanju u blagostanju čovječanstva. Kada su pak nove tehnologije postavile opravdana etička pitanja, ljudska je zajednica pokazala sposobnost da se otvoreno suoči s tim pitanjima i da potraži odgovore koji će poboljšati opću razinu blagostanja.

Kloniranje viših životinja postavlja etička pitanja. Treba pružiti primjerene upute koje će spriječiti zloupotrebe, a da pri tome koristi kloniranja postanu maksimalno doступne. Takve upute u najvećoj mjeri trebaju poštovati autonomiju i izbor svakog pojedinog ljudskog bića. Također, treba učiniti sve da se ne zaustavi sloboda i integritet znanstvenoga istraživanja.

Nitko do sada nije pokazao sposobnost da klonira ljudi. Unatoč tomu, sama mogućnost koju suvremena postignuća otvaraju prema kloniranju potaknula je brojne proteste. Brine nas širenje poziva za odgodu, prekid ili oduzimanje sredstava za istraživanje kloniranja, koji dolaze s različitih strana: od predsjednika Billa Clintona iz Sjedinjenih država, predsjednika Jacquesa Chiraca iz Francuske, negdašnjeg premijera Johna Majora iz Velike Britanije, i iz Vatikana u Rimu.

Smatramo da je razum ljudsko najsnažnije oružje u rješavanju problema s kojima se suočavamo. Međutim, razložna je rasprava postala rijetka roba u trenutnoj poplavi napada na kloniranje. Kritičari su očarani paralelama s mitom o Ikaru i Frankensteinom Mary Shelley, te predviđaju grozne posljedice ako se istraživači usude i dalje inzistirati na pitanjima čije odgovore "čovjeku nije dosuđeno da zna". Čini se da iza tih napadačkih i pogrdnih kritika leži prepostavka da ljudsko kloniranje postavlja mnogo bitni-

ja moralna pitanja od onih s kojima smo se dosada sretali u napredovanju znanosti i tehnologije.

Koja moralna pitanja postavlja ljudsko kloniranje? Neke religije uče da su ljudska bića bitno drukčija od svih drugih sisavaca – da je ljudima Bog usadio besmrtnu dušu, što im daje vrijednost koja se ne može uspoređivati s vrijednošću drugih živih bića. One smatraju da je ljudska priroda jedinstvena i sveta i stoga se bijesomučno odupiru znanstvenome napretku koji bi riskirao da promijeni tu “prirodu”.

Premda su takve ideje duboko ukorijenjene u dogmi, mi postavljamo pitanje, trebamo li tu dogmu koristiti u odluci o tome smiju li ljudska bića imati koristi od nove biotehnologije. Što se znanosti tiče, *Homo sapiens* je član životinjskog carstva. Ljudske se sposobnosti od sposobnosti viših životinja razlikuju u stupnju a ne suštinski. Bogati repertoar ljudskih misli, osjećaja, aspiracije i nuda nastaje iz elektrokemijskih moždanih procesa, a ne iz besmrtnе duše koju nikakav instrument ne može otkriti.

Pitanje koje se neposredno postavlja u postojećoj raspravi o kloniranju jest stoga: imaju li zagovornici nadnaravnih i duhovnih idejnih shema, stvarne i smislene kvalifikacije da nešto pridonesu toj raspravi? Naravno da svatko ima pravo da ga se čuje. Ali vjerujemo da postoji stvarna opasnost da istraživanja s golemlim potencijalom i korišću budu odložena i zabranjena samo zbog toga što se sukobljavaju s nečijim religioznim uvjerenjima. Važno je istaknuti da su slične religiozne primjedbe nekoć postavljene na račun autopsije, anestezije, umjetne oplodnje i cijele genetske revolucije našega doba. Unatoč tomu iz takvih je postupaka proizašla golema korist. Stav da je ljudska priroda ukorijenjena u ljudskoj mitskoj prošlosti, prilikom moralnog odlučivanja o kloniranju ne bi trebala biti naša primarna briga.

Mi ne vidimo imanentne etičke dileme koje proizlaze iz kloniranja viših životinja. Isto nam se tako ne čini da će budući razvoj u kloniranju ljudskih tkiva ili čak u kloniranju ljudskih bića stvoriti uvjete i probleme koji bi nadilazili sposobnost ljudskog razuma da ih riješi. Moralna pitanja koja postavlja kloniranje nisu niti veća niti temeljnija od pitanja s kojima su se ljudi već susreli u tehnologijama kao što su nuklearna energija, rekombinantna DNA ili kompjutorsko šifriranje. Ta su samo nova pitanja.

Povijesno gledano, ludistička opcija, koja se trudi povijesni sat vratiti unatrag, i ograničiti ili zabraniti primjenu već postojećih tehnologija, nikada nije dokazala svoj realizam ili produktivnost. Potencijalne su koristi kloniranja tako goleme da bi bila tragedija kada bi prastare teološke

skrupule dovele do njegova ludističkog odbacivanja. Stoga se zalažemo za nastavak istraživanja i za odgovorni razvoj tehnologija za kloniranje, za širu predanost ljudskim ciljevima kako bi se spriječilo da tradicionalistički i mračnjački stavovi bezrazložno zaustave korisna znanstvena istraživanja.

## Potpisnici

- Pieter Admiraal**, liječnik, Nizozemska
- Ruben Ardila**, psiholog, Kolumbijsko Nacionalno sveučilište, Kolumbija
- Sir Isaiah Berlin**, umirovljeni profesor filozofije, Sveučilište u Oxfordu, Velika Britanija
- Sir Hermann Bondi**, član Kraljevskog društva, Churchill College, Sveučilište u Cambridgeu, Velika Britanija
- Vern Bullough**, profesor medicine, Kalifornijsko državno sveučilište, Northridge, Sjedinjene Države Amerike
- Mario Bunge**, profesor filozofije znanosti, Sveučilište McGill, Kanada
- Bernard Crick**, umirovljeni profesor politologije, Birkbeck College, Sveučilište u London, Velika Britanija
- Francis Crick**, dobitnik Nobelove nagrade za fiziologiju, Salk Institut, Sjedinjene Države Amerike
- Richard Dawkins**, Charles Simonyi profesor za javno razumijevanje znanosti, Sveučilište u Oxfordu, Velika Britanija
- José Delgado**, ravnatelj Centra za neurobiološke studije, Španjolska
- Paul Edwards**, profesor filozofije, New School for Social Research, Sjedinjene Države Amerike
- Antony Flew**, umirovljeni profesor filozofije, Sveučilište Reading, Velika Britanija
- Johan Galtung**, profesor sociologije, Sveučilište u Oslu, Norveška
- Adolf Grünbaum**, profesor filozofije, Sveučilište u Pittsburghu, Sjedinjene Države Amerike
- Herbert Hauptman**, Nobelovac, profesor biofizikalnih znanosti, Državno sveučilište New York, Buffalo, Sjedinjene Države Amerike
- Alberto Hidalgo Tuñón**, predsjednik Asturijskog filozofskog društva, Španjolska
- Sergei Kapitza**, predsjednik Moskovskog instituta za fiziku i tehnologiju, Rusija
- Paul Kurtz**, umirovljeni profesor filozofije, Državno sveučilište New York, Buffalo, Sjedinjene Države Amerike

**Deklaracija u obranu  
kloniranja i integriteta  
znanstvenog istraživanja**

- Gerald A. Larue**, umirovljeni profesor arheologije i biblijskih studija, Sveučilište Južne Kalifornije, Los Angeles, Sjedinjene Države
- Thelma Z. Levine**, profesor filozofije, Sveučilište George Mason, Sjedinjene Države Amerike
- José Leite Lopes**, ravnatelj Brazilskog centra za fizikalna istraživanja, Brazil
- Taslina Nasrin**, spisateljica, liječnica, socijalni kritičar, Bangladeš
- Indumati Parikh**, reformist i aktivist, Indija
- Jean-Claude Pecker**, umirovljeni profesor astrofizike, Collège de France, Francuska akademija znanosti, Francuska
- W. V. Quine**, umirovljeni profesor filozofije, Sveučilište Harvard, Sjedinjene Države Amerike
- J. J. C. Smart**, profesor filozofije, Sveučilište u Adelaide, Australija
- V. M. Tarkunde**, reformist i aktivist, Indija
- Richard Taylor**, umirovljeni profesor filozofije, Sveučilište u Rochesteru, Sjedinjene Države Amerike
- Simone Veil**, bivši predsjednik Europskoga Parlamenta, Francuska
- Kurt Vonnegut**, romanopisac, Sjedinjene Države Amerike
- Edward O. Wilson**, umirovljeni profesor sociobiologije, Sveučilište Harvard, Sjedinjene Države Amerike

---

BILJEŠKE  
○  
AUTORIMA



---

**Dr. sc. Elvio Baccarini**, filozof etike u Centru za povijesna istraživanja u Rovinju.

**Prof. dr. sc. Vladimir Delić**, biolog, profesor i znanstveni savjetnik Zavoda za molekularnu biologiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

**Mr. sc. Koraljka Gall-Trošelj**, liječnik genetičar, suradnik na projektu genetike raka, Zavod za molekularnu medicinu, Institut "Rudjer Bošković" u Zagrebu.

**Dr. sc. Mira Grdiša**, kemičar, znanstveni suradnik, istraživač na projektu diferencijacije stanica, Zavod za molekularnu medicinu, Institut "Rudjer Bošković" u Zagrebu.

**Dipl. inž. Koraljka Husnjak**, biolog, suradnik na projektu onkogenih virusa, Zavod za molekularnu medicinu, Instituta "Rudjer Bošković" u Zagrebu.

**Mr. sc. Tomislav Janović**, filozof, suradnik na projektu "Društveno vrednovanje znanosti i tehnologije" Instituta društvenih znanosti Ivo Pilar, suradnik u Ministarstvu znanosti i tehnologije Republike Hrvatske.

**Akademik Sibila Jelaska**, biolog, profesor i znanstveni savjetnik Zavoda za molekularnu biologiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

**Prof. dr. sc. Marijan Jošt**, genetičar i oplemenjivač bilja, Visoko gospodarsko učilište u Križevcima. Voditelj Selekcijske stanice i glavni istraživač na projektu: "Oplemenjivanje visokokvalitetne pšenice za održivu poljoprivredu."

**Mr. sc. Marijeta Kralj**, biolog, suradnik na projektu genske terapije, Zavod za molekularnu medicinu, Institut "Rudjer Bošković" u Zagrebu.

**Akademik Željko Kućan**, kemičar, redovni profesor biokemije, Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu.

**Dr. sc. Sanja Kupešić**, liječnik, voditelj Odsjeka za humanu reprodukciju, neplodnost i menopauzu Klinike za ginekologiju i porodništvo, OB "Sveti Duh" u Zagrebu.

**Prof. dr. sc. Asim Kurjak**, liječnik, predstojnik Klinike za ginekologiju i porodništvo, OB "Sveti Duh" u Zagrebu, predsjednik Svjetske udruge za perinatalnu medicinu.

**Prof. dr. sc. Krešimir Pavelić**, liječnik, dopisni član HAZU i redovni član HAMZA Hrvatske akademije medicinskih znanosti, znanstveni savjetnik, Predstojnik Zavoda za molekularnu medicinu, Instituta "Rudjer Bošković" u Zagrebu.

**Mr. sc. Davor Pećnjak**, filozof, suradnik na projektu "Društveno vrednovanje znanosti i tehnologije" Instituta društvenih znanosti Ivo Pilar, predavač na katedri za filozofiju Filozofskog fakulteta u Zadru.

**Dr. sc. Darko Polšek**, sociolog, Pravni fakultet u Zagrebu, voditelj istraživačke teme "Društveno vrednovanje znanosti i tehnologije" na Institutu društvenih znanosti Ivo Pilar u Zagrebu.

**Prof. dr. Ivan Rogić**, sociolog, znanstveni savjetnik i voditelj programa "Socijalna struktura i socijalna integracija" na Institutu društvenih znanosti Ivo Pilar u Zagrebu".

**Prof. dr. Davor Solter**, liječnik, od 1991. ravnatelj Instituta za razvojnu biologiju Max-Planck instituta za imunobiologiju u Freiburgu, Njemačka. Istraživačku karijeru uglavnom je proveo na Institutu Wistar u Philadelphia, gdje je početkom osamdesetih godina pronašao metodu presađivanja jezgre u jajašca sisavaca.

**Dipl. inž. Feodora Stipoljev**, inžinjer biologije Klinike za ginekologiju i porodništvo, OB "Sveti Duh" u Zagrebu.

**Mr. sc. Zlatko Šatović**, agronom, asistent na Zavodu za sjemenarstvo, Agronomskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

**Mr. sc. Goranka Tanacković**, biolog, suradnik na projektu monogenskih bolesti, Zavod za molekularnu medicinu, Instituta "Rudjer Bošković" u Zagrebu.

**Prof. dr. Zoran Zgaga**, biolog, viši znanstveni suradnik Zavoda za biokemijsko inžinjerstvo (Laboratorijska za biologiju i genetiku mikroorganizama) Prehrambeno tehnoškog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

---



## SUMMARY



## The Social Evaluation of Genetic Technology

---

The book is composed of articles written by a number of geneticists, medical doctors, agricultural scientists, sociologists, and philosophers. Most of the contributors took part in the conference on "Public evaluation of genetic technology" at the *Institute of Social Sciences Ivo Pilar* in Zagreb, on January 13, 1999.

In the wake of a public outcry against genetic technology and genetically modified organisms, at home and abroad, contributors to this volume felt they had a task to promote a scientific approach and an assessment of the results and merits of GT. One of their motives was to promote public understanding of GT by describing techniques that have become a part of world's scientific legacy and which have served public purposes for more than twenty years. Several authors underlined the scope of the present use of GT in medical diagnostics, therapy, and in the production of very useful and common pharmaceutical products. Contributors to the first part of the book, "What is genetic technology?", and to the fourth part, "Genetic disorders", take up these issues and motive as their major subject matter.

For the majority of contributors, another motive was to convince the public at home, that countries which are not sensitive to technological advances and scientific development, and which do not maintain the educational pace of a wider public, will fall further away from the technologically, socially and educationally advanced nations. An assumption of the majority of contributors was that the vast scope of public criticism of GT comes from persons or groups who have not taken the time and pains to understand the scientific basics of genetics or the procedures and technologies that are at disposal. This may become a major point of scientific and public concern in the future for several reasons. First, a popular approach might affect and ultimately prevent further scientific research necessary for a proper ethical evaluation of the real issues

involved. This was a particular topic for the contributors in the third part of the volume, "Cloning", and also in the fifth part, "Social and ethical problems". Second, more generally, this popular approach might jeopardize keeping pace with the scientific, technological and social development of the more advanced countries in several respects: a) by legislation against useful genetically recombinant products, particularly in medicine, but also in the food industry; b) by legislation against rather standard medical procedures (like genetic assistance in reproduction) where genetic technology is involved; c) by preventing further research in general and suppression of its applications, and therefore by reducing the technological base for international competition; d) and ultimately by keeping a genetic pool (with a particular frequency of genetic disorders and mutations) intact. Such an approach shows ultimate disrespect for the revolutionary scientific achievements of the last decade, which will definitely, in a number of ways, affect our lives and lives of our children. Countries, which inadequately respond to the challenges of today, by seizing the knowledge at hand, will face greater consequences later.

The contributors to this volume have shown that there are indeed a number of ethical and social issues involved in their research. However, these problems differ drastically from the commonly posed questions by the general public, "for" or "against" GT. Some authors have shown why the formulation of ethical and social questions has to be specific. First, not to harm other human beings, who might profit (and who already do profit) from the new technologies. This is particularly acute in reproductive assistance cases (part three of the book, "Prenatal diagnostics") where human rights and choices are involved, and where the abandonment of genetic techniques would prolong or cause unnecessary suffering. Also, these kinds of diagnosis involve all sorts of classical problems in medical ethics (informed consent, public versus private medical care, etc.) Second, there are ethical and social problems, which will ultimately have to be decided broadly (such as: should we clone people?), but which involve subtle scientific ramifications (such as: what reasons can we give against embryonic stem cells research) of which public is normally not aware, and which might have radical/drastic consequences. Finally, there are ethical and social problems involved in *ex futuro* reasoning (such as: what if some societies decide to embrace the practice of genetic enhancement, and others do not; what if new eugenics becomes a standard procedure). Some social scientists

have suggested that biotechnologies are nowadays used as a substitute for social engineering, which has dramatically failed. The assertion that GT presents a culmination of human ratio was also made: now that standard technologies have done their job in making everything inorganic into a machine, GT has started to use organic matter and beings as vehicles of progress.

The final part of the book consists of *Addenda*. We have reprinted a draft of the liberal Act on prenatal assistance (1996); presented the infrastructure of genetic research in Croatia (in order to show how extensive it is, since it involves all sorts of institutions: from those that deal with genetic screenings for diagnostic purposes, institutes which are involved in recombinant gene technology and genomic research, in genetic selection in veterinary and agricultural practice, to those institutions who use GT for standard criminal investigations, and even for the recognition of war casualties). We have reprinted parts of the Catholic Catechism in order to show that the official document of the Catholic Church concerning matters of genetic assistance and genetic screening is more liberal than usually thought by the public. And finally, we have reprinted an *International Declaration on Defense of Cloning and Integrity of Scientific Research*, signed by a number of well-known scientists and philosophers in 1997.

---

Biblioteka ZBORNICI, knjiga 8.

## DRUŠTVENI ZNAČAJ GENSKE TEHNOLOGIJE

*Urednici:*

Darko Polšek  
Krešimir Pavelić

*Recenzenti:*

Krešimir Kufrin  
Zvonimir Kusić  
Jasminka Pavelić  
Slaven Letica

*Nakladnik:*

Institut društvenih znanosti Ivo Pilar

*Lektura:*

Jasenka Ružić

*Korektura:*

Josip Burušić

*Grafički i tehnički urednik & korice:*

Zlatko Rebernjak

*Kompjutorska priprema:*

TERCIJA, Zagreb

*Tisk:*

M.A.K.-GOLDEN, Zagreb

*Naklada:*

300 primjeraka