





# PREDSTAVIT ĆEMO KAKO BILOŠKA STAROST NE PRATI KRONOLOŠKU TE KAKO SE MOŽE USPORITI PRAVILNOM PREHRANOM

S prof. dr. Primorcem, liječnikom, genetičarom i forenzičarom svjetskoga glasa, razgovarali smo uoči lipanskog kongresa u Dubrovniku, posvećen najnovijim iskoracima u medicini te forenzičkoj i antropološkoj genetici

 Marina Borovac  Boris Štajduhar

Dva su nas događaja potaknula na razgovor s prof. dr. Draganom Primorcem, hrvatskim liječnikom pedijatrom, genetičarom i forenzičarom, bivšim ministrom znanosti, obrazovanja i sporta. Jedan je iza nas, a drugi tek slijedi.

Iza nas je uključenje ISABS-a kao pridružene organizacije u Američku akademiju za forenzične znanosti, u čijim redovima je 7000 vodećih forenzičara svijeta. Akademija je u svojoj povijesti samo dvaput izglasala ovakav status nekoj drugoj organizaciji. A u Dubrovniku će se od 19. do 24. lipnja održati The Tenth ISABS Conference on Forensic and Anthropologic Genetics and Mayo Clinic Lectures in Individualized Medicine, prema nekima jedan od najznačajnijih svjetskih znanstvenih događaja, koji je već izazvao golemu pozornost i zasigurno će obilježiti 2017. godinu. Posvećen je najnovijim iskoracima u medicini te forenzičkoj i antropološkoj genetici, a organiziraju ga International ISABS, vodeća američka zdravstvena institucija Mayo Clinic i Specijalna bolnica Sveta Katarina.

## PRVO PITANJE

### 1 Tko stiže u Dubrovnik?

U radu kongresa sudjelovat će više od 500 kolega iz četrdesetak država. Posebna snaga svakoga znanstvenog skupa leži u ugledu i utjecaju pozvanih predavača, a u radu našega skupa sudjelovat će 53 predavača koji dolaze s Mayo Clinic, The Technion – Israel Institute of Technology, University of Cambridge, Duke University, Harvard School of Medicine, University of New Haven, National Institutes of Health-NIH, Max Planck Institute, Thomas Jefferson University, Weizmann Institute of Science, George Washington University, Penn State University, Cleveland Clinic. Sretan sam što će više od 100 studenata sa svih kontinenta sudjelovati u radu skupa.



## 2 Posebnost je to što u radu kongresa sudjeluje i pet dobitnika Nobelove nagrade!

Sudjelovat će nobelovci Ada E. Yonath, Avram Hershko, Robert Huber, Paul Modrich i Herald zur Hausen, što skupu uistinu daje svjetsku prepoznatljivost.

## 3 Kako su oni zadužili svjetsku znanost?

Ada Yonath je uistinu posebna osoba, a povijest je obilježila kao prva žena iz Izraela i s Bliskog istoka koja je dobila Nobelovu nagradu za znanost, za kemiju. Avram Hershko dobio ju je zbog otkrića malog ali iznimno važnoga proteina ubikvitina, koji ima ulogu označavanja proteina koji se trebaju razgraditi. Herald zur Hausen otkrio je da je ljudski papiloma virus (HPV) uzročnik raka grlića materice, a Robert Huber prvi je izveo kristalizaciju intermembranskoga proteina koji je izuzetno važan za fotosintezu u bakterijama, a odredio je i njegovu strukturu. Prof. dr. Paul Modrich Nobelovu nagradu je dobio 2015. za rezultate istraživanja mehanizama popravaka oštećenja DNA-a, a zna se da nemogućnost popravljavanja oštećena DNA-a vodi u nastanak niza bolesti, kako nasljednih tako i niza drugih pod zajedničkim nazivnikom "accelerated aging diseases", a naravno posebno je zanimljiva povezanost s nastankom raka.

## 4 Ključne teme bit će molekularna medicina, forenzična i antropološka genetika?



40

Da, a poseban naglasak u području personalizirane medicine stavit će se na istraživanje novih biomarkera (biljega) važnih za razumijevanje bolesti, staničnu i gensku terapiju, farmakogenomiku, molekularnu dijagnostiku, mikrobiom.

## 5 Područje farmakogenomike je fascinantno.

Ne samo fascinantno već je zastrašujuća spoznaja do koliko posljedica može dovesti nepoznavanje farmakogenomike u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Podaci koje je iznio vodeći američki medicinski časopis JAMA uznemirili su javnost, jer navode da godišnje samo u SAD-u više od dva milijuna hospitaliziranih bolesnika, nakon uzimanja lijekova, ima ozbiljne štetne popratne pojave, a njih više od 100.000 zbog toga i umre. Propisivanje lijekova sukladno genskome profilu pojednica znatno smanjuje vjerojatnost popratnih pojava istodobno smanjujući i vjerojatnost predoziranja u odnosu na tipičnu situaciju gdje se lijek propisuje sukladno bolesnikovoj tjelesnoj težini i starosti.

## 6 U najkraćim crtama objasnite koncept farmakogenomike?

Većinu lijekova u organizmu metaboliziraju enzimi; u nekim slučajevima potpuno ili djelomice inaktiviraju lijek, a u nekim aktiviraju dotad inaktivni ili manje aktivni lijek. Genetske inačice pojedinog enzima mogu različito djelovati na metabolizam pojedinog lijeka ili skupine lijekova pa poznavanje koja inačica djeluje u pacijentu može izravno utjecati na odluku o izboru i dozi lijeka. Ona može biti uvjetovana i korištenjem drugih lijekova, a cilj je uvijek jedan: izbjeći interakciju lijekova koja dovodi do štetnih popratnih pojava. Nedvojbeno je da propisivanje lijekova sukladno genskome profilu pojednica znatno smanjuje vjerojatnost popratnih pojava istodobno smanjujući i vjerojatnost predoziranja u odnosu na lijek propisan prema bolesnikovoj tjelesnoj težini i starosti. Ukratko, farmakogenetika pomaže u izboru najboljega mogućeg lijeka i doze, istodobno umanjujući rizik popratnih pojava, predoziranja i nepovoljnih posljedica interakcije lijekova. Uskoro će farmakogenetika postati dio standardne farmakoterapije.



## 7 Nedavno ste na tu temu s kolegama iz Njemačke objavili i jednu od prvih knjiga na tržištu EU-a koja precizno određuje ponašanje kliničara nakon što dobije nalaze molekularne analize, koji analiziraju ciljane mutacije važne za metabolizam lijeka?

Knjigu, *Farmakogenetika u kliničkoj praksi: Iskustvo sa 16 lijekova korištenih u kliničkoj praksi* napisali smo prof. dr. Wolfgang Höppner i ja i to na hrvatskom, njemačkom i engleskom. Sažima interdisciplinarno znanje vezano uz utjecaj varijabilnosti genoma na aktivnost enzima koji participiraju u metabolizmu lijekova. Rezultat je suradnje naših i njemačkih znanstvenika i kliničara iz Specijalne bolnice Sv. Katarina, Laboratorija Genos i BioGlobe laboratorija iz Hamburga, koji zajedničko uskoro uvode farmakogenetičko testiranje za 16 u kliničkoj praksi često korištenih lijekova. Opisujemo gene odgovorne za metabolizam svakoga lijeka, tipične polimorfizme u tim genima, te preporuku za prilagodavanje terapije genotipu svakoga pacijenta. Posebno važno je to što smo postupak za prilagodavanje terapije temeljili na preporukama *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortiumsa*.

## 8 Grupa međunarodnih znanstvenika, među kojima ste i Vi, u vodećem znanstvenom časopisu Nature objavila je nedavno senzacionalne rezultate koje je odmah prenio i New York Times.

Povijest anatomske modernoga čovjeka jedna je od najvećih zagonetki antropoloških znanosti i dosad su znanstvenici, uglavnom istražujući fosilne ostatke i arheološka nalazišta, pokušavali objasniti genezu naše vrste. Pret hodna su istraživanja sugerirala postojanje dvije migracije anatomske modernoga čovjeka iz Afrike, takozvani „model iz Afrike“ – Out of Africa (OoA), i to prvu prije 120 tisuća godina (xOoA) i drugu prije 75 tisuća godina (OoA). Da je migracija od prije 120 tisuća godina činjenica potvrdili smo i analizom genskoga materijala stanovnika današnje populacije Papue (Nova Gvineja), koji sadrži oko dva posto genetičkog materijala koji potječe iz razdoblja prvoga širenja populacije anatomske modernoga čovjeka izvan Afrike. A sljedeća migracija anatomske modernoga čovjeka



od prije 75 tisuća godina najvjerojatnije je pokrenuta iz istočne Afrike prema euroazijskome kontinentu, gdje se anatomske moderne čovjek povremeno „miješao“ s neandertalskom populacijom, da bi u daljim migracijama k istoku dolazilo do kontakta i s drugim starosjedilačkim populacijama. Naši rezultati objavljeni u časopisu Nature na osnovi složenih genetskih istraživanja pokazuju kako je povijest Homo sapiensa definitivno vezana za te dvije migracije. Nakon ovoga više nema teorija, sada je to egzaktna znanstvena činjenica

#### **9 Prvi ste kroz Klaster konkurentnosti za personaliziranu medicinu započeli s kliničkom aplikacijom toga koncepta?**

Više nitko ne dvoji - personalizirana medicina je medicina budućnosti. Prava terapija za pravoga pacijenta u pravo vrijeme nit je vodilja koncepta personalizirane medicine. Kao inovativni pristup prevenciji bolesti i liječenju temelji se na istraživanju genske raznolikosti ljudi, činitelja okoliša i stila života i tu bolnica Sv. Katarina i Laboratorij Genos rade velike iskorake.

#### **10 U Specijalnoj bolnici Sv. Katarina prvi ste na ovim prostorima započeli liječenje matičnim stanicama?**

U suradnji s kolegama iz SAD-a i Italije prije više od godine započeli smo s aplikacijom mezenhimalnih matičnih stanica iz masnoga tkiva, s ciljem liječenja oštećenja zglobne hrskavice. Upravo analiziramo rezultate jednogodišnje studije na 30-tak pacijenata i oni ukazuju da u velikoga broja pacijenata s oštećenjem zglobne hrskavice, a kojima se apliciraju mezenhimalne matične stanice izdvojene iz masnoga tkiva, dolazi do smanjenja ili nestanka boli te poboljšanja opsega pokreta. U studiji koja će uskoro biti objavljena u suradnji s prof. dr. Laucom odredit ćemo i utjecaj aplikacije matičnih stanica na glikane koji su vrlo osjetljivi indikatori upalnoga procesa, a koristeći se posebnom metodom analize sadržaja hrskavičnoga tkiva tzv. dGEMRIC MRI utvrdit ćemo i imaju li matične stanice utjecaj na hrskavične proteoglikane i glikozaminoglikane.

#### **11 S posebnom pozornošću će se pratiti izlaganja o karcinogenezi i novim postupcima u liječenju karcinoma?**

Cijela sekcija posvećena je epigenetici, posebice dijelu u vezi s nastankom karcinoma, ali bit će i riječi o novim pokušajima imunoterapije u liječenju karcinoma, važnosti tzv. "genomike tumora" u praćenju uspješnosti terapije, novih spoznaja u vezi s reprogramiranjem tumorskih stanica itd...

**U radu Kongresa sudjelovat će 500 sudionika, svjetskih znanstvenika, 5 Nobelovaca i 100 studenata iz 40 država. Priprema ga Međunarodno društvo primijenjenih bioloških znanosti, sa sjedištem u Splitu**

#### **12 Naglasak će biti i na razumijevanju mehanizma starenja?**

Prof. Jan van Deursen s klinike Mayo će tijekom plenarnoga predavanja napraviti uvod o dosadašnjim znanjima u vezi sa starenjem. Prof.dr. Lauc i naš tim iz Genosa i bolnice Sv. Katarina ubrzo će započeti analize glikana pacijenata jer je velika studija na više od 50.000 uzoraka pokazala kako biološka starost ne prati kronološku, što je iznimno važno. Rezultati sugeriraju da se čak proces biološkoga starenja može usporiti promjenom načina života, hranjenja..



#### **13 Koje će se teme iz područja forenzike obrađivati u Dubrovniku?**

Među njima bih izdvojio forenzičnu fenotipizaciju ili područje forenzičke DNA analize kojem je cilj da na osnovi pronađenoga biološkoga traga rekonstruira približan izgled osobe (visinu, boju očiju i kože, spol, itd.) koja je počinila kazneno djelo. Korištenjem te metode otvara se mogućnost rješavanja dosad nerješivih kaznenih djela. Ostale teme uključuju analizu mitohondrijske DNA, analizu tzv. miješanih bioloških tragova, specifičnosti X i Y kromosoma u forenzičkim analizama, analizu DNA u rješavanju kompleksnih i "zaboravljenih" slučajeva, postupke na mjestu događaja, identifikaciju nestalih, ali i žrtava katastrofa, bioterorizam i forenzičku mikrobiologiju, forenzičku entomologiju, najnovije tehnologije u svrhu forenzičke DNA analize, molekularnu obdukciju, interpretaciju DNA rezultata na sudu, utvrđivanje očinstva, etičke principe analize DNA, te DNA baze podataka počinitelja kaznenih djela.

#### **14 Liječnik ste – pedijatar, forenzičar, genetičar, sudski vještak, nastavnik na sveučilištima u zemlji i inozemstvu. Kako uspijevate uskladiti sva ta područja?**

Moj osjećaj je da interdisciplinarnost razvija sposobnosti razumjevanja niza procesa u znanosti, koje je nemoguće shvatiti gledajući stvari samo s jednoga područja djelovanja, makoliko ono intenzivno bilo. Poveznice u svim područjima su mi genetika i molekularna medicina. Imam sjajne timove i suradnike, od SAD-a, Izraela, Bocvane, Njemačke..., a zajednički rezultati ostaju trajna inspiracija u novim iskorcima u znanosti. Glede usklađivanja mojih obveza mogu reći: nijedna osoba nije otok za sebe, bez potpore obitelji i suradnika nemoguće je napraviti značajne iskorake. Imao sam sreću jer sam imao oboje.