

# Produljenje prosječno očekivanog trajanja života: uloga lijekova

---

**Bisaga, Žaklina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:985566>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-10-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Žaklina Bisaga**

**PRODULJENJE PROSJEČNO OČEKIVANOG  
TRAJANJA ŽIVOTA: ULOGA LIJEKOVA**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Sociologija u farmaciji, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Živke Juričić.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Živki Juričić, što je uvijek bila spremna pomoći i što je svojim znanjem i velikom voljom uvelike pripomogla nastajanju ovog rada. Zahvaljujem se svojoj obitelji na neizmjerne ljubavi i podršci.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>4</b>
1.1. Biotehnoška teza .....	6
1.2. Socijalna teza.....	7
1.3. Uloga lijekova u eradikaciji infektivnih oboljenja na početku 20. stoljeća .....	8
1.4. Otkriće antibiotika; problemi s rezistencijom .....	9
1.5. Suvremeni dokazi u prilog biotehnoške teze .....	10
1.6. Fokus istraživanja današnjih biomedicinskih znanosti .....	11
1.7. Napredak u kardiovaskularnoj medicini .....	11
1.8. Napredak u terapiji karcinoma .....	14
1.9. Ostale bolesti današnjice; napredak u terapiji .....	16
1.10. Neka poboljšanja u dijagnostici .....	18
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>19</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>20</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>21</b>
4.1. Napredak znanosti u službi dugovječnosti .....	21
4.2. Etika genetskog modificiranja trajanja ljudskog života .....	22
4.3. Pitanje limitiranja znanosti .....	25
4.4. Intrinzična smrtnost.....	26
4.5. Odnos reprodukcije i smrti .....	27
4.6. Biološke osnove starenja .....	28
4.7. „Liječenje“ starenja .....	29
4.8. Tkivni inženjering .....	30
4.9. Kritički osvrt na ostvarenje sna o dugovječnosti i vječnom zdravlju.....	32
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>33</b>
<b>6. LITERATURA</b> .....	<b>35</b>
<b>7. SAŽETAK / SUMMARY</b> .....	<b>37</b>
<b>8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD</b> .....	<b>38</b>

## 1. UVOD

Prisustvo biofantazija, biofantazmagorija, medicinsko-tehničkih utopija i iluzija o potpunom zdravlju, vječnoj mladosti, dugovječnosti, pa čak i o vječnom životu, to jest besmrtnosti, u suvremenom, znanstveno-tehnološko razvijenom društvu ni malo ne jenjava; štoviše, obnavljajući i varirajući stare biofantazije, suvremeno društvo istovremeno neprestano generira obilje novih; Gilgamešovu grozničavu potragu za „biljkom života“ danas nesmiljeno nastavljaju suvremeni znanstvenici; za razliku od Gilgameša, današnjim tragaocima za supstancijom koja nas treba osloboditi „zakona smrti“, na raspolaganju stoji moćna i sofisticirana medicinska i farmaceutska znanost i tehnologija; upravo se u njihovu bezgraničnu pomoć, današnji tragaoci za eliksirom mladosti potpuno uzdaju. (Ž.Juričić)

Danas se duboko vjeruje da se uz pomoć medicinsko-tehničkog načina može ostvariti ne samo apsolutno zdravlje i dugovječnost već i vječna mladost. Za otkriće „eliksira mladosti“, danas se, uostalom, dodjeljuju najprestižnije znanstvene nagrade. Podsjetimo, Nobelovu nagradu za 2012. godinu za fiziologiju podijelili su britanski znanstvenik John B. Gurdon i japanski znanstvenik Shinya Yamanaka za otkriće postupka dobivanja od bolesnika ljudske inducirane pluripotentne stanice koja se koristi za proučavanje mehanizama njihovih bolesti. Sami pronalazači, ali i cjelokupna znanstvena zajednica, uvjereni su da se spomenutim otkrićem, u „budućnosti otvaraju mogućnosti liječenja ovom vrstom matične stanice“, što će reći da se otvaraju mogućnosti za konačni pronalazak „eliksira mladosti“. U to je, očito, duboko uvjeren i prof. dr. sc. Srećko Gajović koji je, povodom dodjele spomenute nagrade na Institutu Ruđer Bošković održao znanstveno-popularno predavanje koje je naslovio: „Nobelova nagrada za eliksir mladosti - kako od stanice odrasle osobe dobiti stanicu zametka?“ (Ž.Juričić, neobjavljen rad)

Drugim riječima, „iluzija da čovjek može ostvariti savršeno zdravlje i sreću cvala je u različitim oblicima otkad postoji povijest“(Dubos). Mitska privlačnost te ideje nije, kao što smo već utvrdili, danas ni malo obesnažena.

Najstarija poznata medicinska rasprava na kineskom jeziku govori o zdravlju koje je vladalo u sretnoj prošlosti zahvaljujući upravo medicini. U „Udžbeniku interne medicine“, objavljene u 4. prije nove ere Žuti car govori o tome da su „ljudi živjeli sve do svoje stote godine, a ipak su ostajali orni za rad...Ali mirno razdoblje je na kraju završilo...“ (Dubos,1965:6)

Alkemičari, čija se djelatnost proteže od 3.-16. stoljeća, su dugovječnost pokušali osigurati otkrićem „kamen mudraca“, koji: „...liječi sve bolesti, uklanja otrov iz srca, vlaži

traheje arterija, pročišćava bronhije, liječi čireve. U jednom danu izliječi bolest koja bi trajala godinu dana, a još neku dulji liječi za dva mjeseca. Starcima vraća mladost.“ (Arnauld de Villeneuve: *Rosier des philosophes*). Alkemija, koja predstavlja sva obilježja skrivene, okultne vještine koja je namijenjena samo nekim osobama koje su obdarene iznimnim sposobnostima i kompetencijama, je definirana kao: „znanost koja podučava pripremanje određenog lijeka ili eliksira, koji izliven na nesavršene metale u trenutku njihovog nastajanja, nesavršenim metalima prenosi savršenstvo.“

Paracelzus, jedan od najpoznatijih alkemičara, je fantazirao da će otkrićem kamena mudraca stvoriti ne samo sintetsko zlato i srebro nego i da će čovjeku podariti trajno tjelesno i duševno zdravlje. U daljnim pojašnjenjima, Paracelzus ipak umanjuje učinak kamena mudraca. Paracelzus, naime, računa da će djelovanje kamena mudraca biti ograničeno na ljude i njihove potomke ali samo „do desetog pokoljenja“. Riječ je, dakle, o medicinsko-tehničkoj utopiji koja je ipak lišena preuveličavanja. Konkretno, Paracelzus očekuje da će uz pomoć lijekova „moći tek produžiti ljudski život“ ali ne i ostvariti vječnu mladost, odnosno besmrtnost. Paracelzus svoje uverenje argumentira na zanimljiv način: „sasvim je nekršćanski da svoj život ne možemo lijekovima produžiti.“ (Paracelzus,1990:13)

Francis Bacon, u 17. stoljeću, je „poznavao neke od osnova znanstvenog istraživanja kao i ulogu koju bi znanost mogla imati u 'oslobođenju čovjekovom'.“ (Mumford, 2008:102) U utopiji Nova Atlantida (objavljenoj 1623. godine) ovaj autor zapanjujućom anticipacijom nagovještava i prikazuje kao uspjele i one izume što se dijelom još i danas očekuju; Nova Atlantida, naime, ima Salomonov dom u kojem se, među ostalim, nalazi i sanatorij u kojem se “iskušavaju razni novi lijekovi” - “sve otrove i načine liječenja prokušavamo najprije na životinjama, i farmaceutski i kirurški.” (Mumford, 2008:101)

Vjera da se uz pomoć biomedicinskih znanosti i tehnologije može produljiti gotovo neograničeno čovjekov život, jasno je iskazana i kod Descartesa, koji je, bez imalo dvojbe, smatrao da se ljudski život može produljiti a da nam jamstvo za produljenje života pruža rastuće medicinsko umijeće. Rene Descartes je zaključio „da bismo mogli biti slobodni od bolesti tijela i uma, te čak i od starosti, ako bismo imali dovoljno znanja o njihovim uzrocima i lijekovima za njih“.

Benjamin Franklin, stoljeće poslije, predviđa doba kad će „sve bolesti biti izlječive ili će se moći spriječiti, ne izuzimajući one povezane sa starošću, a naši će se životi produljiti u blagostanju čak iznad i antediluvianog standarda“.

Sudeći po današnjem ostvarenom prosječno očekivanom trajanju života, koje u današnjem razvijenom društvu iznosi 85 godina, ti su se snovi o sve većoj dugovječnosti

počeli i ostvarivati.

Podaci, naime, govore da je u svijetu danas prisutan trend povećanja broja ljudi. Ljudi u razvijenim zemljama doživljavaju sve dulju starost. Svjetska populacija trenutno raste u prosjeku od 75 milijuna ljudi na godinu, što znači da 2050.godine možemo očekivati da svjetska populacija iznosi 9 milijardi ljudi. Također, osobe u razvijenim zemljama mogu očekivati sve duži životni vijek i sve veću starost.

Što se tiče prosječno očekivanog trajanja života, pogledajmo kako se očekivanje života mijenjalo kroz 20.stoljeće. Amerikanac rođen 1920.godine mogao je očekivati da će živjeti 53,6 godina, a žena, rođena iste godine, da će živjeti 54,6. 1980.-tih se očekivano trajanje života za oba spola drastično povećalo; muškarac rođen te godine, može očekivati da će doživjeti starost od 69,8 godina, dok žena rođena iste godine, da će živjeti u prosjeku 77,5 godina.

Također, razvijenim zemljama su se promijenili uzroci smrti. Prvo što možemo uočiti jest to da se stopa smrti od zaraznih bolesti, unatoč pojave novih zaraznih bolesti, kao što je AIDS, općenito smanjila, dok se istovremeno povećala smrtnost od kronično-degenerativnih bolesti. Tako su 1900.godine najčešći uzrok smrti bile akutne infektivne bolesti (gripa, tuberkuloza), dok se 1980.-tih godina kronične bolesti kao kardiovaskularne bolesti ili karcinomi javljaju kao najčešći uzročnici smrti. Veću pojavnost kronično-degenerativnih bolesti ne možemo isključivo pripisati činjenici da ljudi doživljavaju u prosjeku veću starost jer i mlađe dobne skupine sve više oboljevaju od tih bolesti.

Pitanje je u kojoj mjeri medicinski progres, koji se mjeri u terminima očekivanog trajanja života, smrtnosti dojenčadi i stopi preživljavanja, utječe na produljenje života. S obzirom na to da novi lijekovi- mislimo na nove molekularne entitete, koje je odobrila Food and Drug Administration- najbolje zrcale medicinski napredak, logično je da se pitamo u kojoj mjeri upravo oni utječu na produljenje života?

Uloga lijekova u produljenju ljudskog života je predmet neprestanih spekulacija, te se stalno sukobljavaju dvije suprotstavljene teze: biotehnoška i socijalna teza.

### **1.1. Biotehnoška teza**

Što se tiče biotehnoške teze, Schnittker i Karandions (2010.) ističu da upravo nova medicinska otkrića imaju najvažniji utjecaj na produženje očekivanog trajanja života. Uspoređujući godišnje stopa smrtnosti u SAD-u s podacima o troškovima za medicinu i medicinska otkrića, pokazali su povezanost između medicinskih otkrića i godišnje fluktuacije

očekivanog trajanja života i mortaliteta, i to na način da je u godinama u kojima je bilo više novih molekularnih otkrića, mortalitet bio niži i očekivano trajanje života je bilo duže, nego u godinama kada je takvih otkrića bilo manje. Autori se nisu ograničili samo na mortalitet u starijoj dobi; štoviše, mortalitet po godinama pokazuje čak dvostruko veću povezanost između farmaceutskih inovacija i mortaliteta u mlađim dobnim skupinama. Biotehnoška teza također ističe, s obzirom na to da napredno društvo troši skoro 10% svog bruto društvenog dohotka na zdravstvenu skrb, da su, zbog želje društva da pobijedi bolest, postigne zdravlje i dug život, medicina i farmacija pretvorene u jednu od glavnih proizvodnih grana.

## 1.2. Socijalna teza

Socijalna teza, s druge strane, tvrdi da je utjecaj novih lijekova na produžetak očekivanog trajanja života neznatan i upozorava na pojavu „patologizacije svega“ te na činjenicu da brojni suvremeni lijekovi tek ublažavaju simptome. Smatra se da socijalni faktori imaju veći utjecaj na smanjenje smrtnosti od medicinskog tretmana.

Pobornik socijalne teze bio je i McKeown, koji je u potpunosti negirao važnost novih lijekova. Njegova knjiga „The role of medicine: Dream, mirage or nemesis“, izazvala je veliku debatu. Po njegovom mišljenju, povećanje očekivanog trajanja života je u puno većoj mjeri rezultat bolje prehrane i povećanja standarda i drastično umanjuje važnost tehnoloških inovacija. On ističe da u produljenju očekivanog trajanja života puno veću ulogu ima ekonomski razvoj, bolja prehrana, bolji uvjeti stanovanja, poboljšavanje higijenskih uvjeta i slično, nego medicinske inovacije. Ove su tvrdnje utemeljene na brojnim empirijskim podacima (epidemiološke studije), no prirodosnanstvenici i dalje smatraju da su socijalne znanosti sklone unaprijed umanjivati važnost medicinske i farmaceutske tehnologije.

Što se tiče McKeownov-a, koji je svoja istraživanja usmjerio na smanjivanje mortaliteta prije sredine 20. stoljeća, on je svoju tezu argumentirao empirijskim činjenicama da smanjenje mortaliteta u tom navedenom periodu ne može biti rezultat medicinskih otkrića iz jednostavnog razloga što je do smanjenja mortaliteta došlo puno prije njihove pojave. Ovaj spomenuti autor, naime, smatra da glavni uzrok dugovječnosti nisu specifična medicinska otkrića već ekonomski razvoj.

Među njegovim istomišljenicima je i Illich koji također opovrgava važnost lijekova : “Godina 1913. obilježava razvođe u povijesti novovjekovne medicine. Negdje oko te godine pacijentova šansa da će mu netko sa završenom medicinskom školom propisati specifično



uspješnu terapiju (dakako, ako je obolio od neke od uobičajenih bolesti poznatih onodobnoj medicinskoj znanosti) porasla je iznad pola-pola. Mnogi šamani i travari upoznati s lokalnim bolestima i lijekovima, i uživajući povjerenje svojih klijenata, dotad su uvijek postizavali jednake ili bolje rezultate.”(Ivan Illich, Vernakularne vrijednosti, 2013.) Illich, koji čak smatra da jatrogeni učinak lijekova u velikoj mjeri nadmašuje njezin terapijski učinak, u svom negiranju važnosti medicine čak ide i dalje, te tvrdi da je medicina u produženju života sudjelovala malo ili nimalo te da presudnu ulogu u tome imaju opći životni uvjeti.

McKeownova je teza predmet brojnih kritika upravo zbog činjenice što je, u to doba, na tisuće tuberkuloznih bolesnika bilo smješteno u bolnice i time je bilo onemogućeno širenje zaraze, što je smanjilo stopu smrtnosti (Le Fanu, 1999.), te zbog toga što njegova teza uzima u obzir samo stopu mortaliteta ne vodeći računa o doprinosu kliničke medicine u unapređenju kvalitete života ljudi.

### **1.3. Uloga lijekova u eradikaciji infektivnih oboljenja na početku 20. stoljeća**

Socijalna teza ima brojne dokaze koji joj idu u prilog; neki od njih su sljedeći:

- 1) terapija tuberkuloze-suvremeni tuberkulinski test, radiografija, cjepivo, kemoterapija na bazi streptomocina, koja je u konačnici i pobijedila tuberkulozu, postala je široko dostupna tek nakon II.svjetskog rata, kad je ona već sama po sebi pala na 11. mjesto po uzroku smrtnost.
- 2) osim tuberkuloze, i kolera, tifus i dizenterija su bolesti koje su svoj vrhunac i povlačenje dosegli prije medicinske intervencije
- 3) u razdoblju kad se razumjela etiologija navedenih bolesti, one su u znatnoj mjeri i izgubile svoju virulentnost

Pad smrtnosti od tuberkuloze u razdoblju od 1901.-1910. godine i njezina (ne)povezanost sa medicinskim otkrićima najbolje je opisana sljedećim citatom: “U ranim fazama industrijske ekonomije obično prevladavaju prenapučenost i siromašni životni uvjeti, te dolazi do povećane smrtnosti zbog tuberkuloze. Međutim, naposljetku materijalna korist industrijalizacije poboljšava uvjete stanovanja i prehrane i smanjuje opasnost od bolesti i ponovne zaraze pa tako dolazi do opadanja stope smrtnosti i morbiditeta. Kombinacija socijalnog zakonodavstva, poboljšanih uvjeta i većeg osobnog prosperiteta na kraju je dovelo do smanjenja smrtnosti. Daljnje opadanje smrtnosti od tuberkuloze nije imalo veze ni s kojim lijekom sve do 40-tih godina 20. st.”(Carthwright, Biddiss, Povijest i bolest)

Također, vrlo je teško objasniti i nestanak kuge, što isto ide u prilog socijalnoj tezi. Cartwright i Biddiss (Povijest i bolest, 2006.) drže da je neupitna činjenica da je tristoljetna vladavina kuge u Europi (od 14. do 17. st.) “završila nekim prirodnim procesom, jer u tom vremenu nije došlo ni do jednog medicinskog ili znanstvenog otkrića ali niti napretka u društvenoj higijeni, nije porastao društveni standard, nije se dogodilo ništa što bi moglo biti odgovorno za nestanak kuge.”

Nakon što su se navedene epidemije- tuberkuloza, difterija, šarlah, ospice, veliki kašalj, u većoj mjeri ili u potpunosti povukle, u današnje vrijeme imamo nove epidemije: srčana oboljenja, debljina, povišen krvni tlak, karcinomi, dijabetes, mentalni poremećaji i slične bolesti kronično-degenerativnog karaktera, od kojih danas umire najveći broj ljudi.

S obzirom na to da je, po mnogima zbog bolje medicinske zaštite, tijekom 20. stoljeća iskorijenjena većina uzročnika masovne smrti, vidimo da je današnji mortalitet većinom vezan uz bolesti starenja.

Gledajući činjenice, u prvoj polovici 20. stoljeća je primijećen značajno produljenje iz razloga što su izumljeni antibiotici koji su spriječili incidenciju fatalnih infekcija u novorođenčadi te su omogućili spašavanje većeg postotka majki prilikom poroda.

#### **1.4. Otkriće antibiotika; problemi s rezistencijom**

Eklatantan primjer predstavlja otkriće penicilina 1928. godine kojim je najavljena era antibiotika - jedno od najdramatičnijih razdoblja u modernoj medicini. Ta je era svoj vrhunac doživjela u pedesetim godinama daljnjim otkrićem ogromnog broja antibakterijskih agensa. (Capra, 1986) Nakon otkrića antibiotika, „čarobnih metaka“ i njihove neumjerene upotrebe, povećala se otpornost prema nekad djelotvornim lijekovima i javila se „post antibiotska apokalipsa“ (Brown, Crawford), koju možemo objasniti na temelju methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

MRSA je uzročnik hospitalne infekcije koji predstavlja iznimno težak teorijski i praktičan/tehnički problem dominantnoj biomedicinskoj paradigmi, i ta činjenica dovodi u pitanje teoriju po kojoj se patogene tvari mogu pobijediti s točno ciljanim lijekovima. MRSA i druge hospitalne infekcije su rezistentne i postojeće upravo zbog pojave mutacija.

## 1.5. Suvremeni dokazi u prilog biotehnoške teze

Preston je 1975. godine, zaključio da produljenju očekivanog trajanja života doprinose dva faktora: i napredak u zdravstvu i socioekonomski napredak društva. U svom istraživanju u kojem je gledao poveznicu između te dvije komponente, pokazao je da je uloga medicinskog napretka na sve veću dugovječnost drastično veća u usporedbi sa poboljšanjem socioekonomskih prilika.

Znanstvenici su kasnije nastavili njegovim stopama i pokazali da određene medicinske inovacije imaju direktan učinak na specifična oboljenja. Recimo, razvitak i korištenje beta-blokatora u terapiji kardiovaskularnih oboljenja ima iznimno velik terapijski učinak na liječenje kardiovaskularnih bolesti. Ford (2007.) tvrdi da je otprilike polovina sniženja stope smrtnosti u SAD-u zbog kardiovaskularnih bolesti povezana direktno uz adekvatnu novu terapiju. Potts i Schwartz (2004.) su proglasili molekularnu medicinu glavnim oruđem koja vodi do uspješnog izlječenja brojnih bolesnih stanja, počevši od infektivnih bolesti, zatim raznih oblika karcinoma i neurodegenerativnih bolesti. Abelson (1993.) ide tako daleko tvrdeći da se čak polovina svih izlječenja do kojih je došlo u 20. stoljeću može pripisati novim lijekovima.

Postoje i autori koji se poglavito ne bave pitanjem imaju li ili nemaju lijekovi važnu ulogu u produljenju ljudskog života, već se bave pitanjem u kojoj mjeri lijekovi mogu uopće utjecati na smanjenje stope smrtnost, pogotovo u starijoj populaciji, jer se fokus istraživanja medicinskih inovacija uglavnom odnosi na stariju (treću i četvrtu) životnu dob. Procjene prosječno očekivanog trajanja života najosjetljivije su na smrtnost novorođenčadi, a u tom su se polju zbile možda najveće promjene tijekom prošlog stoljeća. Na samom njegovom početku, smrtnost dojenčadi je bila visoka. Boljim znanjem o infektivnim oboljenjima, smrtnost dojenčadi je znatno smanjena. Krajem 20. stoljeća smrtnost dojenčadi je zanemariva te se istraživanja fokusiraju na kronične bolesti u starijoj životnoj dobi. Znanstvenici koji se bave ovim pitanjem smatraju da postoji malen prostor za farmaceutske inovacije u starijoj životnoj dobi. Primjerice, kada bi se uklonila pojava svih neoplazmi, to bi dovelo do toga, da se prosječno očekivano trajanje života produlji samo za oko tri godine (Preston, 2008.).

## **1.6. Fokus istraživanja današnjih biomedicinskih znanosti**

Većina znanstvenika je svjesna toga da se ubrzanim napretkom znanosti općenito i genetskih modifikacija dolazi do točke u kojoj se već u bliskoj budućnosti može ozbiljno razmišljati o ideji da se uredi ljudska zigota, ili već same gamete, koje bi osigurale da tako genetski modificirano dijete ne bi umrlo od starosti- to bi dovelo do nove generacije ljudi, generacije zauvijek mladih čiji bi životni vijek bio daleko duži od našeg. Tijela takvih genetski modificiranih osoba bi bila oslobođena raznih za život ozbiljnih zdravstvenih problema kao što su karcinomi, dijabetes i kardiovaskularni inzulti. Naposljetku, bili bi pošteđeni procesa starenja. Znanstvenici još uvijek nemaju decidirani odgovor koji procesi u našem tijelu dovode do starenja. Dakle, ova je tema vrijedna naše pažnje. Nove mogućnosti koje otvara znanost, otvaraju i brojna etička pitanja.

Većina istraživanja se bavi upravo otkrićem lijekova za kronične bolesti koje danas prevladavaju u populaciji- kardiovaskularne bolesti, karcinomi te neurodegenerativne bolesti. Prisutna je kontroverza u ulozi i primjeni lijekova u njihovom liječenju. Pogledajmo kako znanost napreduje u liječenju navedenih bolesti.

## **1.7. Napredak u kardiovaskularnoj medicini**

U bližoj budućnosti, od 2020. godine nadalje, planira se terapija moždanog udara koja bi se sastojala od kombinacije tkivnog aktivatora plazminogena ili sličnog faktora kombiniranog sa neuroprotektivnim lijekovima, a s obzirom da je kod kardiovaskularnog infarkta svaka sekunda važna, njihov će uspjeh naravno ovisiti o brzini kojom se lijek administrira pacijentu, čemu će doprinijeti bolja tehnologija magnetne rezonance.

Danas se fokus u kardiovaskularnoj medicini prebacuje na sve manje i manje entitete: izolirano srce, izolirani srčani mišić, individualni miociti, mitohondriji, miocitne membrane, miofibrili, kontraktilni proteini te kao krajnje, geni koji kodiraju za te kontraktilne proteine. Redukcionistički je pristup također moguće primijeniti na krvne žile, kreće se preko arterijskog zida do gena koje kodiraju za enzime i faktore rasta koji su odgovorni za rast i razvoj normalnih i bolesnih krvnih žila.

Pojavljaju se, naravno, i novi faktori rizika za bolest koronarnih arterija. Najpoznatija je deficijencija estrogena koja se očito povezuje uz veću pojavnost koronarne bolesti srca u postmenopauzalnih žena. Administracija estrogena u tih žena poboljšava lipidni profil i jača

funkciju vaskularnog endotela, te endotela koronarnih arterija. Dakle postoje novi faktori rizika i s time i novi lijekovi, koji bi djelovali na deficijenciju estrogena kao antiaterosklerotici a da ne djeluju nepoželjno na dojke i maternicu.

Sljedeći potentan aterogeni faktor rizika je aminokiselina homocistein. Ova aminokiselina uništava vaskularni endotel in vitro; za pretvorbu homocisteina u netoksičan metionin potrebni su folati i vitamin B12, a osobe koje imaju niže razine folata zbog nedostatnog unosa prehranom imaju posljedično veću količinu cirkulirajućeg homocisteina. Povećane koncentracije homocisteina se javljaju u pušača cigareta te u osoba homozigota na gen MTHFR-gen koji kodira za enzim *metilentetrahidrofolat reduktazu* koja konvertira folate iz aktivne u inaktivnu formu.

Pet ostalih rastućih faktora rizika za koronarnu bolest su oni koji povećavaju koagulaciju (fibrinogen, faktor VII, inhibitor aktivatora plazminogena tip 1, aktivator tkivnog plazminogena i d-dimer), što nije zabrinjavajuće, ako uzmemo u obzir da je tromboza odavno bitan dio u razvoju koronarne bolesti srca: prvo u aterogenezi, zatim u konverziji kronične koronarne bolesti srca u akutne koronarne sindrome. Tri ostala pojavljujuća faktora su lipoprotein A, koji se, po svemu sudeći, također pojavljuje u aterotrombozi, zatim C-reaktivni protein (marker upale), koji može identificirati osobe koje su većeg rizika razvoja akutnog koronarnog sindroma i infekcija *Chlamydia pneumoniae*, koja se povezuje u nestabilnost i aterogeneze i nastanka tromba.

Dakle, jako je bitno i izazov je sadašnje medicine, odnosno farmaceutske znanosti, pronaći način da se snize količine ovih nabrojanih faktora rizika i tada da se pokaže kako je njihovo smanjenje uzročno posljedično vezano uz sniženje pojavnosti koronarne bolesti srca.

Četiri agensa, cijenom relativno pristupačna većini ljudi, mogu se pokazati efikasni u borbi protiv rastućih faktora rizika: folati, koji snižavaju razinu homocisteina, niacin, koji snižava fibrinogen i razinu lipoproteina A i povišuje razinu HDL kolesterola; zatim aspirin koji snižava rizik miokardijalne infrakcije u zdravih pacijenata koji imaju relativno visok postotak C-reaktivnog proteina u tijelu, i roksitromicin, koji ima antiklamidijalnu i antiinflamatornu aktivnost i koji se bilježi kao glavni agens koji snižava rizik u pacijenata sa nestabilnom anginom.

U pojedinim aspektima kardiovaskularna medicina je već značajno poboljšana, kao recimo u području kateterizacije kao prevencije restenoze; ta kateterizacija bi trebala pomoći smanjiti incidenciju akutnog infarkta miokarda. Ovaj postupak otvara čitav spektar terapijskih mogućnosti, primjerice primjena enzima metaloproteinaze, koje luče makrofagi

koji su uključeni u rupturu plaka i njihova inhibicija može stabilizirati plak i tako prevenirati akutni infarkt miokarda.

Prevenција tromboze u poremećenom trombu je također vrlo bitna terapijska metoda. Iako je acetilsalicilna kiselina vrlo vrijedan inhibitor agregacije trombocita, a heparin i varfarin valjani antikoagulansi, zasigurno se mogu značajno unaprijediti. Također, blokatori glikoprotein IIb/IIIa receptora primijenjeni intravenski smanjuju incidenciju akutnog udara u pacijenata koji prolaze revaskularizaciju. Trenutno se vrše istraživanja o učinku oralno primijenjenih inhibitora glikoproteinskih IIb/IIIa receptora u razvoju novog koronarnog udara. U posljednje vrijeme, u području novih terapijskih metoda, poseban procvat doživljavaju transgenske tehnike.

Ubacivanje ili izbacivanje individualnih gena u pokusnih životinja, najčešće miša, pomaže nam razumjeti etiologiju ateroskleroze i hipertenzije. Transgenični miševi sa hipertenzijom koji imaju multiple kopije gena za sintezu angiotenzina su stvoreni, kao što su i miševi koji imaju sekundarnu aterosklerozu koja je povezana sa delecijom gena za apoprotein A-I ili apoprotein E. Ovaj se pristup primjenjuje također u studiji zatajenja srca tako što se kreiraju transgenični miševi koji hiperekspimiraju  $\beta_2$ -adrenergičke receptore. Postojanje ovakvih genetski promijenjenih životinja trebalo bi pomoći u razvoju novih terapija za ova oboljenja.

Što se tiče napretka u molekularnoj genetici u liječenju kardiovaskularnih oboljenja, uskoro će moguće biti *genotipizirati* ljude i naći genske lokuse svih rizičnih faktora i tako podijeliti pacijente sa hipertenzijom u podgrupe i krojiti za njih specifične preventivne i terapijske pristupe. Gen koji kodira za protein aducin, koji se nalazi u renalnim tubulima koji reguliraju transport natrija, pokazuje značajan polimorfizam i identificiran je za čestu pojavu hipertenzije uzrokovane povećanom količinom soli. Tako se genotipizacijom mogu razlikovati tretmani za različite pacijente jer kao što smo rekli uzrok hipertenzije ima više faktora. Uz pomoć genotipizacije, možemo potvrditi dijagnozu, predvidjeti tok i težinu bolesti, odrediti sa sigurnošću ozbiljnost stanja, odrediti koji je rizik obitelji pacijenta i stvoriti bazu za genetsko savjetovanje i tretman.

Ne samo da će se moći rano tipizirati bolest već će se znati i kako točno spriječiti razvoj bolesti ako unaprijed znamo mehanizam oboljenja. Primjerice, osobe koje imaju mutaciju MTHFR gena bi mogle imati koristi od ranog uzimanja folata i vitamina B12; ta suplementacija ne mora nužno odgovarati svim osobama/pacijentima.

## 1.8. Napredak u terapiji karcinoma

Objasnimo ukratko nastanak karcinoma u organizmu i naše trenutne mogućnosti u sprječavanju njegovog nastanka. Normalan rast stanica je kontroliran dijelom gena čiji produkti ne induciraju i ne suprimiraju staničnu diobu. Karcinom može biti uzrokovan kad se jedan ili više od tih gena pretvori u onkogene koji prouzrokuju karcinom, što rezultira u konstantnoj stimulaciji i nekontroliranom rastu stanice. Bitno je istaknuti da svaka stanica ima u sebi potencijal nekontroliranog dijeljenja, a to što se ona nekontrolirano dijeli, ne znači da će nužno rezultirati karcinogenom tvorbom. S obzirom na to, temeljno je pitanje kada zapravo djelovati? Kako odrediti točku u kojoj se počinje *neželjena masa* tretirati kemoterapeutima?

Spoznaja do koje se nedavno došlo proučavajući tumore dojke upućuje na to da su mnoge od genskih promjena odgovornih za procese metastaziranja prisutne u vrlo ranim stadijima primarnih tumora. To uvelike mijenja dosadašnja stajališta jer se smatralo da mora proći neko vrijeme kako bi se u primarnom tumoru akumulirale mutacije i stvorile stanice koje će u kasnijoj fazi biti sposobne metastazirati. Istražujući genetski izražaj mnogih gena u primarnom tumoru otkriveno je, međutim, da kod nekih od njih postoji zapis da će stanica metastazirati, dok kod drugih taj zapis ne postoji.

Proučavanjem tih genetskih zapisa došlo je do grupiranja stanica tumora. Govori se o tome da u primarnom tumoru postoje određene stanice koje određuju hoće li taj tumor metastazirati ili ne, i istraživači ih nazivaju *tumorskim matičnim stanicama*. Tumorske matične stanice su slične normalnim matičnim stanicama koje su definirane sposobnošću samoobnavljanja, neograničenom diobom i totipotentnošću, odnosno mogućnošću da stvore sve vrste stanice koje se nalaze u našem tijelu.

Znanstvenici koji istražuju tumorske matične stanice smatraju da upravo primarni tumori koji imaju nedefinirane stanice s oznakom da će tumor biti agresivan metastatski imaju također i puno veći broj matičnih stanica. Iako to nije dokazano, brojni znanstvenici prihvaćaju da su te tumorske stanice prisutne u svim zloćudnim tumorima i da se tamo nalaze u vrlo malom broju; *manje od 1% svih stanica u tumorskoj masi od jedan kilogram su matične stanice*. Ostatak je inertna tumorska masa koja najvjerojatnije nema veću funkciju osim rasta tumora. Pretpostavlja se da su tumorske matične stanice jedine stanice koje mogu stvoriti zloćudni tumor jer onog trenutka kad je stanica tumora diferencirana više ne može stvoriti ni krvnu žilu ni fibroblast već samo ostati na tome mjestu i dijeliti se. Zato mora postojati stanica koja je manje diferencirana i koja ima tu pluripotentnost da može stvoriti različite vrste stanica.

Osim što je pokazano da postoji korelacija između prognoze tumora i genskog zapisa koji nose neke njegove stanice, znanstvenici su već uspjeli predvidjeti u koji će organ tumor češće metastazirati u bolesnika ponaosob, što je definirano na temelju različitih genetskih biomarkera koji postoje u tim stanicama. Specifična atraktivnost tumora prema pojedinom organu je određena lučenjem specifičnih *kemokina* te receptora koji postoje u domaćim organima, te jednostavno privlače tumorske stanice sebi.

Ako govorimo o budućnosti protutumorske terapije, znamo da nijedna od danas korištenih terapija nije uspješna u liječenju metastatskih tumora. Razlog je što mnogi od primjenjivanih protutumorskih lijekova djeluju na stanice koje se brzo dijele, one koje predstavljaju rastuću masu tumora, te ne utječu na normalne stanice organizma koje se dijele sporije. Problem je što takvi lijekovi ne utječu ni na matične stanice tumora jer je osim već navedene plastičnosti njihova karakteristika i da se vrlo sporo dijele. Jedan od primjera zaštitnih mehanizama prilagodbe matičnih stanica je stvaranje ATP ovisnih crpki koje izbacuju citostatike izvan stanice čineći njihov posao uzaludnim. Zbog toga se smatra da su upravo matične stanice odgovorne za recidive nakon prividno uspješne terapije.

Trenutno postoji dovoljno podataka za prihvaćanje koncepta matične stanice tumora koja upućuje da tumor u svojoj masi stanica ima i matične stanice; onaj jedan posto stanica koji će i dalje zadržavati sposobnost obnavljanja i vlastitog diferenciranja, što znači da će i u budućnosti biti sposobni stvoriti novi tumor. Matična stanica ne stari već zadržava svoju *agresivnu sposobnost*.

Budućnost uspješnog liječenja je u stvaranju ciljanim lijekova koji će djelovati na specifične markere tumorskih matičnih stanica i blokirati njihovu pluripotentnost, ili pak izazvati njihovu programiranu smrt. Takvi bi se lijekovi po prognozi genetičara mogli početi upotrebljavati u idućih desetak godina, a kad bi samo *jedan* od njih bio razvijen za pet godina, bio bi to golem napredak.

Drugi pristup u borbi protiv tumora se zasniva na upotrebu rekombinantne imunoterapije i cijepljenja, odnosno obuhvaća djelovanje na imunološki sustav čovjeka, što je individualan pristup kojim se u osobe kojoj je dijagnosticiran tumor napravi biopsija i odredi antigen specifičan za taj tumor, a zatim se uzmu njene dendritičke stanice ili T-stanice i genetski se modificiraju da napadaju specifični antigen, naše matične stanice tumora.

Još jedan zanimljiv pristup liječenju karcinoma limitira rast metastaza tako što im prekida dotok krvi. Maligno tkivo koje rapidno raste traži kontinuiran i obilan dotok krvi (nutrijenata i kisika), što je omogućeno samo ako postoji prateći rast u broju novih krvnih žila koji će snabdijevati tumorsko tkivo. Genetskim inženjeringom načinjeni anti-angiogeni



faktori suprimiraju rast novih krvnih žila i tako omogućuju sprječavanje nastanak novih metastaza nekih vrsta tumora, unatoč činjenici da se često ne mogu kompletno izliječiti. Glavne mete ovog pristupa su zasad karcinom kolona i dojke. Što se tiče ovog navedenog pristupa, kombinacija genske terapije i administracije anti-angiogenih faktora mogu čak biti najvrjedniji dio terapijskog pristupa i najefikasniji (kombinirani) pristup, bolji od bilo kojeg pojedinačnog.

Specifičan problem liječenja karcinoma je taj da treba naći tehniku koja bi omogućila da se čitav tumor podvrgne terapiji, to jest, u cijelosti ukloni. Biotehnologija se trenutno bavi tim problemom i nadamo se da će nova generacija lijekova moći nadići postojeće poteškoće.

### **1.9. Ostale bolesti današnjice; napredak u terapiji**

Naše rastuće znanje o genetskim abnormalnostima i načinu na koji produciraju bolesti kroz nedostatak ili defekt određenih proteina nadilazi sam karcinom i uključuje se u različit spektar različitih humanih oboljenja. Navodimo kao primjere različite velike bolesti u kojima se locirao odgovorni gen i identificirao se normalni protein kojeg bi taj gen trebao producirati. Najčešći uzrok bolesti je mutirana verzija normalnog proteina, protein koji ne može izvršiti svoju normalnu funkciju u organizmu. Brzina otkrića gena i karakterizacija izgleda da se povećava i sve ćemo imati više bolesti koje otkrivamo i karakteriziramo na ovaj način.

*Amiotrofna lateralna skleroza*, poznata i kao Lu Gehringova bolest, je progresivna bolest motornih neurona u mozgu i leđnoj moždini koja uzrokuje rastuću poteškoću u gutanju, govoru i ostalim motoričkim funkcijama. Nedavno, mutirani gen odgovoran za bolest se uspio identificirati. Normalni gen kodira za detoksifikacijski enzim koji sigurno eliminira slobodne radikale koji su formirani tijekom metabolizma. Slobodni radikali su kemijski nestabilne molekule koje reagiraju s drugima i tako ih oštećuju, oštećuju proteine, DNA, membrane i uzrokuju stanična oštećenja i ponekad smrt. Mutirana verzija enzima nije efikasna dovoljno u detoksifikaciji ovih radikala i ta se deficijencija vodi kao razlog oštećenja živaca u ovoj bolesti.

*Huntingtonova bolest* je karakterizirana nizom težih simptoma, uključujući grčeve do teške mentalne uznemirenosti. Fatalna je bolest koja se očituje teškim oštećenjem određenih specijaliziranih dijelova mozga, sa široko proširenom štetom ili destrukcijom živaca. Geni odgovorni za Huntingtonovu bolest su otkriveni 1993. godine, no znanstvenici nisu bili u mogućnosti otkriti protein kojeg kodira do 1997. godine. Tada je otkriveno da defektni gen u

Huntingtonovoj bolesti uzrokuje ponavljanje određenih dijelova kodona koji daje ekstra kopije aminokiseline glutamina u protein kojeg eksprimira. Ove molekule koje imaju višak glutamina se lijepe zajedno i nakon određenog vremena dosegnu kritičnu masu u kojoj počinju migrirati iz citoplazme u nukleus živčane stanice a rezultat je smrt stanice. Istraživači su već započeli istraživati lijekove koji bi mogli spriječiti defektne proteine da se udružuju.

*Epilepsija* gen čiji defekt uzrokuje rijedak oblik progresivne mioklonalne epilepsije je nedavno identificiran i protein koji je kodiran normalnim oblikom gena, cistatin B. ovaj protein je inhibitor proteaze i ima protektivnu aktivnost tako što blokira aktivnost enzima koji cijepa proteine čija bi aktivnost inače mogla oštetiti stanicu. Kad genetska abnormalnost dovede do deficijencije cistatina B, događa se epilepsija. Otkriće uloge inhibitora proteaze u ovom rijetkom obliku epilepsije povećava mogućnost da nekontrolirana aktivnost enzima koji cijepaju proteine može doprinijeti i mnogim češćim oblicima epilepsije. Širok raspon inhibitora proteaza se sad istražuju kao potencijalni terapeutici.

*Cistična fibroza* je jedna od najčešćih nasljednih bolesti u SAD-u. Iako bolest kompromitira brojne organe, gotovo uvijek je uzrok smrti zatajenje dišnog sustava i infekcije pluća. Poboljšane verzije antibiotika su dovele do produljenja života ali ne utječu na sam uzrok bolesti, djeluju isključivo simptomatski. Primarna abnormalnost u cističnoj fibrozi je defekt u mogućnosti da se kloridni ion prenese kroz određene stanične membrane, kao što su pluća i stanice znojnice. U tkivu pluća, normalni protok klorida iz krvi u zračni prostor uzrokuje utok vode u plućni prostor i tako zadržava mukus u bronhijalnim tubama dovoljno rijetkim da uhvati bakterije i ostale čestice i omogućuju da se iskašljaju kroz grlo.

Važnost ovog defekta je otkrivena onda kad se otkrio gen i njegov ekspimirani protein, koji se zove membranski regulator cistične fibroze i on održava kloridni kanal i migraciju vode kroz staničnu membranu. Mutirani gen i njegov abnormalni protein eliminiraju ovu sposobnost prenošenja i uzrokuju da mukus u plućima postane gust i težak za iskašljavanje. Iako se ovo otkriće čini dovoljno opasno da izaziva opasne, ponavljajuće infekcije u cističnoj fibrozi, nije tako jednostavno. Visoka koncentracija klorida u mukusu također blokira efekte prirodnog antibiotika koji oblaže pluća normalnih pojedinaca i tako doprinosi visokom postotku infekcija u pacijenata sa cističnom fibrozom.

*Glaukom* je stanje u kojem je tlak u očnoj vodici povišen tako da oštećuje optički živac i uzrokuje gubitak vida i čak i sljepoću. Zbog činjenice da se glaukom često razvije bez ikakvih simptoma, mnogi pacijenti pate od nepovratnog gubitka vida prije nego što se dijagnoza uopće može postaviti i primijeniti pripadajuća terapija. Genetička abnormalnost i rezultirana ekspresija proteina se sada smatra odgovornom za juvenilni glaukom. Temeljeno na ovom

otkriću, trebamo imati screening test (test pretraživanja), koji bi pripremio pacijenta koji su visokorizični. Iako je glaukom samo oko 1% svih glaukoma, izgleda da je screening test mogao identificirati oko 3% svih potencijalnih slučajeva glaukoma. To bi značilo ranu dijagnozu i ranu i efikasnu terapeutsku intervenciju sa lijekovima koji snižavaju očni tlak.

### **1.10. Neka poboljšanja u dijagnostici**

Trebamo spomenuti razvoj dijagnostičkih tehnika, koje doprinose boljem liječenju kroničnih degenerativnih bolesti kojima se bavimo, u razdoblju od 2000.-2020.

Brza magnetna rezonanca ima značajnu ulogu će za detekciju raka pluća premalenog da ga se detektira trenutnim tehnikama. Rana detekcija značajno povećava mogućnost izlječenja od karcinoma. uzevši u obzir frekvenciju pojavljivanja karcinoma i postotak, koji je tragično nizak, da se oboljela osoba izliječi, mogućnost da se bolest puno ranije dijagnosticira djeluje kao odlična vijest i značajan napredak.

PET – pozitron emisijska tomografija, nudi nove radiološke tehnike za proučavanje metabolizma i biokemije stanice- često puta puno naprednije od anatomskih slika koji su dobiveni uz pomoć magnetske rezonance. Nakon injektiranja radioaktivne supstancije, PET prati metaboličko ponašanje injektiranog materijala. Ova je tehnika specijalno korisna u studiranju efekata lijekova na funkciju stanice. PET također može dati ranu i preciznu detekciju mnogih bolesti, kao što je karcinom i razne mentalne bolesti, kao što je Alzheimerova bolest, i trebao bi liječnicima pomoći dati točniju procjenu kako pacijent reagira na tretman..

Kompjuterski čipovi bi mogli zamijeniti kemijske laboratorije sa minijaturiziranim kemijskim testovima koji bi se odvijali sa skoro pa nikakvom ljudskom intervencijom. Uređaji bi gotovo automatski prihvatili kompleksne biološke uzorke i izvršili analize unutar sekunde sa mikro volumenima kemijskih reagensa. Telemedicina, kompjuterizacija zdravstva, omogućuje liječnicima liječenje pacijenata i konzultaciju s ostalim liječnicima na veliku udaljenost.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Utjecaj farmaceutskih inovacija na smanjenje mortaliteta i morbiditeta, odnosno na prosječno očekivano trajanje života u svijetu je i danas predmet brojnih spekulacija, jednako kao i početkom 20. stoljeća. Traganje za novim lijekovima u liječenju bolesti koje danas imaju veliku prevalenciju, implicitno, a često i eksplicitno, sadrže fantazije o neograničenom produljenju čovjekovog života, a čak i o dosezanju besmrtnosti.

U ovom radu dajemo kratki povijesni pregled i procjenu stvarne terapijske učinkovitosti novih molekularnih entiteta do kojih je došlo tijekom 20. i početkom 21. stoljeća.

Znanost još uvijek ne raspolaže čvrstim empirijskim dokazima koji potkrepljuju tezu da lijekovi (novi lijekovi, novi molekularni entiteti odobreni od Food and Drug Administration), imaju direktan i presudan utjecaj na produljenje prosječnog očekivanog trajanja života. Još uvijek se, kao i u 20. stoljeću, oko odgovora na ovo pitanje sukobljavaju dvije temeljne teze, biotehnoška i socijalna teza.

U ovom radu pružamo kratki povijesni pregled otkrića novih lijekova i njihovih terapijskih učinaka u eradikaciji i liječenju što infektivnih bolesti, što kroničnih degenerativnih bolesti koje danas prevladavaju u populaciji.

U radu pokušavamo dati kritički osvrt na stvarni terapijski učinak novih lijekova i njihove mogućnosti ostvarenja čovjekovog sna o vječnoj mladosti, dugovječnosti te čak i besmrtnosti.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Kao osnovna literatura poslužili su znanstveni radovi i udžbenici iz područja biomedicine, psihologije i društvenih znanosti. Pretraživanje literature obavljeno je i elektroničkim putem, a pretražena je baza podataka PubMed i Hrčak. Pri proučavanju znanstvenih radova izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, koji su kritički prikazani i komentirani ovim radom.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Napredak znanosti u službi dugovječnosti

*„Napredak znanosti se ne može i ne smije zaustaviti. No, kako je znanost samo onda prava, ako donosi boljitak živim bićima, time i čovjeku kao najsavršenijem primatu, čitavo bi se društvo, ali i svaki pojedinac morao brinuti o tome kako se znanstvena dostignuća i otkrića primjenjuju u praksi. Napokon, o tome se danas svugdje, pa čak i u žutoj štampi, sve više piše. Hoće li to genetsko inženjerstvo dovesti do smanjenja bolesti čovjeka ili će se njime izazvati bakterijska i virusna epidemija, pandemija, te povećati postotak bolesti malignoma u pučanstvu? Pandorina kutija široko je otvorena u zadnjim decenijama u mnogim znanostima, posebno u genetičkoj koja je dinamična. Pandorina kutija više se ne da zatvoriti.“*

**Prof.dr.sc. Ljiljana Zergollern, genetičarka**

Aubrey de Grey, profesor sa Cambridgea, smatra da će za unutar nekoliko desetljeća biti moguće raspolagati genetskim tehnologijama koje će moći zajamčiti modifikacije ljudskog tijela na takav način da će ljudska bića postati besmrtna. Na takav način genetski modificirani ljudi ne bi umirali slijedom procesa starenja, već samo od nasilne smrti, infekcija, itd. Uzet ćemo u obzir etičku stranu postojanja takvih ljudi koje bi raspolagale osobinom dugovječnosti i vidjet ćemo postoje li neke etički neprihvatljive posljedice i raspraviti ćemo pitanje identiteta takvih osoba. Moramo vidjeti i kako bi se, u slučaju da postoje takve genetski modificirane osobe, odvijala reprodukcija, obnavljanje ljudskog roda te kakva bi bila reproduktivna sloboda pojedinaca u svijetu u kojem bi postojale dugovječne osobe.

Na tragu otvorenih medicinskih mogućnosti javljaju se brojna etička pitanja. Kloniranje ovce shvaćeno je primarno kao prijetnja čovjeku kao vrsti. Znanstveni uspjeh je pobudio strah o mogućem neumjerenom povećanju broja ljudi. Uzevši u obzir da bi postupak kloniranja ljudi sigurno bio vrlo skup, postoji opravdan strah da bi si taj privilegij besmrtnosti priuštili oni imućniji pojedinci koji bi novostečenu besmrtnost mogli i zlorabiti.

Znanstveno-tehnološki napredak dao je čovjeku sposobnost raspravljati o dosad nezamislivim temama kao što su oplodnja in vitro, transplantacija embrija, presađivanje vitalnih organa, transplantacija fetalnih tkiva, trajno stanje vegetiranja, genetički inženjering,

kloniranje i slično. Čak je i tabu tema kao što je pitanje eutanazije, koje je bilo prepušteno nadljudskim faktorima kao što su priroda ili Bog, postalo predmetom ljudske debate i uobičajenim predmetom razgovora u akademskim krugovima.

Nova situacija u kojoj se našla liječnička praksa i biomedicinske znanosti stvorila je potrebu za svestranim i interdiscipliniranim sagledavanjem moralnih problema koji se zbog svoje složenosti i dalekosežnosti nisu mogli prepustiti znanstvenicima, liječnicima ili ljekarnicima ponaosob.

U biomedicinskim znanostima uvedena su etička povjerenstva raznolikog sastava koja će raspravljati o odlukama vezanim uz život i smrt.

Dugovječnost je trenutno meta brojnih filozofskih rasprava, te filozofi zastupaju oprečna stajališta. Dakle, dugovječnost, koja označava mogućnost beskonačnog produljenja ljudskog života korištenjem sve modernijih tehnologija i genetskog inženjeringa, bi značilo sprječavanje starenja našeg tijela, koje bi u praksi značilo značajno produljenje ljudskog vijeka, u teoriji beskonačno. Trebamo uzeti u obzir da dugovječnost ne bi nužno implicirala i nepovredivost (Harris, 2004.) Ljudi bi i dalje umirali u nesrećama, ratovima, epidemijama, samo ne bi umirali od starosti jer nje uopće ne bi bilo.

#### **4.2. Etika genetskog modificiranja trajanja ljudskog života**

Koliko je postizanje dugovječnosti etički prihvatljivo? U ovoj etičkoj raspravi suprotstavljaju se dvije temeljne oprečne pozicije: konzervativna i liberalna pozicija.

Konzervativna pozicija, koju zastupaju skoro sve organizirane religije, polazi od ideje da postoji neki unaprijed definirani moralni sustav koji može osuditi naše osobne želje čak i onda kad njima ne štetimo nužno nekoj drugoj osobi. Ovakvi se stavovi često nazivaju *pro-life* pozicijom, jer se u svim pitanjima, poput suicida, eutanazije, abortusa, odlučuju za produljenje života, dakle protiv navedenih opcija- samoubojstva, eutanazije, abortusa.

Za razliku od nje, liberalna pozicija smatra da ne postoji takav moralni sustav koji bi mogao zabraniti osobi da čini nešto u svojoj privatnoj domeni dok ona ne šteti drugima ili krši prava neke druge osobe, to jest *pro-choice* pozicija. Ona se bazira na ideji da ne postoji univerzalni odgovor na navedena pitanja i da svaka osoba ima pravo odlučiti kako će postupiti, ako ne nanosi štetu ili krši prava neke druge osobe.

Pitanje dugovječnosti, uvedeno u ovu raspravu, daje neke zanimljive odgovore s obje strane. Suprotno od očekivanog, konzervativni, *pro-life* pojedinci se suprotstavljaju ideji produljenja života, što ih čini ne *pro-life*, nego *anti-choice*.

Zanima nas na čemu se temelje *anti-choice* stavovi? Nećemo se baviti teološkim argumentima jer nisu dio ove rasprave. Pozabavimo se filozofskim argumentima. Prvi koji se pojavljuje i koji je relativno čest je argument da je dugovječnost moralno loša zbog toga što narušava prirodno stanje svijeta koje ima svoj početak, trajanje i kraj i to je ljudima intrinzično dobro odnosno moralno ispravno.

Kritika ovog razmišljanja poziva se na naturalističku pogrešku, logičku grešku koju je definirao početkom 20. stoljeća engleski filozof G.E. Moore. Pitao se, zašto bi prirodno stanje bilo moralno ispravno, zašto bi bilo ono „kako jest“ ujedno i ono „kako treba biti“? Po tom principu, cijepljenje protiv zaraznih bolesti nije prirodno, no ujedno ne možemo reći da je moralno neispravno. Također, zašto bi nešto što je prirodno ujedno bilo i moralno ispravno? Moore i njegovi istomišljenici smatraju da su to dvije kompletno različite konceptualne kategorijama.

Argument koji se poziva na naturalističku pogrešku je najvažniji, no postoje naravno i drugi kojima se nećemo baviti; postoje i oni znanstvenici koji smatraju da je prirodno sve ono što je čovjek stvorio jer je čovjek dio prirode. Protuargument tome bi bilo pitanje, je li proizvodnja bronce, kao slitine bakra i kositra koja ne može nastati u prirodi, s obzirom na to da je neprirodna, ujedno i moralno neispravna? Polazeći tom logikom, sve što je ikad čovjek proizveo je moralno neispravno jer je neprirodno i sve što nas razlikuje od životinja je također i neispravno, odnosno nemoralno. No, ako kažemo da je prirodno i ljudski da si čovjek prilagodi prirodu da bi sebi olakšao život, gdje je granica? Zašto bi, ako nam je omogućeno zadirati u ljudski genom i manipulirati njime, zašto je to onda nužno neprirodno a time i loše?

Drugi protuargument tvrdnji da je prirodno sve ono što je čovjek stvorio, jer je i čovjek dio prirode, poziva se na teoriju evolucije. Teorija evolucije govori da ne postoji nešto što nazivamo prirodom vrste; postoje samo individualni organizmi, a vrsta je skup jedinki sličnih osobina koje smo mi tako organizirali u svom pogledu na svijet da ih nazivamo vrstom. Kako vrijeme prolazi tako se priroda vrste mijenja i ona mutira i prilagođava se okolišu u kojem živi; ne postoji univerzalna bezvremenska priroda vrste, jedan genom koji je karakterističan upravo za tu vrstu, a budući da ne postoji ni priroda čovjeka, ne možemo reći da je mijenjanje ljudskog genoma diranje u prirodu čovjeka, a time ni da je moralno neispravno.



Postoji argument koji nam kaže da je starenje prirodan proces. Ovaj argument se može negirati. Sa stajališta evolucijske teorije, kao što smo navodili prije, starenje je nusprodukt evolucije, odnosno selekcija određenih osobina za pospješivanje reprodukcije, a maksimiziranje osobina za produžetak vrste je moguće u reproduktivnoj dobi nauštrb starije dobi iz čega slijedi da starenje ne možemo smatrati prirodnim stanjem već je na neki način bolest. Da nije tako, zaustavljanje starenja bi bilo intrinzično loše.

Leon Kass (2001), američki bioetičar, također pruža zanimljive argumente protiv dugovječnosti. On postavlja pitanje stoji li uistinu da je svako produljenje života pojedinca samo po sebi dobro, odnosno je li ispravno reći da bi dugovječni pojedinci bili vrlo sretne osobe. On smatra da ne bi. On smatra da bi nakon nekoliko stotina godina život čovjeku samo dosadio. Na argument dosade, Harris je duhovito odgovorio da je *besmrtnost dosadna samo onima koji su smrtno dosadni* (Harris, 2004:531).

Drugi Kassov argument je vezan uz ljudski identitet. Kad bismo postali dugovječni, promijenio bi se naš identitet i ne bismo bili isti ljudi kao prije; vjerojatno ni ne bismo bili ljudi, jer se čovjek definira kao smrtno biće koje ima limitirano vrijeme bivanja na zemlji. Dakle Kass smatra da se dugovječnosti ne treba težiti jer time mijenjamo vlastiti identitet i same sebe. Kao protuargument navedenoj tvrdnji možemo se zapitati da li je onda invalid kojem je pružena mogućnost oporavka također promijenjena osoba i trebamo li mu zbog moralnih stavova uskratiti to?

Možemo se pitati, je li smrtnost uistinu dio ljudske prirode. Pozivajući se opet na stajalište evolucijske teorije, ne postoji priroda čovjeka. Ako to zanemarimo, možemo slobodno ustvrditi da je jako teško postaviti kriterij za određivanje što je prirodno a što ne. Prirodno bi po pitanju mnogih moralo biti nešto neizbježno i univerzalno, no možemo naći primjere koji se ne poklapaju s tim zaključkom.

Walter Glannon (2002) se nadovezuje na pitanje identiteta, on smatra da bi se na dulje vremensko razdoblje naš identitet počeo gubiti te da više ne bismo bili oni isti ljudi koji smo bili prije. Također, nemamo nikakav dokaz ni empirijsku potvrdu, no možemo ovaj slučaj razmotriti kao mogući.

Postoje naravno argumenti koji brane dugovječnost. Možemo istaknuti onaj od Johna Harrisa (2003). On kreće od ideje da je život nešto dobro i poželjno, a dugovječnost je posljedica beskonačnog produljenja života, što dakle mora također biti nešto dobro i poželjno. Postoje situacije u kojima možemo reći da je produljivanje života nešto loše, a to je na primjer ako imamo bolesnu osobu sa bolesnim srcem od pedeset godina. Ako mu produljimo život za određeni broj godina, u kojem će on i dalje imati bolesno srce, i onda nakon tih određenih

nekoliko godina mu opet produljimo život za isti broj godina, gdje je granica u kojem možemo spriječiti produljenje života? Možemo li odbiti produljenje života samo zato da osoba ne bi postala dugovječna? Intuitivno bismo odgovorili: ne i to je jedan od najjačih i najspontanijih argumenata u ovoj raspravi. Ne smijemo u nekom trenutku reći tom čovjeku: ne može, te će njegova dugovječnost biti neizbježna posljedica produljenja života i neće biti ništa nemoralno.

### **4.3. Pitanje limitiranja znanosti**

Porast čovjekove moći u ovladavanju prirodom ima svoje prednosti i nedostatke. Porast moći čovjeka nad prirodom najbolje se može prikazati na temelju genetičkog inženjeringa. Čovjek uz pomoć genetičkog inženjeringa prodire u prirodan put stvaranja i oblikovanja života i remeti na taj način strukture koje su se stvarale milijunima godina- to s jedne strane znači pronalazak novih lijekova, otkrivanje dosada nepoznatih, genetički uvjetovanih oboljenja ili anomalija, te ih pokušava svesti na minimum. Pitanje pokušaja kloniranja ljudi ili životinja ili genetički modificirana hrana su uzroci zbog kojih je suvremeno čovječanstvo pred jednim od najtežih pitanja današnjice: treba li ograničiti znanost?

Dr. Ante Čović, predstojnik Katedre za etiku Filozofskog fakulteta u Zagrebu, smatra da bi bilo nepravедno zanijekati sve prednosti koje nam je donijela suvremena znanost i znanstvena istraživanja. Napredak u tehnološkim istraživanjima je kontinuiran slijed u kojem je znanost pokretala tehnološki napredak i općenito društveni napredak i čovjek od toga ima puno koristi. Također, isto kao i danas, i prije su se javljale brojne sumnje i strahovi od opasnosti zlouporabe tih rezultata. Recimo, u slučaju kad se pojavila klonirana ovca Dolly, koja je izazvala snažnu negativnu reakciju javnosti i u znanstvenim krugovima, postavilo se pitanje nije li početni otpor novitetu zapravo sasvim normalan dio procesa prihvaćanja novih i sve većih znanstvenih dostignuća? Iduće pitanje koje se nameće, ako smo klonirali ovcu, imamo li moralno pravo klonirati čovjeka?

Klonirati čovjeka je postalo unutar dosega medicine u trenutku kad je škotski znanstvenik dr. Ian Wilmut 1997. godine uspio klonirati odraslu ovcu. Da bi se klonirala odrasla životinja, jezgra i DNA iz zrele stanice se treba transplantirati u jajašce iz kojeg je uklonjena jezgra. U normalnom oplodjenom jajetu, potreban je čitav spektar gena koji su potrebni da bi se uspjele dobiti apsolutno sve diferencirane stanice zrelog organizma. No kako

raste embrio, i kompletna sekvenca gena je unutar svake nove stanice, samo oni geni koji služe da bi izvršili neku specifičnu staničnu funkciju su aktivirani u toj stanici.

Mnogi istraživači vjeruju da se odrasla stanica sa svojom specifičnom funkcijom ne može vratiti u svoje primarno stanje koje bi omogućilo da se DNA reprogramira tako da opet bude u stanju koje mu omogućuje da proizvede iznova novi organizam. Wilmut i njegovi suradnici su dokazali da je moguće klonirati embrio koji bi preživio.

Mogućnost kloniranja čovjeka je, razumljivo, stimuliralo žestoke debate i vladine regulatorne akcije da bi se zataškalo istraživanje kloniranja osoba. Mnogi ljudi smatraju da je kloniranje ljudi vrlo etički neispravno, čak odbojno, no argumenti za to su tek u začetku.

Imamo li pravo zadirati u prirodu, do jedne kvalitativno sasvim nove granice u kojoj njene zlouporabe mogu imati ne bilo kakve već katastrofalne posljedice na čovjeka? Također, trebamo se pitati tko bi postavio granicu koju napredak znanosti ne smije prijeći i prema kojim načelima bi se ta osoba vodila?

Iako kao znanstvenici instinktivno zagovaramo napredak znanosti, u ovom slučaju je pitanje tako opsežnog napretka znanosti u polju genetičkog inženjerstva vrlo umjesno pitanje i predstavlja realnu opasnost jer se ovdje zloupotreba veže uz drastične posljedice.

#### **4.4. Intrinzična smrtnost**

*„...Jer svatko od vas ima svoju vlastitu smrt, nosi je sa sobom na skrovitom mjestu od rođenja, ona pripada tebi, ti pripadaš njoj...“*

#### **José Saramago, Kolebanje smrti**

Intrinzična vrijednost je unutrašnja vrijednost, ona koja pripada srži nekoga ili nečega; pojam koji se odnosi na specifični raspored bolesti povezanih sa starenjem za intrinzične uzroke smrti koje imaju funkciju „unutrašnjeg biljega smrti“. Povećan rast biomedicinskih znanosti dovodi do toga da smo u mogućnosti intervenirati kod brojnih, zasad smrtnih bolesti ili stanja i produljiti trajanje života osoba koje su teško bolesne. Vrijeme dobiveno takvom intervencijom medicinskih i farmaceutskih znanosti se za neke manifestira kao kvalitetno vrijeme, dok za druge ono čini vrijeme invaliditeta u kojem samo produljuju svoje živuće stanje.

U studiji koja uspoređuje obrasce mortaliteta i pojave bolesti uzrokovane starenjem u tri taksonomski potpuno različite životinjske vrste (čovjek, pas, miš), pokazano je da se u slučaju psa i miša pokazuje sličnost u krivulji preživljenja dok se, suprotno očekivanom kod čovjeka jasno vidi ubrzana stopa propadanja fizičkih funkcija nakon neke točke života u odnosu na ostale dvije vrste. (Carnes, Olshansky, Grahn 1996.) Pokusne životinje su bile tretirane humano, no bez drastičnih koraka poduzetih da im se odgodi smrt. Medicinska pomoć je odgodila nastupanje smrti za većinu naše ljudske populacije i umjetno premjestila početak vremena zakazivanja u ranije vrijeme života.

Dakle iako mi kao ljudi imamo mogućnost na pozitivan način utjecati na trajanje života i odgađanje smrti, na jednak način se odgađa i to da se zasad akutne bolesti, na isti način pretvaraju u kronične bolesti, ako je termin nastupa bolesti jednak a trajanje starije dobi produljeno. To za sobom vuče brojne medicinske implikacije

Ono što je smisao istraživanja ili bi barem trebao biti jest pokušaj medicine da ne samo odgodi nastup smrti kao takve već da produlji zdrave, kvalitetne godine života za pojedinca i cjelokupnu populaciju.

#### **4.5. Odnos reprodukcije i smrti**

Kad govorimo o tome koliko je smrt biološki determinirana, odnosno možemo li genetskim putem odrediti trajanje pojedinačnog života, moramo znati da to nikad nije uistinu dokazano te se ne može uvrstiti kao argument ili protuargument. Ako se vratimo na osnovne biološke principe, karakteristika živog bića jest da se replicira ili reproducira i time nastavlja svoj genetski materijal. Postoji vrlo jasno vidljivo natjecanje između reprodukcije i smrti i ono je od najveće važnosti za svaki organizam. Postoje vrlo precizni biološki faktori koji reguliraju rast do spolne zrelosti, spolnu zrelost te brigu za mlade kao garanciju sigurnosti našeg genetskog materijala na naše živuće potomstvo.

Genetskim putem jest kontroliran put do zrelosti i reprodukcije, no znanost još uvijek nije sigurna na koji način se život ljudskog organizma nakon spolne zrelosti. Neki znanstvenici smatraju da je starenje nusprodukt neprirodnog preživljavanja našeg tijela nakon perioda reproduktivne sposobnosti i kao takvo nema nikakvu biološku ni evolucijsku funkciju (Carnes, Olshansky, Grahn 2003.)

Starenje smatramo „evolucijskim neparom“. Po Mendelu, ne postoji nikakva selekcija među post-reproduktivnim pripadnicima populacije stoga ne može postojati nekakva genetska

podloga za dugovječnost. Starenje i bolesti koje prate starost su zapravo neodvojiva pratilja izrazito nebitnog zbivanja u prirodi, a to je preživljavanje nakon post-reprodukcijuskog razdoblja. Po nekima, investiranje novca i vremena u održavanje tijela nakon reprodukcijuskog razdoblja nije ništa drugo nego uzaludno potrošeno.

#### 4.6. Biološke osnove starenja

Što je zapravo starenje i kako do njega dolazi? Dakle, prema dosadašnjim saznanjima, starenje se objašnjava kao posljedica greški i nepravilnosti u diobi tjelesnih stanica. Te greške su u diobi stanica u djetinjstvu i mladosti rijetke, no u starijoj dobi postaju sve učestalije. Time se mijenja i tkivo koje te stanice čine; ono stari. Koža služi kao izvrstan primjer; bore se javljaju kao posljedica grešaka u diobi stanica. Greške na vitalnim organima uzrokuju slabljenje organa dok sami ne zakažu od slabosti ili ne mogu podnijeti jednaku količinu opterećenja kao dosad. Objasnimo greške u diobama stanica.

DNA je sastavljena od dva paralelna spiralna lanca koji su međusobno povezani nukleotidnim bazama povezane vodikovim vezama. Tijekom diobe te veze pucaju, lanci se odvajaju, na nukleotidne baze koje su ostale spajaju se nove odgovarajuće baze i tako nastaje drugi lanac koji je identičan odvojenom lancu te dobivamo dvije identične molekule DNA. U ovom su procesu logično moguće i greške, koje se najčešće zbivaju na krajevima lanaca, pa zato ti dijelovi sami po sebi ne sadrže nikakve bitne informacije. DNA se prilagodila tome tako da se najveći broj grešaka zbiva na krajevima njezinih lanaca. Na njezinim rubnim dijelovima, koje nazivamo telomerama, stavila je više nizova nukleotidnih baza (TTAGGG) i na taj način stvorila zaštitni sloj za važne informacije koje se nalaze u središnjem dijelu molekule; problem je u tome što telomere nisu beskonačne. One se s vremenom „potroše“ pa greške zahvaćaju i bitan dio molekule.

Greške koje spominjemo se događaju najčešće tako što zadnjih nekoliko nukleotidnih baza u lancu ispadne. Broj dioba koje telomere mogu izdržati naziva se *Hayflickova granica*. Kad se ta granice prijeđe, ulazi se u dio DNA koji sadrži bitne informacije i nakon toga sve nove stanice koje nastaju imat će tu grešku, ili neku drugu grešku, u svojoj DNA.

Način na koji znanstvenici namjeravaju spriječiti starenje jest da onemoguće da greške zahvate bitan dio DNA, a to se najbolje može postići na način da se povećaju telomere ili da se određenim znanstvenim postupcima omogući da se one regeneriraju. Rješenje ovog problema krije se u enzimu telomeraza, koji je odgovoran za obnavljanje telomera.

Telomeraza je reverzna transkriptaza, tip DNA polimeraze koja sintetizira DNA na osnovi RNA kalupa, a prvi je put otkrivena u retrovirusima; ona je enzimski kompleks koji sadrži svoj vlastiti RNA kalup komplementaran sa ponavljajućim telomernim sljedovima kromosoma. Korištenjem RNA kalupa omogućuje telomerazi da stvori višestruke kopije ponavljajućih sljedova telomera održavajući ih na taj način i u odsutnosti konvencionalnog DNA kalupa.

Mehanizam telomerazne aktivnosti su objasnili 1985.godine Carol Greider i Elizabeth Blackburn proučavajući protozou *Tetrahymena*. Telomeraza *Tetrahymena* se nalazi u kompleksu sa 159 nukleotida dugom RNA koja sadržava slijed 3'-AACCCCAAC-5'. Ovaj je slijed komplementaran sa telomernim ponavljanjem *Tetrahymena* (5'-TTGGGG-3') i poslužit će kao kalup za sintezu telomerne DNA.

Korištenje ove RNA kao kalupa omogućuje telomerazi da produlji 3' kraj kromosomske DNA za jednu ponavljajuću jedinicu više od originalne duljine. Komplementarni se lanac tada može sintetizirati djelovanjem kompleksa polimeraze  $\alpha$  i primaze korištenjem konvencionalne RNA početnice. Uklanjanje RNA početnice će ostavit jednolančani 3' kraj kromosomske DNA koji može stvarati petlje na kraju eukariotskih kromosoma. Znati kako telomere kontroliraju stanično starenje je ključno za razumijevanje i eventualno sprječavanje procesa starenja.

#### **4.7. „Liječenje“ starenja**

Proces starenja će u narednih nekoliko desetljeća biti objekt istraživanja. Puno se otkrilo iz proučavanja Wernerovog sindroma, rijetkog genetskog poremećaja u kojem je normalan biološki sat, sat starenja, dramatično i intenzivno ubrzan. Bolest rezultira u neobičnom fenomenu da pacijenti u svojim tinejdžerskim i ranim dvadesetim godinama imaju sijedu kosu, kataraktu, atrofirane mišiće i gubitak koštanog tkiva koji je normalan samo za vrlo stare osobe. Biopsija kože pokazuje strukturu tkiva koja je slična onoj kod ostarjelih osoba, a stanice pokazuju neobično veliku nesposobnost repliciranja.

Prerano starenje i rana smrt koja se prije činila kao velika nepoznanica sada više nije. Otkrio se defekt u genu koji kodira za normalan protein koji se naziva helikaza. Helikaza interferira sa normalnim procesom u popravku DNA, čije izostajanje izgleda da je sada ključ u preranom starenju. Defektna helikaza također uzrokuje povećanu incidenciju karcinoma, ranu srčanu bolest i rijetke kožne bolesti. Identifikacija uloga helikaze i popravka DNA u

ovom neobičnom procesu Wernerovog sindroma ima očit učinak na naše shvaćanje normalnog procesa starenja.

Prvi pokušaji da se uspori i oslabi proces starenja je fokusiran na to da se pomogne tijelu da se riješi visoko reaktivnih molekula slobodnih radikala koji oštećuju DNA, proteine stanice i ostale kritičke biološke supstance. Tijelo ima svoje vlastite obrane protiv slobodnih radikala, uključivši prirodne antioksidanse. Da bi se povećala obrana tijela, postoji čitav spektar dodataka antioksidanasa uključujući vitamin E i C, beta-karoteni, selen, i oni su svi bili predloženi kao terapija. Administracija antioksidansa u životinja djelomično produljuje život no ne postoji nikakvi dokazi da se to isto zbiva i kod ljudi. Terapija antioksidansima je početak prihvaćanja teze da je starenje stanje koje se može tretirati.

C.Greider 1990.godine je potvrdio da je starenje uzrokovano progresivnim skraćivanjem telomera. Upravo zbog toga što postoji čitav niz faktora koji su uključeni u starenje, nije vjerojatno da će medicinske intervencije usmjerene na telomerazu biti jedini odgovor za sprječavanje starenja. Uzevši u obzir otkrića koja se bave slobodnim radikalima i ulogom proteina helikaze u Wernerovoj bolesti, čini se da ulazimo u novo doba razumijevanja procesa starenja.

#### **4.8. Tkivni inženjering**

Rastuće znanje o biokemijskim procesima koji se bave staničnim rastom i regeneracijom daje nam nove i bitne strategije za popravljajem ili zamjenom oštećenih tkiva ili organa. Danas se radi na tome da se uz pomoć tehnike staničnog uzgoja proizvodi zamjensko tkivo. Postoji širok spektar tkiva ili organa koji su dobiveni tkivnim inženjeringom koji će za jedno desetljeće biti u mogućnosti koristiti u kliničke svrhe.

Uspjeh koji je sad zamijećen je usmjeren na mogućnost stimuliranja tijela da regenerira vlastito izgubljeno koštano tkivo koje se izgubilo kroz bolest ili nesreću. Ova se tehnika bazira na prirodno prisutnim tvarima unutar tijela, proteini odgovorni za morfogenezu kosti, koji stimuliraju novi rast kosti tako što usmjeravaju nezrele, nespecijalizirane stanice, odnosno matične stanice.

Navedene tvari su odgovorne velikim dijelom za regeneraciju kostiju nakon frakture. Vidimo namjenu u paradentozu, bolesti koja se pojavljuje zbog gubitka koštanog tkiva u čeljusti prilikom čega otpadaju zubi. Pacijenti na kojima se bude primjenjivao ovaj postupak uspjeh će zadržati svoje zube puno dulje i, ako je potrebno, ubrzati ugradnju zuba u čeljust.

Postoje također slični medicinski pokušaji da se upotrijebe laboratorijski proizvedeni proteini koji stimuliraju stanični rast i on se uglavnom zasad svodi na tretiranje oštećenja leđne moždine i gubitak sluha.

Živčane stanice zasad ne pokazuju odgovor na terapijske pokušaje kojima se pokušava inducirati ponovni rast. Kao posljedica, mnogi su pacijenti sa oštećenom leđnom moždinom zauvijek osuđeni na ireverzibilnu paralizu određenog dijela tijela. No, nedavno je provedeno istraživanje na životinjama sa prekidom u leđnoj moždini. Krajevi prekinute leđne moždine spojeni su mostom sačinjenim od perifernog živčanog tkiva uz dodatak faktora rasta živčanih stanica. Primijećeno je da se u nekih pokusnih životinja dogodila značajna regeneracija leđne moždine. Regeneracija koja se dogodila u tih pokusnih životinja, bila je popraćena djelomično obnovljenom funkcijom i omogućila im je limitiranu sposobnost stajanja. Postoji nada da se slični rezultati mogu dobiti u pokusima na ljudima sa značajnom ozljedom kralježnice.

Pokusi su provedeni i u istraživanju vraćanje sluha u starijih osoba. Vraćanje sluha bi moglo postati moguće ako znanstvenici budu uspjeli regenerirati dlačice koje imaju ulogu slušnih receptora u unutrašnjosti uha, u ušnom kanalu. Kad te dlačice počnu odumirati u starijoj dobi, smanjenje sluha je trajno jer se oštećene stanice ne regeneriraju. Primijećeno je to da ostali sisavci imaju slušne dlačice koje su slične onima u ljudi, ali njihove slušne dlačice imaju sposobnost regeneracije. Znanstvenici nisu sigurni koji su mehanizmi odgovorni za regeneraciju slušnih dlačica u ostalim sisavcima i mogu li se ti mehanizmi upotrijebiti da se spriječi gubitak sluha, odnosno čak možda i vrati funkcija sluha, u osoba kojima odumiru slušne dlačice.

Liječnici i etičari se brinu da bi rastuće znanje o genetskoj građi pojedine osobe mogao biti problem u smislu zapošljavanja i osiguranja. Osiguravajuće tvrtke možda neće na jednak način reagirati ako unaprijed znaju da osobu čeka određena zdravstvena sudbina u smislu kroničnog ili fatalnog oboljenja.

Ono što je kritično u svemu ovome jest kako će nove generacije terapije biti financirane i hoće li cijenom biti dostupne široj populaciji? Pretpostavka je da će molekularne terapije biti iznimno skupe, a prva generacija bi mogla izazvati velike probleme u smislu da će izazvati pretvorbu zasad akutnih, letalnih bolesti u kronične, i tako imati sasvim nove potrebe koje će opterećivati zdravstvenu blagajnu.



#### 4.9. Kritički osvrt na ostvarenje sna o dugovječnosti i vječnom zdravlju

Pogledajmo koji bi utjecaj dugovječnost imala na društvo i okolinu. Dugovječnost sama po sebi nije negativan pojam, no trebamo uzeti u obzir da njezine posljedice možda jesu.

Prvo, tehnologije koje bi omogućavale dugovječnost će u početku biti vrlo skupe i moći će si ih priuštiti samo malen broj ljudi, što je nepravedno; to znači da će samo bogati ljudi biti dugovječni. Tim se pitanjem bavi teorija distributivne pravednosti. Prema idejama liberalizma i prema idejama J.S. Milla i J. Rawlsa, smatra se da se ne smije zabraniti bogatima da budu dugovječni, ali da se te tehnologije trebaju oporezivati, a novcem od poreza bi se ulagalo u zdravstvene institucije za siromašne.

Drugo, postavlja se pitanje kako će u slučaju takve dugovječnosti biti regulirana reprodukcija. Ako smanjimo mortalitet time što smo spriječili starenje i smrt od posljedice starosti, a ako natalitet ostane kao ranije, posljedica će biti prenapučenost. Moguće je zabraniti reprodukciju onima koji žele dugovječnost i reći ljudima da mogu birati između djece i dugovječnosti. Tu odmah nailazimo na poteškoće, jer smatramo da će se naići na golem otpor ideji da osobe u startu moraju odlučiti nikad ne biti roditelji.

Harris smatra da će dugovječnost donijeti novi sustav vrijednosti; zbog toga što će biti dugovječni, ljudi neće više htjeti imati djecu jer će oni sami živjeti vječno. Naravno, nemamo empirijske dokaze koji bi podržali ovu tvrdnju.

Vidimo da, što se tiče dugovječnosti kao ideje, imamo određene poteškoće koje još nisu razjašnjene, kao pitanje reprodukcije i druge otvorene teme na koje se trebaju ponuditi odgovori kako bi se jednom kad se ljudima zaista i pruži dugovječnost znalo uz koja ograničenja dolazi dugovječnost. Dugovječnost bi bila značajna promjena u svim domenama društva.

Bilo koja promjena ljudskog društva, koliko god ona bila pozitivna, ima potencijal unijeti nove probleme, pa tako i kontinuirana borba s bolestima. Briga o karcinomima, kardiovaskularnim problemima i ostalim bolestima i briga o pripadajućem trošku liječenja će se zamijeniti brigom o tome što je populacija naglo postala sve starija i neprirodno stari ljudi postaju novi zdravstveni problem. Prenapučenost je opasnost za ljude i to naravno nije novost ni nešto što bi bilo poželjno podebljati. Zatim, kao što je već navedeno, iskorištavanje moći koje donosi napredak medicine, također se mora uzeti u obzir

U svom romanu, „Kolebanje smrti“, Jose Saramago briljantno dočarava scenarij u kojem bi smrt, dala otkaz i odlučila da je njeno postojanje besmisleno. Unatoč tome što ovaj razvoj situacije predstavlja najsretnije rješenje i ono kojem se nada većina živućih

znanstvenika, povlačenje Smrti (autor navodi smrt kao antropomorfnu smrt sa velikim S), sa svoje prirodne pozicije rezultiralo bi kontroverznim situacijama na koje nismo pripremljeni niti bismo ikad mogli biti s obzirom na naš biološki mentalni sklop.

Postavlja se jasno pitanje, što će se u društvenom, gospodarskom, političkom i moralnom smislu dogoditi sa građanima zemlje u kojoj smrt više ne „živi“. Crkva se osjeća ugroženo; njeno postojanje postaje besmisleno jer je vječni život zagarantiran svima. U odsutstvu smrti, počinju se stvarati „groblja živih“- utvrde, gradske četvrti, domovi sretnog starenja koji bi se širili sa širenjem broja osoba treće i četvrte životne dobi, koji do u beskonačnost stare i svakim danom propadaju; zbiva se potpuno izvrtnje paralelograma stanovništva. Javljaju se problemi u ustroju državne vlasti, propadaju različite profesije i nastaje velika potražnja za novim profesijama za koje se nema dovoljan broj stručnjaka.

Odmah na početku, u raznim dijelovima društva, primjetno je da je odsustvo smrti ne „oaza, vrt, neki novi raj“ nego pakao. Vjerno se dočarava kaos koji nastaje među ljudima u tom nedostatku temeljnog prirodnog zakona.

Iz svega navedenog vidimo kako je pitanje bismo li uopće profitirali od značajnog produljenja ljudskog života, otkrića „kamena mudraca“, eliksira mladosti ili kako god da se mitski nazvalo rješenje problema zvano starost, bolest i smrt, sasvim legitimno.

## **5. ZAKLJUČCI**

U ovom radu istražuje se utjecaj medicinskih i farmaceutskih inovacija na produljenje očekivanog trajanja života. Određeni broj znanstvenika tvrdi da je , u godinama u kojima je na medicinskom tržištu bilo više novih molekularnih entiteta, zabilježen pad mortaliteta.

Za razliku od ovih decidiranih tvrdnji, mi ovu tezu kritički preispitujemo. Pokušava se, naime, istražiti u kojoj je mjeri napredak u biomedicinskim znanostima i tehnologiji doprinio sve većoj dugovječnosti, odnosno sniženju mortaliteta. Podrobno se razmatraju dvije još uvijek suprotstavljene teze: biotehnološka i socijalna.

S obzirom na to da je danas neporeciva činjenica da ljudi sve duže žive, u ovom radu pokušavamo odgovoriti koliku zaslugu za to uistinu imaju degenerativne bolesti današnjice. Posebnu pozornost smo u radu posvetili analizi uspjeha novih molekularnih entiteta u liječenju bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, karcinomi i neurodegenerativne bolesti.

U radu dolazimo do zaključka da novi lijekovi zasigurno, na bitan način, doprinose u smanjenju mortaliteta, i to ne samo u starijoj životnoj dobi. Naprotiv, analize pokazuju da novi molekularni entiteti dovode do sniženja mortaliteta u mlađoj životnoj dobi.

Sve u svemu, od iznimne je važnosti nastaviti sa istraživanjem otkrića novih lijekova. Novi prostor za istraživanja otkriva se u području genetskog inženjeringa. Sa sve većim znanstvenim napretkom, postavlja se imperativni zahtjev za etikom i interveniranjem u čovjekov život.

Koliko god su novi lijekovi od neprocjenjive važnosti u liječenju, pa i produljenju prosječno očekivanog trajanja života, činjenica je i da i ekonomski, socijalni i ekološki uvjeti tome daleko doprinose.

## 6. LITERATURA

1. A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>, pristupljeno 3.6.2015.
2. Braunwald E. Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities. *N Engl J Med*, 1997, 337, 1360-1369.
3. Carnes B, Olshansky S. A Realist View of Aging, Mortality, and Future Longevity. *Population and Development Review* 2007, 33(2), 367-381.
4. Cerovac I, Juretić M, Moderčin H. Besmrtnost i etika. Rijeka, Filozofski fakultet, Sveučilište u Rijeci, 2009, str. 261-274.
5. Cooper G, Hausman R. Stanica- molekularni pristup. Zagreb, Medicinska naklada, 2004, str. 157-158., 191-192., 330-331., 642-643., 660-661.
6. Cutler D, Deaton A, Lleras-Muney A. The Determinants of Mortality. Cambridge, NBER Working Paper No.11963, 2006, str. 18-21.
7. Cutler D, Richardson E. Your Money and Your Life: The Value of Health and What Affects It. Cambridge, MIT, 1999, str. 99-132.
8. Cutler D. The Return to Biomedical Research: Treatment and Behavioral Effects. Harvard University, 2001, str. 28-46.
9. Čović A. Etika i bioetika: razmišljanja na pragu bioetičke epohe. Zagreb, Pergamena, 2004, str.157-164.
10. Earl S. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007, 356, 2388-2398.
11. Gašparović I, Starčević-Čizmarević N, Perković O, Genetika neurodegenerativnih bolesti. Rijeka, Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, *Medicina Fluminensis* 2013, 49, 144-156.
12. Goldman D, Smith J. Socioeconomic Differences in the Adoption of New Medical Technologies. Cambridge, NBER Working Paper No.11218, 2005, str. 1-5.
13. Hathaway N. Vodič kroz mitologiju. Zagreb, Denona, 2006, str. 168-169.
14. Hutin S. Alkemija. Naklada Jesenski i Turk, 2007, 85-86.
15. Klaić B. Rječnik stranih riječi. Zagreb, Nakladni zavod Matice hrvatske, 1990, str. 552, 997.
16. Rang H, Dale M, Ritter J, Moore, P. Farmakologija. Zagreb, Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006, str. 738-751.

17. Rubelj I. Telomeres control cell aging. Zagreb, Ruđer Bošković Institut, 2010, str. 69-75.
18. Saramago J. Kolebanje smrti. Zagreb, V.B.Z.d.o.o., 2009, str. 19-47, 68-93.
19. Schnittker J, Karandinos G. Methuselah's medicine: Pharmaceutical innovation and mortality in the United States, 1960-2000. *Social Science & Medicine*, 70, 2010, 961-968.
20. Schwartz W. Life without Disease. Berkeley, University of California Press, 1988 str. 2-10, 27-35, 53-66.
21. Tamarin R. Principles of Genetics. New York, McGraw-Hill, 2004, str. 17-19.
22. The Aging Population in the Twenty-First Century: Statistics for Health Policy. 1988, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>, pristupljeno 1.6.2015.
23. Vidaček N, Pavlić D, Perić M, Rubelj I. Lifestyle, telomeres and aging – what is the connection? Zagreb, Institut Ruđer Bošković, Laboratorij za molekularnu i staničnu biologiju, 115, 465-468.
24. Zorić A, Horvat A, Slade N. Obitelj gena p53-uloga u razvoju organizma i tumorigenezi. Zagreb, Institut Ruđer Bošković, *Medicina Flumensis* 2010, 46, 135-143.

## **7. SAŽETAK / SUMMARY**

### **SAŽETAK**

Čovjekova težnja za dugovječnošću postoji od najranijih dana. Rješenje za dugovječnost oduvijek se tražilo u znanosti, a vjera da se uz pomoć znanosti može produjiti čovjekov život bila je prisutna i kod Gilgameša, Paracelzusa, Decartesa, Bacona...

Novi lijekovi (novi molekularni entiteti), produjtenju očekivanog trajanja života zasigurno su doprinijeli. Znanstvenici pokušavaju naći rješenje za kronične bolesti i stanja za koje za sada nema jednostavnog rješenja, a koje su uzrok povećane smrtnosti u razvijenim zemljama. Od iznimne je važnosti nastaviti sa istraživanjem otkrića novih lijekova. Novi prostor za istraživanja otvara se u području genetskog inženjeringa. Koliko god su novi lijekovi od neprocjenjive važnosti u liječenju, pa i produjtenju prosječno očekivanog trajanja života, činjenica je i da i ekonomski, socijalni, ekološki uvjeti tome daleko doprinose.

### **SUMMARY**

The quest for immortality, and longevity, has existed through the ages. exists since the early ages of humanity. And that quest was documented in the works of the philosophers and scientists of their respective eras, such as Gilgamesh, Paracelsus, Descartes, Bacon....Science has had a central role in this persuit through history and still, today, is looked to for solutions. The newest field of research, Genetic Engineering, might offer some of our greatest solutions to curing disease. However, even with Science finding answers to these medical questions we can not undermine other causes to extend life span such as social, cultural and enviornmental issues.

## **8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD**

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Samostalni kolegij – Sociologija u farmaciji  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### PRODULJENJE PROSJEČNO OČEKIVANOG TRAJANJA ŽIVOTA: ULOGA LIJEKOVA

Žaklina Bisaga

#### SAŽETAK

Čovjekova težnja za dugovječnošću postoji od najranijih dana. Rješenje za dugovječnost oduvijek se tražilo u znanosti, a vjera da se uz pomoć znanosti može produljiti čovjekov život bila je prisutna i kod Gilgameša, Paracelzusa, Decartesa, Bacona...

Novi lijekovi (novi molekularni entiteti), produljenju očekivanog trajanja života zasigurno su doprinijeli. Znanstvenici pokušavaju naći rješenje za kronične bolesti i stanja za koje za sada nema jednostavnog rješenja, a koje su uzrok povećane smrtnosti u razvijenim zemljama. Od iznimne je važnosti nastaviti sa istraživanjem otkrića novih lijekova. Novi prostor za istraživanja otvara se u području genetskog inženjeringa. Koliko god su novi lijekovi od neprocjenjive važnosti u liječenju, pa i produljenju prosječno očekivanog trajanja života, činjenica je i da i ekonomski, socijalni, ekološki uvjeti tome daleko doprinose.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 40 stranice, 0 grafičkih prikaza, 0 tablica i 32 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Dugovječnost, starenje, genetika, životni vijek, novi molekularni entiteti, novi lijekovi, kronična bolest

Mentor: **Dr. sc. Živka Juričić**, *izvanredna profesorica, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Živka Juričić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Renata Jurišić Grubešić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Lidija Bach-Roжеcky**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2015.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Independent course –Sociology in Pharmacy  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### EXTENSION OF AVERAGE LIFE EXPECTANCY: THE ROLE OF PHARMACEUTICALS

Žaklina Bisaga

#### SUMMARY

The quest for immortality, and longevity, has existed through the ages. exists since the early ages of humanity. And that quest was documented in the works of the philosophers and scientists of their respective eras, such as Gilgamesh, Paracelsus, Descartes, Bacon...Science has had a central role in this persuit through history and still, today, is looked to for solutions. The newest field of research, Genetic Engineering, might offer some of our greatest solutions to curing disease. However, even with Science finding answers to these medical questions we can not undermine other causes to extend life span such as social, cultural and enviornmental issues.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 40 pages, 0 figures, 0 tables and 32 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Longevity, aging, genetics, lifespan, new molecular entities, new drugs, cronic illness

Mentor: **Živka Juričić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Živka Juričić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Renata Jurišić Grubešić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2015.

