

JANUSZ KOCIK

*Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii
im. gen. Karola Kaczkowskiego
Kozielska 4, 01-163 Warszawa
E-mail: J.Kocik@wihe.waw.pl*

BIOTECHNOLOGIA A BIOTERRORYZM – JAK NIE ZEPSUĆ DOBROCZYNNYCH OWOCÓW BADAŃ NAD ORGANIZMAMI ZMODYFIKOWANYMI

Ostatnie lata przynoszą lawinowy wręcz rozwój badań podstawowych i nowych aplikacji biotechnologii. Tradycyjne metody produkcji dużych ilości białka dobrej jakości są czasochłonne i drogie. Biotechnologia zaprzęga często zaprzysięgłych wrogów ludzkości – mikroorganizmy wcześniej chorobotwórcze lub potencjalnie szkodliwe – do niewolniczej pracy na korzyść człowieka. Pracowite bakterie zmodyfikowane genetycznie dostarczają szybko i w dużych ilościach nowe szczepionki przeciwko chorobom zakaźnym i przeciwciała używane w chorobach nowotworowych. Technologie te ułatwiają szybki postęp w medycynie. Zmodyfikowane genetycznie zwierzęta produkują mleko zawierające przeciwciała i inne białka, jak: interferon, osoczowy czynnik krzepnięcia ratujący chorych na hemofilię lub „ludzką” insulinę. Nie zawierająca odmiennych genetycznie aminokwasów, jak dawniej stosowane insuliny pozyskiwane z trzustek wieprzowych lub wołowych, powoduje ona przez to mniej dramatycznych odczynów uczuleniowych i innych działań ubocznych, dawniej często obserwowanych u chorych na cukrzycę insulinozależną. Do produkcji „humanizowanych” białek używa się również roślin uprawnych. W USA zmodyfikowano genetycznie ryż, skłaniając go do produkcji alfa-antytrypsyny, enzymu zbawienego w leczeniu mukowiscydozy. Pod koniec lat 90. ubiegłego wieku produkcji światowej insuliny, hormonu wzrostu, szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i przeciwciała do terapii przeciwnowotwo-

rowych, pochodziła z genetycznie zmodyfikowanych organizmów.

To już standard ale rozwój nauk biologicznych dostarcza nam dalszych powodów do ekscytacji. Jesteśmy świadkami bardzo szybkiego postępu w dziedzinie opisywania funkcji genów (genomika funkcjonalna). Techniczną możliwość określenia sekwencji DNA posiadaliśmy wiele lat temu (1977). Dwadzieścia lat później sekwencjonowaliśmy już całe genomy organizmów żywych. Do zsekwencjonowania genomu człowieka doszło wcześniej niż podejrzewaliśmy, że będzie to możliwe – w 2001r. Podstawowa zasada genomiki strukturalnej, jeden gen – jeden produkt, zdezaktualizowała się. Komórki o tym samym genotypie mogą mieć różny fenotyp i funkcje. Zapewniana jest coraz większa dostępność danych na temat sekwencji genomu ludzkiego w bazach Human Genome Project i Human Genome Diversity Project – publicznie i bezpłatnie (Narodowe Instytucje Zdrowia) lub komercyjnie (firma Celera). Na naszych oczach dokonuje się sekwencjonowanie genomów całych mikroorganizmów, m.in. mikroorganizmów uznanych za broń biologiczną (wąglik, tularemia, dżuma). Prowadzone są badania z zakresu genomiki porównawczej. Prowadzi się różnicowanie funkcji komórek zakażonych i zdrowych uzyskując dane nt. patogenyzy chorób zakaźnych. Określa się nowe szlaki metaboliczne patogenów. Poprawia to nasze możliwości obronne, daje lepsze możliwości detekcji i identyfikacji infekcji a w przyszłości może

natychmiastowe antidotum na coraz bardziej „wymyślne” sposoby ataku szybko adoptujących się mikroorganizmów. Następuje rozwój epidemiologii molekularnej – powstają bazy molekularnych „odcisków palców” mikroorganizmów, uzyskanych przy użyciu różnych technik. Wiele technik związanych z DNA (określanie profilu genetycznego, narzędzia do porównawczego badania wielkich fragmentów lub całych genomów: zastosowania nanobiotechnologii, biorobotyki, bioinformatyka obecnie już dostępne w postaci czipów mikromacierzy DNA) stanie się a procesy ich wytwarzania ulegną „tajwanizacji” (będą łatwe i przez to kontraktowane poza krajami wysoko rozwiniętymi). Rozszerzy to transfer tych technologii. Ich kontrolowanie będzie coraz trudniejsze. Mogą się one znaleźć w niepowołanych rękach.

Z drugiej strony, niepohamowany rozwój nauki powoduje, że w ostatnich latach coraz więcej mówi się o bliskim wprowadzeniu do rutynowej praktyki klinicznej terapii genowych wycelowanych w różne niedoskonałości układów enzymatycznych w chorobach genetycznie uwarunkowanych lub w odrębności genetyczne komórek nowotworowych. W pierwszym wypadku celem jest zastąpienie uszkodzonych genów i przez to produkcja białek enzymatycznych, które pozwolą na odwrócenie defektu genetycznego. W przypadku terapii przeciwnowotworowych chodzi o supresję genów, których produkty przyspieszają rozwój nowotworu (tzw. onkogenów) lub przywrócenie funkcji genów hamujących nowotworzenie (tzw. genów supresorowych). W terapii genowej kluczowym elementem jest mechanizm wprowadzenia leczniczego genu do komórki chorej czy nowotworowej. I znów przewrotny geniusz ludzkiego umysłu próbuje wykorzystać swych wrogów we własnej sprawie. Sekwencje genowe, których ekspresja jest pożądana w tkance chorej lub nowotworowej są wprowadzane do genomu wirusów, które najczęściej nie są zbyt groźne dla człowieka – powodują infekcje o „znośnym” przebiegu. Wiele z nich jest dodatkowo osłabianych (atenuowanych) przez wielokrotne hodowle (pasaże) lub celowane „wyłamywanie zębów jadowych” – modyfikacje genowe nokautujące czynniki zjadliwości. Wirus, zakażając komórkę, zmusza jej aparat genetyczny do produkcji własnych białek strukturalnych ale, niejako przy okazji, do ekspresji białka pożądanego przez konstruktora. Tą wielbłądzią rolę transportera (wektora) genu do komórki docelowej pełnią najczęściej ade-

nowirusy. Ich rola jednak zwykle szybko się kończy. Podane raz czy dwa stymulują reakcję odpornościową organizmu. Kolejne podania są często nieskuteczne. Wirus jest szybko eliminowany i spada ekspresja pożądanego genu. Podobnie jest w przypadku genetycznie modyfikowanego wirusa krowianki. Choroba wysypkowa przezeń powodowana nie należy do przyjemnych mimo, że wirus jest o niebo łagodniejszy o swego groźnego kuzyna – wirusa ospy prawdziwej i był niegdyś używany w kampaniach szczepień przeciwo-wspowych. Dokonano także przez wielokrotne pasaże atenuacji szczepu Ankara wirusa krowianki uzyskując wirus zmodyfikowany, tzw. MVA. Wirus ten jest chętnie wykorzystywany w terapiach genowych ze względu na dużą pojemność (są to największe wirusy w przyrodzie). Można więc „upakować” wiele interesujących genów. Jednakże duża powierzchnia kapsydu wirusa „upstrzona” jest wieloma antygenami – „punktami uchwytu” dla komórek układu odpornościowego. Efekt? Nie da się podać bezkarnie wirusa aby uzyskać stabilną ekspresję pożądanego białka. Przeszkody te próbuje się ominąć stosując naprzemiennie różne wektory lub wykorzystując w terapii genowej lentiwirusy, których naturalną umiejętnością jest unikanie odpowiedzi odpornościowej organizmu i powodowanie przewlekłych infekcji.

Wraz z rozwojem możliwości obliczeniowych w biologii (bioinformatyki) i nowych narzędzi (np. spektrometrii masowej) wzrasta możliwość badania funkcji białek – produktów genów (proteomika). Możemy się spodziewać pojawienia się możliwości badania wszystkich białek komórki (tkanki) w jej naturalnym stanie jednocześnie – na jednym „czipie”. Spowoduje to niewątpliwie usprawnienie projektowania leku na poziomie molekularnym. Jednakże wiele z tych cząsteczek (neuropeptydy, hormony) może być udoskonalonymi toksynami, które szalenie będzie mógł wykorzystać przeciwko ludzkości.

Coraz bardziej dostępne będą dane o podatności na choroby obecnie jedynie podejrzane o podłoże genetyczne. Da to możliwość indywidualnego projektowania leków (farmakogenetyka). Jednakże, tworzenie personalnych baz danych genetycznych może spowodować, że dostępność do nich zapewnią sobie pracodawcy, ubezpieczalnie, co może narazić nas próby preselekcji przy dostępie do świadczeń lub stanowisk.

Jest też zapewne marzeniem wielu terrorystów mieć możliwość precyzyjnego wyse-

lekcjonowania jednorodnej grupy możliwej do zaatakowania. Często ich pobudki mają przecież podłoże etniczne lub rasowe. Jednakże już teraz wiadomo, że różnorodność genetyczna w obrębie ras jest większa niż między rasami. Obecnie mało prawdopodobne jest zaprojektowanie broni rasowej. Nie wiadomo czy w tyglu mieszających ras jakim jest dzisiejszy globalizujący się świat kiedykolwiek odnajdą się różnice dające możliwość selektywnego ataku genetycznego, poza być może izolującymi się geograficznie populacjami, których członkowie mogą być zbliżeni genetycznie, jak np. Eskimosi lub Indianie Amazońscy. Trudno jednak uznać, że będą oni celem ataków terrorystycznych. Trudno jednakże mieć pewność, że niektóre grupy terrorystyczne, których celem jest zniszczenie ludzkości, będą się obawiać efektu „bumerangu” broni w stosunku do ich samych czy ich bliskich.

We współczesnym rolnictwie zwierzęta hodowlane i rośliny uprawne stanowią populacje wsobne homogenne pod względem genetycznym. Konsekwencje użycia broni genetycznej mogą być tu większe niż uderzenie na populację ludzką. Widzieliśmy jak katastrofalne skutki socjo-ekonomiczne przyniosły epidemie naturalnych chorób zakaźnych zwierząt (BSE, pryszczycza). Żywe organizmy modyfikowane genetycznie są używane w profilaktyce i zwalczaniu chorób roślinnych, chwastów i szkodników zwierzęcych. Jest to niewątpliwie efekt dobroczynny dla człowieka. Z wielką ostrożnością należy jednak śledzić trudno zauważalne efekty nowych czynników biokontrolnych w ekosystemach, w których są one używane. Przykładem nieprzewidzianego efektu nowego czynnika biokontrolnego była australijska wirusowa szczepionka antykoncepcyjna przeciw gryzoniom oparta na wirusie ospy mysiej, zmodyfikowanym przez wprowadzenie genu interleukiny 6. Zamiast prowadzić do bezpłodności, co było celem badaczy, wirus zaczął efektywniej zabijać myszy – nawet te wcześniej uodpornione szczepieniem. Zaiste, radykalnie skuteczny środek antykoncepcyjny. Badania opublikowano mimo protestów komisji etycznych i dużych rozterek samych badaczy oraz powtórzono w ośrodku amerykańskim, po to tylko, aby sprawdzić czy to możliwe. Ostatnimi czasy doszło też do udanego odtworzenia wirusa polio z podstawowych elementów. Można powiedzieć: stworzono życie, choć tylko jeden z jego najprostszych przejawów. Oprócz funkcji poznawczej i po-

twierdzenia cokolwiek zarozumiałej teorii, że człowiek, jeśli się postara, może aspirować do roli Stwórcy, ten precedens może mieć dobroczynny skutek. Oto możemy odtworzyć mikroorganizm chorobotwórczy; sprawcę choroby, która jest już praktycznie wykorzeniona w skali globu; wrócić do niego i opracować nowe szczepionki, jeśli zajdzie taka potrzeba. Czy można w związku z tym pozbyć się kolekcji szczególnie niebezpiecznych patogenów takich jak wirus ospy prawdziwej, przechowywany tylko w dwóch laboratoriach na świecie? I czy nie otwiera to dla terrorysty drogi do utworzenia dowolnego czynnika chorobotwórczego z elementów zakupionych w internetowym „supermarkecie” akcesoriów do badań biologicznych, którego to czynnika użyje potem w realnym supermarkecie spożywczym? Te zagadnienia podgrzały debatę w środowisku etyków i osób zajmujących się bezpieczeństwem zastosowań nauki. Środowiska naukowe dążą do samoregulacji tak, aby opinia publiczna nie robiła tego za nie, kierując się niepełną wiedzą, strachem przed nieznanym i brakiem zaufania do swych elit. Jak daleko może posunąć się naukowiec dążąc do wynalezienia cudownego panaceum na raka lub tylko zaspokajając własną ciekawość? Jak chronić istniejące kolekcje mikroorganizmów chorobotwórczych przed dostaniem się w niepowołane ręce? Jak spowodować aby wiedza i tworzone technologie nie posłużyły do podwyższenia zjadliwości i innych cech patogenów, czyniących je użytecznymi w walce człowieka przeciw człowiekowi? Jak daleko posuwać regulacje w dobie terroryzmu? Jak nie wylać dziecka z kąpielą, blokując swobodną wymianę międzynarodową myśli, danych, technologii w badaniach, których wyniki mogą mieć „podwójne zastosowanie” – dobroczynne i zgubne dla ludzkości? Stany Zjednoczone na bazie USA PATRIOT Act of 2001 i Bioterrorism Preparedness and Response Act of 2002 wprowadziły ścisłe regulacje w obrocie wyselekcjonowanymi patogenami, danymi i materiałami ich dotyczącymi oraz dodatkowe zabezpieczenia fizyczne kolekcji drobnoustrojów. Poprawia to w pewnym stopniu bezpieczeństwo, utrudnia niewątpliwie rozwój nauki. Krytycznym elementem jest zawsze człowiek – naukowiec. To co ma w głowie nie podlega kontroli. Ograniczenia nałożone na niego blokują jego kreatywność i inwencję. Czy USA przyjęły najlepszą drogę? Obecnie Komisja ds. Standardów Naukowych i Praktyk Ograniczających Rozwój Biotechno-

logii w Kierunku Destrukcyjnym Narodowej Akademii Nauk USA doradza ograniczenie restrykcyjności uregulowań. Ponadto, USA to nie jedyne miejsce gdzie rozwija się biotechnologia. Dostęp do wiedzy ma, i powinien mieć, charakter globalny. Restrykcyjne uregulowania w jednym kraju nie podnoszą globalnego bezpieczeństwa. Świat nie doczekał się dotąd nawet wspólnego „psa stróżującego” – międzynarodowej organizacji monitorującej rozwój biotechnologii pod kątem jej zabronionego użycia, jak to ma miejsce w przypadku zapobiegania proliferacji broni chemicznej (istnieje Organizacja ds. Zakazu Broni Chemicznej OPCW w Hadze) lub nuklearnej (tę rolę pełni Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej IAEA w Wiedniu). Wiele krajów, w tym Unia Europejska dba o odpowiednią kodyfikację. Jednakże tworzone regulacje narzucają głównie odpowiednie standardy bezpiecznej pracy z patogenami. Pośrednio zapewnia to ich bezpieczeństwo przed kradzieżą i niewłaściwym wykorzystaniem przez osoby trzecie. Polska wciąż czeka na rozwój własnej biotechnologii. Nie znaczy to jednak, że środowiska akademickie powinny pozostać bierne. Od czasu gdy w 2003r. na genewskim forum monitorującym rozwój zagadnień związanych tematycznie z Konwencją o Zakazie Broni Biologicznej i Toksykowej rozważano zagadnienia dotyczące uregulowań prawnych stało się jasne, że krajowe prawodawstwo nie nadąża za wiodącymi krajami Unii Europejskiej. I nie można tego stanu usprawiedliwiać niechęcią do restrykcyjnych rozwiązań blokujących rozwój naszej zapóźnionej nauki i przemysłu. Niewątpliwie potrzebne są uregulowania penalizujące w sposób bezpośredni nie tylko użycie czynnika biologicznego przeciwko zdrowiu człowieka, zwierząt i roślin ale prace bezpośrednio zmierzające w kierunku stworzenia

takiego zagrożenia. Potrzebne są zapewne prawne narzędzia do monitorowania nauki i wyciąganie w światło reflektorów nie umotywowanych prac nad czynnikami biologicznymi. Być może potrzebny jest zborny system oceny wniosków o dofinansowanie prac naukowych składanych do Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego pod kątem czy niosą za sobą groźbę niewłaściwego wykorzystania w złych rękach. Istniejące obecnie ciało, Komisja d.s. Organizmów Genetycznie Zmodyfikowanych przy Ministrze Środowiska, ocenia planowane prace pod kątem ich bezpieczeństwa dla zdrowia personelu dokonującego zamkniętego użycia oraz środowiska przy kontrolowanym uwolnieniu lub epizodach awaryjnego uwolnienia. Zadanie oceny perspektywicznie groźnych skutków wrogiego wykorzystania wyników poszczególnych eksperymentów przed ich wykonaniem jest dalece trudniejsze. Możliwa jest cenzura wyników szczególnie wrażliwych badań przed ich zaprezentowaniem w ogólnie dostępnych publikatorach. Taka idea może napotkać zarzut ograniczania inherentnej wolności środowiska naukowego do dzielenia się owocami swej pracy. Krajowa instytucja doradcza w zakresie obrony biologicznej powołana do tych celów, jeśli kiedykolwiek powstała, miałaby trudny orzech do zgryzienia.

Potrzebna jest jednak przede wszystkim duża samoświadomość, ostrożność i wiodąca rola środowiska naukowego w zapewnieniu wspólnego bezpieczeństwa biologicznego. Towarzystwa naukowe powinny przyjąć na siebie rolę tutorów i wychowawców naukowej młodzieży opracowując programy edukacyjne, obejmujące dylematy bezpieczeństwa współczesnych nauk biologicznych oraz kształtujące postawy odpowiedzialności. Oby zbawienne owoce pracy ich umysłów i rąk nigdy nie zostały wykorzystane ze złą wolą.

BIOTECHNOLOGY AND BIO-TERRORISM: HOW TO NOT SPOIL BENEFICIAL FRUITS OF RESEARCH ON GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS

Summary

Recent years have witness massive growth of basic research and diffusion of modern biotechnology, much more efficient than traditional methods, in production of large quantities of high quality specific proteins. Given examples of new advanced molecular biology and genetical engineering show unprecedented opportunities in medicine and human health care. At the same time manipulation of pathogenic microorganisms may bring some potential risks posed by these living modified organisms. The

benefits of the more precise methods are becoming clear, but the precautionary approach demands that uncertainties and conjectural risks be addressed by corresponding research and legislation. The existing regulations on biosafety in some European countries require strengthening of protocols setting out appropriate procedures, including in particular informed agreement, in the field of safe transfer, handling and use of living modified pathogenic organisms.