

*Aktuelne teme/  
Current topics*

PATOBIOLOŠKI EFEKTI GENETIČKI  
MODIFIKOVANIH ORGANIZAMA  
(TRANSGENA) NA ZDRAVLJE ŽIVOTINJA  
I LJUDI

PATHOBIOLOGICAL EFFECTS OF  
GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS  
(TRANSGENES) ON ANIMAL AND HUMAN  
HEALTH

Drago Đorđević

Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

*Ključne reči*

genetički modifikovani organizmi,  
genetički modifikovana hrana, imunske  
reakcije, oštećenje organa, fertilitet,  
embriogeneza, tumorogeneza, ubrzano  
starenje, multisistemski poremećaji.

*Key words*

genetically modified organisms, geneti-  
cally modified food, immune reactions,  
organs disruptio, fertility, embryogenesis,  
cancerogenesis, fast aging, multisys-  
temic disorders.

*Apstrakt*

Genetički modifikovani organizmi (transgeni) se sve više koriste u biologiji i medicini za genetička istraživanja (genetski inženjering), proizvodnju vakcina, hormona, enzima, za modeliranje raznih bolesti, kao i u komercijalne svrhe. Međutim, korišćenje genetski modifikovane hrane praćeno je velikim rizicima po zdravlje ljudi i životinja. U ovom radu je prikazan opšti pregled patobioloških efekata genetički modifikovanih organizama na zdravlje životinja i ljudi.

*UVOD*

Genetički modifikovani organizmi (GMO) imaju gene [jedna ili više sekvenci deoksiribonukleinske kiseline (DNK)] veštački ubačene u njihov genom od drugih vrsta (obično zigot ili embrion), pa se nazivaju i *transgeni organizmi* [1]. U biologiji i medicini, GMO se koriste za genetička istraživanja (genetski inženjering), proizvodnju vakcina, hormona, enzima, za modeliranje raznih bolesti, kao i u komercijalne svrhe [1-5].

Organizmu domaćina, GMO su strani organizmi, koje on može (ali ne mora) prepoznati kao uljeze, koji remete njegovo biološko (fiziološko, fizičko-hemijsko, energetsko, informaciono) polje. Pri susretu sa takvim, organizmu stranim supstancijama, sistem odbrane domaćina (imunski sistem) reaguje na svim nivoima interakcije i odbrane. Urođeni imunski sistem reaguje na prvi kontakt i uopšteno, a stečeni reaguje na ponovni kontakt i specifično. Stoga, GMO mogu biti prepoznati ili neprepoznati kao antigeni (Ag), odnosno adjuvansi, ili pak sa prepoznavanjem Ag učestvovati u aktivaciji T-limfocita (GMO kostimulatori). GMO mogu delovati i na gene domaćina, izazivajući genetske poremećaje: direktno (menjaju genetski kod) i/ili epigenetički (ne menjaju genetski kod, već gensku ekspresiju, stvarajući epigenetičke pomake u ekspresiji gena) [6].

EFEKTI GENETSKI MODIFIKOVANE  
HRANE

Rezultati većine studija sa genetski modifikovanom (GM) hranom su pokazali da se pri njenom korišćenju javljaju pre ili kasnije: toksični efekti (hepatički, renalni, pankreatički, reproduktivni) i promena bioloških parametara (biohemijski, hematološki, imunološki) ljudskog organizma [7]. Uprkos tome, Savet za nauku i javno zdravlje Sjedinjenih američkih država (SAD) zaključio je da postoji mala mogućnost za neželjene posledice, koje većinom nastaju zbog horizontalnog transfera gena, alergičnosti i toksičnosti [8]. Tvrdi se [9], ali i spekulise, da horizontalni transfer gena može biti izražen između unete hrane i GM-crevnih bakterija prisutnih u ustima, želucu i crevima i/ili naše DNK [8-10].

*Imunske reakcije*

Imunske reakcije su najčešća manifestacija organizma domaćina na unošenje GM hrane. U GM hrani, specifični proteini u mleku, jajima, pšenici, orasima, kikirikiju, soji, ribi i školjkama prouzrokuju preko 90% alergija na hranu [11]. Novo-ekspimirani proteini ili strukturna sličnost sa jakim adjuvansima može ukazivati na moguću adjuvantnu aktivnost [12-13], sa povećanjem imunskih reakcija. GM seme pirinča sadrži japanske kedrove polenske alergene koji su glavni pruzrokovaci alergija u ljudi [14].

U radnika na farmama, izlaganje insekticidnom *Bacillus thuringiensis* (Bt) toksinu u spreju dovodi do alergijske senzitivizacije kože i drugih poremećaja imunskog odgovora [15].

Suplement hrane L-triptofan (*L-Tryptophan*) stvoren pomoću GM bakterija direktno je uključen u nastanak Eozinofilija-mialgija sindroma {*Eosinophilia Mialgia* Sindrom [ponekad sa paralizom [15]]} i smatra se odgovornim za 37 smrtnih slučajeva u kasnim 1980-tim u SAD [11].

### Oštećenja organa

Mnogi od GMO u životinja (npr., hormoni) mogu biti aktivni u ljudi [13] i prouzrokovati razne poremećaje ili oboljenja. Razne vrste GM kukuruza, koje imaju ostatke herbicida glifosata (*glyphosate*) (komercijalno poznat kao "Roundup") i Bt toksina imaju štetne efekte na zdravlje sisara, posebno na funkciju jetre i bubrega, ali i na srce, nadbubrežne žlezde, slezinu i hematopoezni sistem sa mogućim budućim direktnim ili indirektnim metaboličkim posledicama genetičke modifikacije [16]. Laboratorijske i epidemiološke studije potvrđuju da glifosat predstavlja ozbiljne zdravstvene rizike, uračunavši i endokrine (hormonske) poremećaje, oštećenja DNK, rak, prevremeno rađanje, urođene defekte, pobačaje, neurološke poremećaje, pažnja-deficit poremećaj i pažnja-deficit hiperaktivnost [15].

Subhronične studije (90 dana) na sisarima su pokazale toksične efekte GM useva, posebno na jetru i bubrege, koji su okidač za hroničnu bolest ovih i/ili drugih organa [17].

Nađeno je da proteini Bt toksina cirkulišu u krvi trudnica i u krvi njihovih fetusa, kao i u krvi ne-trudnih žena [18]. U *in vitro* studiji je pokazano da su transgeni Bt toksični za ljudske ćelije, i da ih ubijaju u dozi 100 delova /milion [15]. Bt-toksin iz useva takođe stvara rupe u membranama ljudskih ćelija, izazivajući curenje i nekrozu ćelija, što može biti uzročni faktor u digestivnim poremećajima i povećanoj permeabilnosti creva [19].

### Poremećaji fertiliteta

Dugotrajna multigeneracijska studija hranjenja miševa GM kukuruzom pokazala je smanjenje njihovog fertiliteta, reprodukcije i telesne težine [20]. Postoji direktna povezanost između smanjenja fertiliteta i unosa GM hrane, dok se miševi bez GM kukuruza reprodukuju mnogo efikasnije.

Glifosat rezidue su toksične za ljudske placentalne, embrionalne, i umbilikalne ćelije [17]. One u liniji ljudskih hepatičnih ćelija, takođe, indukuju promene jedra i membrana, te apoptozu i nekrozu [21].

### Poremećaji embriogeneze

Na glifosatu zasnovani herbicidi prouzrokuju neuralne defekte i kraniofacijalne malformacije sa značajnim promenama u razvoju cefalične i neuralne kreste i skraćanjem anterior-posterior (A-P) osovine u embrionu žabe (*Xenopus laevis*) [22]. Slične efekte ispoljavaju i u embrionu pileta, pokazujući postepen gubitak rombomernih domena, redukciju optičkih vezikula, i mikrocefaliju [22]. Svi ovi teratogeni efekti u vertebrata ostvaruju se pomoću oštećenja signalizacije retinoične kiseline [22].

### Tumorogeneza

Mleko krava, tretiranih rekombinovanim (genetski modifikovanim) govedim hormonom rasta [*recombinant bovine growth hormone* (rbGH)], pokazalo je mnogo veće nivoe insulinu sličnog faktora rasta 1 [*insulin growth factor 1* (IGF-1)], čije povećanje predstavlja veliki faktor rizika u ljudi za rak dojke, prostate, kolona, pluća i drugih organa [9].

Utvrđeno je da GM usevi izazivaju povećanu antibiotsku rezistenciju, prisustvo toksina, gljivica ili toksičnih metala i povećavaju rizike od raka u ljudi, kao i da razgrađeni sastojci hrane stvaraju nove alergene i druge potencijalne rizike [23].

U ženki pacova u čijoj hrani je bio "Roundup" (glifosat), najveći tumori (adenomi, fibroadenomi i karcinomi) su bili 5 puta češći nego u mužjaka posle 2 godine, i većinom (93%) u mlečnim žlezdama [24].

### Ubrzano starenje

Iako dugotrajno korišćenje GMO i u većim količinama izaziva brže starenje [9], specifični GMO se koriste u regenerativnoj medicini [25]. Smatra se da kukuruz sa velikom koncentracijom GM-lizina sadrži povećane količine toksina, pa može usporiti rast životinja ili ljudi i imati štetne efekte u nepredviđenim pravcima, dok njegovo kuvanje proizvodi toksične sastojke koji su udruženi sa simptomima Alchajmerove (*Alzheimer*) bolesti, dijabetesa, alergija, bolesti bubrega, rakom i starenjem [9].

### Multisistemski poremećaji

Pored već pomenutih multiplih efekata [9,15,16], u naučnim krugovima posebno veliku pažnju izaziva tzv. Morgelonova (*Morgellon* ili *Morgellons*) bolest, hroničnog i/ili rekurentnog karaktera, koja bi mogla biti povezana sa unošenjem GM-hrane, kontaktom sa vlaknima GM-pamuka i/ili raznim hemijskim sredstvima [26,27,28]. Morgelonova bolest može obuhvatati razne poremećaje uključujući alergije i druge imunološke reakcije, ispoljene prvenstveno na koži (svrbež, zadebljanja, ekzorijacije i druge lezije), psihofizičke poremećaje (neurokognitivni deficiti, sindrom hroničnog zamora, fibromialgija, multipla skleroza, psihijatrijski poremećaji i dr.), depresiju, totalnu nesposobnost [28]. Međutim, zbog nedostatka etiopatogeneze Morgelonovu bolest neki smatraju poremećajem kože na psihijatrijskoj osnovi, nazivajući je *deluzionalna parazitoza* [29] ili *deluziona infestacija* [30].

## Abstract

Genetically modified organisms (transgenes) are increasingly being used in biology and medicine for genetic research (genetic engineering), vaccines, hormones, enzymes, and for modeling a variety of ailments, as well as commercial purposes. However, the use of genetically modified food is accompanied by significant risks to human and animal health. This paper presents a general overview for pathobiological effects of genetically modified organisms on animal and human health.

## LITERATURA

1. Houdebine L-M: Methods to Generate Transgenic Animals. In: Engelhard M, Hagen K, Boysen M. (eds.): Genetic Engineering in Livestock: New Applications and Interdisciplinary Perspectives. XVI, Springer, 2009, pp. 31-48.
2. Li L, Pang D, Wang T, Li Z, Chen L, Zhang M, Song N, Nie D, Chen Z, Lai L, Ouyang H: Production of a reporter transgenic pig for monitoring Cre recombinase activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2009; 382: 232-235.
3. Jamsai D, O'Bryan MK: Genome-wide ENU mutagenesis for the discovery of novel male fertility regulators. *Syst Biol Reprod Med* 2010; 56(3): 246-259.
4. Schöning K, Weber T, Frömmig A, Wendler L, Pesold B, Djandji D, Bujard H, Bartsch D: Conditional gene expression systems in the transgenic rat brain. *BMC Biology* 2012; 10:77, Page 2-16. <http://www.biomedcentral.com/1741-7007/10/77>
5. Alcántara R, Onwubiko J, Cao H, de Matos P, Cham JA, Jacobsen J, Holliday GL, Fischer JD, Rahman SA, Jassal B, Goujon M, Rowland F, Velankar S, López R, Overington JP, Kleywegt GJ, Hermjakob H, O'Donovan C, Martín MJ, Thornton JM, Steinbeck C: The EBI enzyme portal. *Nucleic Acids Research*, 2013; Vol. 41, Database issue D773-D780. doi:10.1093/nar/gks1112.
6. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edition. Harrison's Online. The McGraw-Hill Companies, 2012. [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)
7. Dona A, Arvanitoyannis IS: Health Risks of Genetically Modified Foods. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2009; 49(2): 164 - 175.
8. Morisy LR: Report of the Council on Science and Public Health. Labeling of Bioengineered Foods. CSAPH Report 2-A-12. (Resolutions 508 and 509-A-11), 2012.
9. Smith JM: Genetic Roulette: The Documented Health Risks of Genetically Engineered Foods. Yes! Books, Fairfield, IA USA, 2007.
10. European Commission: A decade of EU-funded GMO research (2001 - 2010). European Union, Brussels, 2010a.
11. Schneider KR, Schneider RG: Genetically Modified Food. FSHN02-2. University of Florida. IFAS Extension, 2009, pp. 1-4.
12. European Food Safety Authority (EFSA): Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. *EFSA Journal* 2011; 9(5): 2150.
13. European Food Safety Authority (EFSA): Guidance on the risk assessment of food and feed from genetically modified animals and on animal health and welfare aspects. *EFSA Journal* 2012; 10(1): 2501.
14. Snell C, Bernheim A, Berge J-B, Kuntz M, Pascal G, Paris A, Ricroch AE: Assessment of the health impact of GM plant diets in long-term and multigenerational animal feeding trials: A literature review. *Food Chem. Toxicol.* 2012; 50: 1134-1148.
15. Antoniou M, Robinson C, Fagan J: GMO Myths and Truths. An evidence-based examination of the claims made for the safety and efficacy of genetically modified crops. Version 1.3b. Earth Open Source, 2012.
16. de Vendômois JS, Roullier F, Cellier D, Séralini G-E: A Comparison of the Effects of Three GM Corn Varieties on Mammalian Health. *Int. J. Biol. Sci.* 2009; 5(7): 706-726.
17. Séralini G-E, Mesnage R, Clair E, Gress S, de Vendômois JS, Cellier D: Genetically modified crops safety assessments: present limits and possible improvements. *Environmental Sciences Europe* 2011; 23:10. <http://www.enveurope.com/content/23/1/10>
18. Aris A, Leblanc S: Maternal and fetal exposure to pesticides associated to genetically modified foods in Eastern Townships of Quebec. *Reproductive Toxicology*, 2011. doi:10.1016/j.reprotox.2011.02.004.
19. Mesnage R, Clair E, Gress S, Then C, Sze'ka'cs A, Séralini G-E: Cytotoxicity on human cells of Cry1Ab and Cry1Ac Bt insecticidal toxins alone or with a glyphosate-based herbicide. *J. App. Toxicol.* Feb 15 2012. doi: 10.1002/jat.2712.
20. Velimirov A, Binter C, Zentek J: Biological effects of transgenic maize NK603xMON810 fed in long term reproduction studies in mice. *Sektion IV. Band 3/2008. Diese Studie/Broschüre ist kostenlos beim Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend, Wien, 2008.*
21. Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair E, Chagnon MC, Séralini G-E: Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology* 2009; 262:184-191.
22. Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, López SL, Carrasco AE: Glyphosate-Based Herbicides Produce Teratogenic Effects on Vertebrates by Impairing Retinoic Acid Signaling. *Chem. Res. Toxicol.* 2010; 23(10): 1586-1595.
23. Ekici K, Sancak YC: A perspective on genetically modified food crops. *Afr. J. Agric. Res.* 2011; 6(7): 1639-1642.
24. Séralini GE, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, Hennequin D, de Vendômois JS: Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem. Toxicol.* 2012 Sep 11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.08.005>
25. European Commission: Europeans and biotechnology in 2010. Winds of change? European Union, Brussels, 2010b.
26. Savely VR, Leita MM, Stricker RB: The mystery of Morgellons disease: infection or delusion? *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 1-5.
27. Savely VR, Stricker RB: Morgellons disease: Analysis of a population with clinically confirmed microscopic subcutaneous fibers of unknown etiology. *Clin Cosmet and Investig Dermatol* 2010; 3: 67-78.
28. Pearson ML, Selby JV, Katz KA, Cantrell V, Braden CR, Parise ME, Paddock CD, Lewin-Smith MR, Kalasinsky VF, Goldstein FC, Hightower AW, Papier A, Lewis B, Motipara S, Eberhard ML, for the Unexplained Dermopathy Study Team: Clinical, Epidemiologic, Histopathologic and Molecular Features of an Unexplained Dermopathy. *PLoS ONE* 2012; 7(1): e29908. doi:10.1371/journal.pone.0029908.
29. Fair B: Morgellons: contested illness, diagnostic compromise and medicalisation. *Sociology of Health & Illness* 2010; 32(4): 597-612.
30. Hylwa SA, Bury JE, Davis M, Pittelkow M, Bostwick JM: Delusional Infestation, Including Delusions of Parasitosis: Results of Histologic Examination of Skin Biopsy and Patient-Provided Skin Specimens. *Arch Dermatol* 2011; 147(9): 1041-1045.

■ Rad je primljen 15.02.2013. Prihvaćen 18.02.2013.