

Komórki, tkanki i narządy ludzkie

prawne problemy wykorzystania medycznego i pozamedycznego



Redakcja:
dr n. med. Łukasz B. Pilarz

Lublin 2023

**Komórki, tkanki i narządy ludzkie –
prawne problemy wykorzystania
medycznego i pozamedycznego**

Komórki, tkanki i narządy ludzkie – prawne problemy wykorzystania medycznego i pozamedycznego

Redakcja:
dr n. med. Łukasz B. Pilarz

Lublin 2023

**Wydawnictwo Naukowe TYGIEL składa serdeczne podziękowania
zespółowi Recenzentów za zaangażowanie w dokonane recenzje
oraz merytoryczne wskazówki dla Autorów.**

Recenzentami niniejszej monografii byli:

- dr hab. n. wet. Sławomir Giziński
- dr hab. n. farm. Joanna Listos, prof. UM
- dr hab. Małgorzata Przybyło, prof. nadzw. UJ
- dr Anna Głogowska-Balcerzak
- dr Dorota Krekora-Zajac
- dr Maja Matthews-Kozanecka

Wszystkie opublikowane rozdziały otrzymały pozytywne recenzje.

Skład i łamanie:
Monika Maciąg

Projekt okładki:
Marcin Szklarczyk

Korekta:
Ewelina Chodźko

© Copyright by Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.

ISBN 978-83-67104-93-7

Wydawca:
Wydawnictwo Naukowe TYGIEL sp. z o.o.
ul. Głowackiego 35/341, 20-060 Lublin
www.wydawnictwo-tygiel.pl

Spis treści

Agnieszka Olchowska-Kotala, Agata Strzadała Aksjologiczne aspekty uzyskiwania świadomej zgody na leczenie – raport z badań empirycznych.....	9
Monika Prokurat, Kinga Cogiel, Michał Kapałka, Michał Krawiec, Karolina Lau, Janusz Kasperczyk Szczątki ludzkie w ujęciu archeologicznym i kryminalistycznym.....	19
Kinga Cogiel, Monika Prokurat, Marcin Goławski, Katarzyna Grudnik, Karolina Lau, Janusz Kasperczyk Problemy związane z działalnością biobanków.....	29
Kinga Cogiel, Monika Prokurat, Marcin Goławski, Katarzyna Grudnik, Karolina Lau, Janusz Kasperczyk Żywa sztuka, czyli bioart.....	40
Agata Janaszczyk, Krzysztof Sobczak Matryca dylematów etycznych jako narzędzie dydaktyczne w etyce zdrowia publicznego.....	49
Beata Gajewska, Katarzyna Grussy, Szymon Kociuba, Iwona Bil-Lula Rola metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej w stanach fizjologicznych i wybranych stanach patologicznych.....	62
Beata Gajewska, Katarzyna Wadowska, Mariola Śliwińska-Mossoń Wpływ palenia papierosów na stężenie metaloproteinazy 2 i 9 w surowicy	75
Łukasz Cienciała, Luiza OchockaJakub Pawlikowski, Magdalena Węgrzyn, Małgorzata Adamiec-Organiecki, Magdalena Skonieczna Indukcja ferroptozy w kokulturach keratynocytów z komórkami czerniaka pod wpływem erastyny	84
Kinga Cogiel, Aleksandra Lecnar, Gabriela Ziółkowska, Monika Prokurat, Karolina Lau, Janusz Kasperczyk Handel ludzkimi narządami – wciąż aktualny problem.....	99
Indeks Autorów	109

Wstęp

Pomimo ciągłego postępu w metodach badań biomedycznych, wciąż znaczna część z nich wykonywana jest w oparciu o materiał biologiczny człowieka żywy lub *post mortem*. Na wspomniany materiał biologiczny składają się komórki, tkanki, jak również całe narządy w zależności od metodologii badań, jaką przyjmuje się w danej dziedzinie nauk. Dotyczy to zarówno nauk medycznych, jak i pozamedycznych. Chociaż pobieranie komórek, tkanek i narządów ludzkich odbywa się wciąż podczas standardowych procedur diagnostycznych i terapeutycznych, to nie każdy rodzaj materiału biologicznego człowieka – najczęściej w postaci tkanek – może zostać pobrany i wykorzystany w danym celu badawczym. Ponadto, jak zauważa się w literaturze, niepokojący jest także fakt, że w ostatnich latach trend zmierzający w kierunku ograniczenia ilości i zakresu procedur badawczych z wykorzystaniem ludzkiego materiału biologicznego w różnych jego postaciach ulega spadkowi. Wynika to przede wszystkim z coraz obszerniejszych obostrzeń, w pierwszej kolejności etycznych, czego pokłosiem są wydawane na ich podstawie obostrzenia prawne. O ile z tymi pierwszymi można jeszcze dyskutować w świecie nauki, to z tymi drugimi już niekoniecznie. Pomimo to, należy zwrócić uwagę, co czynią również autorzy niniejszej monografii, że niepodważalne są wciąż korzyści płynące z badań wykorzystujących ludzkie tkanki. Znaczne ograniczenie prowadzenia badań w tym zakresie opóźniłoby lub wręcz zahamowało rozwój dziedzin, w zakresie których badania te są prowadzone.

Monografia jest pokłosiem ogólnopolskich konferencji naukowych z zakresu nauk medycznych organizowanych przez Fundację na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL. Zamieszczone w niej opracowania dotyczą zagadnień *stricte* medycznych, jak aspekty uzyskiwania świadomej zgody na leczenie, ale dotyczą również problematyki pozamedycznych procedur równie ważkich. Są nimi archeologia szczątków ludzkich, problemy związane z działalnością biobanków, bioart, czyli wykorzystanie komórek i tkanek w sztuce, handel ludzkimi narządami, etyka badań naukowych, prowadzonych na materiale szczątków ludzkich.

Rozważania ujęte przez autorów w monografii uchodzą obecnie za największe wyzwania dla lekarzy, prawników, etyków i przedstawicieli innych dziedzin – także tych pozamedycznych – za najbardziej dyskusyjne. Oddając do rąk czytelników monografię pt.: „Komórki, tkanki i narządy ludzkie – prawne problemy wykorzystania medycznego i pozamedycznego” mam nadzieję, że zaspokoi ona chociażby w części oczekiwania pokładane w poszukiwaniu szerszej wiedzy w zakresie tej trudnej problematyki.

dr n. med. Łukasz B. Pilarz

Aksjologiczne aspekty uzyskiwania świadomej zgody na leczenie – raport z badań empirycznych

1. Wprowadzenie

Współczesną medycynę często określa się jako opartą na dowodach naukowych (ang. *evidence based medicine*). Określenie to dotyczy przede wszystkim sposobu, w jaki podejmuje się decyzje medyczne. Jak pisali Sacket i Rosenberg, podejmowane decyzje powinny integrować indywidualne doświadczenie kliniczne lekarza z danymi uzyskanymi na drodze systematycznych badań biomedycznych [1, s. 71]. Podkreślają oni, że medycyna oparta na faktach nie jest „książką kucharską” i wymaga podejścia, które kieruje się przede wszystkim troską o dobro pacjenta. Dowody uzyskane w badaniach klinicznych są koniecznym, ale niewystarczającym elementem podejmowania decyzji zdrowotnych. Zdaniem Sacketa i Rosenberga medycyna oparta na dowodach powinna łączyć wyniki badań naukowych, doświadczenie kliniczne lekarza, ale także uwzględniać perspektywę pacjenta [1, s. 72].

O ile opieranie się na obserwacji klinicznej czy wynikach badań podstawowych i translacyjnych wynika w medycynie z zasady racjonalności nauki i etycznej zasady nieszkodzenia oraz działania na korzyść pacjenta, o tyle uwzględnianie decyzji pacjenta wpływa z etycznego nakazu respektowania autonomii pacjenta [2]. Autonomia w klasycznym ujęciu Beauchampa i Childressa oznacza możliwość samostanowienia przez pacjentów, czyli podejmowania przez nich decyzji dotyczących leczenia (świadoma zgoda lub odmowa leczenia) w oparciu o swoje poglądy, wartości i wierzenia [3]. Uzyskiwanie świadomej zgody, która jest obecnie wymogiem prawnym i etycznym [4], poprzedzającym podjęcie leczenia, jest złożonym procesem poznawczo-wolucjonalnym, który dokonuje się w aktach komunikacji między lekarzem a pacjentem (w czasie bezpośredniej rozmowy, ale też w formie pisemnych informacji i formularzy zgody). Medycyna oparta na dowodach naukowych uwzględnia zatem badania dotyczące skutecznej komunikacji z pacjentem (ang. *an evidence-based approach to communication skills*), w tym badania psychologiczne i socjologiczne, co podnosi nie tylko satysfakcję pacjentów z usług medycznych, ogranicza skargi na personel medyczny, ale i pozytywnie wpływa na wyniki zdrowotne [5].

Biorąc pod uwagę, że wartości pacjentów, rozumiane jako istotne cele i zasady ludzkiej działalności, są kluczowym komponentem podejmowania decyzji i wpływają na realizowanie autonomii w sytuacjach medycznych, ważkim problemem badawczym jest ustalenie relacji między wartościami pacjentów a ich oczekiwaniami dotyczącymi stopnia udziału w podejmowaniu decyzji medycznych. Prowadzenie badań z zakresu komunikacji stanowi bowiem o naukowych podstawach etycznej i skutecznej relacji

¹ agnieszka.olchowska-kotala@umw.edu.pl, Zakład Humanistycznych Nauk Lekarskich, Studium Humanistyczne, Uniwersytet im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

² agata.strzadala@umw.edu.pl, Zakład Humanistycznych Nauk Lekarskich, Studium Humanistyczne, Uniwersytet im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

z pacjentem, co lokuje się nie ma „marginesie” medycyny opartej na dowodach, ale w jej centrum. W takim interdyscyplinarnym kontekście umieszczone są badania podjęte przez nasz zespół.

2. Założenia teoretyczne

Problematyka wartości i ich roli w życiu człowieka stanowiła przedmiot zainteresowania przede wszystkim filozofii, nauki o kulturze, antropologii, ale też – z inspiracji Diltheyowskich [6] – psychologii. Badacze zwracali uwagę, że wpływ na system wartości mają uwarunkowania kulturowe, społeczne oraz religijne. Charakteryzowali społeczeństwa przez określone zestawy czy też hierarchie wartości. Wielokrotnie też podejmowano próby operacjonalizacji tego pojęcia, mierzenia i opisywania systemów wartości, poczynając od Allporta i Vernona w latach 30. XX wieku – pojmujących wartości głównie jako zainteresowania i nastawienia poznawcze, przez Rokeacha (1973) traktującego wartości jako trwałe przekonania [7], aż do teorii Schwartza, która została zaadoptowana do naszych badań nad oczekiwanym przez pacjentów poziomem autonomii w decyzjach medycznych

Schwartz w swych rozważaniach opiera się na wcześniejszej literaturze i wyciąga wnioski, co do elementów definicji wartości, które powtarzają się w wielu teoriach. Według Schwartza wartości są przekonaniem dotyczącym pożądanego celu działań przekraczających konkretne uwarunkowania sytuacyjne. Ponadto podkreśla on, że wartości odgrywają zasadniczą rolę przy dokonywaniu wyborów życiowych oraz ocenie zachowań i zdarzeń, a także są uporządkowane hierarchicznie [7, s. 38]. Wartości motywują ludzi do podejmowania działań zmierzających do realizacji zasadniczych, czy ostatecznych celów ludzkiej egzystencji. Wartości są zatem realizowane w ludzkich zachowaniach, co znalazło potwierdzenie w wielu różnorodnych badaniach empirycznych. Wykazano m.in. związek deklarowanych wartości z preferencjami politycznymi [8], z karierą zawodową [9], zachowaniami menadżerskimi [10]. Tym, co stanowi o sile modelu wartości Schwartza, jest to, że nie tyczy się on wartości wyłącznie deklarowanych, ale realizowanych w codziennych zachowaniach ludzi. Pojemność tego modelu oraz jego związek z realnymi zachowaniami sprawił, że wybraliśmy go jako ramę teoretyczną dla naszych badań.

Kwestia autonomii pacjentów była wielokrotnie podejmowana przez badaczy i jest przedmiotem nieustannej debaty. Istnieje wiele konkurencyjnych koncepcji autonomii, wyróżnia się odmienne sposoby jej realizacji w praktyce lekarskiej. Rozumienie potrzeby autonomii wśród lekarzy i pacjentów zmienia się w czasie i przestrzeni, a w ostatnich latach notuje się wzrost zainteresowania realizacją potrzeby autonomii pacjenta [11-13]. W literaturze wyróżniamy klasyczne ujęcia autonomii, takie jak Kantowska idea wolnych od czynników zewnętrznych, racjonalnych wyborów i działań [14] i utilitarystyczne – rozpatrujące autonomię w kontekście zdolności do podejmowania decyzji i stosownego do nich działania [15]. Jeszcze inaczej ujmuje autonomię teoria Dworkina – tu polega ona na kontrolowaniu własnych niższych pragnień przez pryzmat motywacji wyższego rzędu [16]. Choć każda z wymienionych powyżej teorii była adaptowana w kontekście podejmowania decyzji medycznych to najbardziej wpływową pozostaje idea poszanowania autonomii pacjentów wypracowana przez Toma Beauchampa i Jamesa Childressa. Autonomia jest tu rozumiana jako celowe, świadome i pozbawione kontrolujących wpływów zewnętrznych działanie kompetentnej osoby [3, s. 55]. Analiza

wszystkich tych podejść wskazuje, że autonomia oznacza nie tylko niezależność wobec zewnętrznych wpływów np. społecznej roli lekarza, presji sytuacji społecznej, politycznej i ekonomicznej wywieranej na jednostki, ale też wyjście poza jej doraźne, fizyczne, biologiczne uwarunkowania wewnętrzne.

W ostatnich dziesięcioleciach narasta krytyka tego rodzaju indywidualistycznej i idealistycznej koncepcji autonomii. Widoczne jest to w krytyce feministycznej [17], filozofii komunitariańskiej, a także głosach przedstawicieli bioetyk kulturowych: neokonfucjańskiej, azjatyckiej czy afrykańskiej [18, 19]. Badacze zaznaczają, że indywidualizm jest typową cechą współczesnej kultury Zachodu i że autonomię można rozumieć nie tylko przez pryzmat indywidualizmu, ale również przez relacyjną koncepcję „ja” i wspólnotowe uzgadnianie decyzji [20]. Z tej perspektywy decyzje podejmowane są przez osobę w ramach szerszej sieci relacji społecznych, rodzinnych i ekonomicznych, a nawet w porozumieniu z członkami rodziny, głowami społeczności lub znaczącymi innymi osobami [21, 22]. Indywidualistyczny pogląd na autonomię został zakwestionowany nie tylko przez teoretyków [23], ale także przez studia empiryczne. Wiele badań wskazuje na relacyjną naturę istot ludzkich, podkreślając, że decyzje podejmowane wspólnie przez pacjenta i lekarza (ang. *shared decision-making*) są preferowanym modelem decyzyjnym pacjentów [24].

W literaturze przedmiotu opisano wiele czynników, które mogą wpływać na sposób postrzegania i preferowania autonomii przez pacjentów. Na potrzebę autonomii rzutują czynniki: osobiste (stan zdrowia np. choroby ostre vs. przewlekłe [25, 26]), sytuacyjne (niedawne zaangażowanie w podejmowanie decyzji medycznych [27]), poziom satysfakcji (z opieki medycznej i zaufania do personelu medycznego [28]) stratyfikacja społeczna (wykształcenie, płeć, grupy wiekowe, etniczne, narodowe [29]), kulturowe (poziom indywidualizmu, postrzeganie wolności słowa, poziom dystansu władzy itp.) oraz cechy psychologiczne (typy osobowości [29]). Zazwyczaj młodsi, lepiej wykształceni, a także samotni i zdrowsi ludzie wykazują większe pragnienie autonomii i chcą być dobrze poinformowani przez lekarzy o opcjach leczenia. Ponadto, kobiety i osoby niedawno zaangażowane w podejmowanie decyzji medycznych oczekują większej autonomii. Niemniej jednak niewiele wiadomo o motywacjach lub wartościach stojących za wyższym lub niższym pragnieniem autonomii i na tym właśnie zagadnieniu skupiły się nasze badania.

Podsumowując, większość ludzi, nawet jeśli pragnie nadzoru nad procesem leczenia, niekoniecznie chce mieć wyłączną i absolutną władzę w podejmowaniu decyzji medycznych. Ludzie z różnych kultur, grup wiekowych itd. mogą się różnić, jeśli chodzi o poziomy oczekiwanej i preferowanej autonomii. Nie jest jednak jasne, jakie czynniki aksjologiczne mogą przyczynić się do większej lub mniejszej potrzeby autonomii.

Choć ustalono już sporo czynników odpowiedzialnych za potrzebę autonomii w decyzjach medycznych, to niewiele wiadomo na temat wartości stojących za wyższym lub niższym pragnieniem autonomii. Jak struktura wartości, czyli jakie ważkie dla człowieka cele są związane z potrzebą autonomii w trakcie leczenia? Czy ta relacja zmienia się w czasie? Poszukując odpowiedzi na te pytania, zaprojektowano i przeprowadzono badanie empiryczne [30]. Badanie to miało za zadanie uzyskać wgląd w relacje pomiędzy potrzebą autonomii a innymi indywidualnymi dążeniami.

3. Model badania i rezultaty

Z poprzednich badań wiadomo, że potrzeba autonomii jest związana z wiekiem badanych np. jest wyższa u osób młodszych [29, 31, 32]. Nie ustalono natomiast czy notowany spadek potrzeby autonomii wraz z wiekiem wiąże się ze zmianami w systemie wartości. W badaniu chcieliśmy sprawdzić, czy ta sama motywacja aksjologiczna stoi za potrzebą autonomii u młodszych i starszych dorosłych. Badaliśmy w ten sposób hipotezę, że różnice w potrzebie autonomii mogą wynikać z innej struktury wartości na poszczególnych etapach życia człowieka.

Badanie miało charakter eksploracyjny. Wzięło w nim udział łącznie 421 respondentów w dwóch grupach wiekowych. Pierwszą – stanowili młodszy dorośli (N = 222) w wieku 18-27 lat ($M_{wiek} = 20,5$; $SD = 1,61$), w tym 151 kobiet i 71 mężczyzn. Występujące w literaturze określenie „młodzi dorośli” odnosi się najczęściej do osób do 30. roku życia i jest spójnie traktowane przez autorów. Grupa młodszych dorosłych składała się ze studentów wrocławskich uczelni różnych kierunków studiów. Drugą grupę stanowili starsi dorośli, których rekrutowali studenci wśród swoich znajomych i rodzin. W grupie starszych dorosłych było 123 kobiet i 76 mężczyzn w wieku 40-90 lat ($M_{wiek} = 62,7$; $SD = 11,72$). Określenie „starsi dorośli” jest mniej jednoznaczne niż „młodzi dorośli” [33]. Niektórzy autorzy, tworząc kategorie do porównań grupowych, stosują jeszcze kategorię pośrednią – *middle age* (40-50), a inni przyjmują etykietkę dla osób powyżej 30. roku życia: „starsi dorośli”.

Model wartości Schwartza, na którym bazowaliśmy, wyjaśnia co motywuje ludzi do działania i co jest dla nich ważne. Wartości w ujęciu tego badacza mają charakter uniwersalny, to znaczy są rozpoznawane we wszystkich kulturach, jednakże poszczególne społeczeństwa i jednostki różnią się pod względem znaczenia nadawanego każdej z nich. Wartości w myśl tej teorii są zakorzenione w podstawowych, uniwersalnych ludzkich potrzebach, które stymulują działania i wysiłki jednostek w transsytuacyjnym kontekście jako ważne cele działań. Teoria wartości postuluje, że ludzie dążą do wyrażenia swoich wartości w zachowaniu głównie z dwóch powodów, aby osiągnąć cele, które są dla nich istotne oraz aby potwierdzić wartości, które są centralne dla ich samoidentyfikacji. Zmodyfikowana teoria Schwartza wyróżnia 19 wartości, które są przedstawione w postaci okręgu reprezentującego kontinuum motywacyjne (wartości znajdujące się po jednej stronie koła są do pewnego stopnia ze sobą zbieżne, podczas gdy wartości po przeciwnej stronie są sprzeczne [34]). Wyznaczone wartości to: *Osiągnięcia*, *Hedonizm*, *Stymulacja*, *Kierowanie sobą w działaniu*, *Kierowanie sobą w myśleniu*, *Uniwersalizm-tolerancja*, *Uniwersalizm ekologiczny*, *Uniwersalizm społeczny*, *Życzliwość-troskliwość*, *Życzliwość-niezawodność*, *Pokora*, *Przystosowanie do ludzi*, *Przystosowanie do reguł*, *Tradycja*, *Bezpieczeństwo społeczne*, *Bezpieczeństwo osobiste*, *Prestiż*, *Władza nad zasobami*, *Władza nad ludźmi*.

Do badania systemów wartości wykorzystaliśmy polską wersję Portrait Value Questionnaire (PVQ-RR) [34, 35], która zawiera 57 krótkich, dopasowanych do płci, słownych portretów różnych osób, z których każdy opisuje ważne dla tej osoby cele. Dla każdego portretu badani wskazują, jak bardzo dana osoba jest podobna do nich samych w 6-stopniowej skali: 1 = w ogóle mnie nie przypomina, 2 = nie jest podobna, 3 = jest trochę podobna, 4 = jest umiarkowanie podobna, 5 = jest podobna i 6 = jest bardzo podobna. Własne wartości respondentów są wnioskowane na podstawie wartości osób, które opisują jako podobne do siebie. Przykładowo, jeśli respondent zaznacza, że

osoba opisana przez zdanie: *Ważne jest dla niego zachowanie tradycyjnych wartości lub przekonań* jest bardzo podobna do niego samego – zakłada się, iż respondent przypisuje wysokie znaczenie wartościom związanym z *Tradycją*.

Jak wcześniej pisaliśmy, istnieje wiele różnych poglądów na temat tego, jak należy rozumieć autonomię. W naszym badaniu przyjęliśmy, podobnie jak inni autorzy [2], jej rozumienie zawężone do dwóch aspektów: informacyjnego i decyzyjnego. Pierwszy opisuje preferencje do bycia informowanym o stanie zdrowia, opcjach leczenia itd., a drugi dotyczy priorytetów w podejmowaniu niezależnych decyzji odnośnie leczenia (nie uwzględniliśmy innych możliwych elementów autonomii pacjenta, np. prawa do prywatności i poufności). W badaniu wykorzystaliśmy Autonomy Preference Index (API) [30], który jest przyjazny i łatwy do wypełnienia dla respondentów. API składa się mianowicie z dwóch części: *Preferencji poszukiwania informacji* oraz *Preferencji podejmowania decyzji*.

Przeprowadzone badanie ujawniło większą potrzebę autonomii w grupie młodszych dorosłych, co jest w zgodzie z poprzednimi badaniami na ten temat [31]. Składanie decyzji o leczeniu wyłącznie w ręce lekarza odchodzi do przeszłości, zwłaszcza w kulturze zachodniej, coraz więcej pacjentów chce uczestniczyć w podejmowaniu decyzji o swoim zdrowiu [13]. Naturalnymi zwolennikami zmiany paradygmatu uprawiania medycyny są właśnie młodzi ludzie. Niechęć do tradycji i starego porządku jest immanentną cechą młodego pokolenia, jest siłą napędową rozwoju cywilizacji i kultury. Kultura, w jakiej wyrosli młodzi ludzie, jest w porównaniu do pokolenia ich rodziców i dziadków bardziej indywidualistyczna, mniej podporządkowana dobru ogółu, mocniej nastawiona na samorozwój i ochronę siebie oraz na samostanowienie, a zatem także na podejmowanie samodzielnych decyzji w obszarze zdrowia.

Analiza rezultatów badania pokazała, że większą potrzebę autonomii mają osoby, dla których istotną wartością jest *Kierowanie sobą*. Choć można by przypuszczać, że potrzeba autonomii będzie w obu grupach związana zarówno z *Kierowaniem sobą w myśleniu* i *Kierowaniem sobą w działaniu*, to okazało się, że istotnymi predyktorami potrzeby autonomii w grupie młodych dorosłych było *Kierowanie sobą w działaniu* ($\beta = 0,183$; $t(198) = 1,942$; $p < 0,05$), a w grupie starszych dorosłych – *Kierowanie sobą w myśleniu* ($\beta = 0,208$; $t(221) = 2,231$; $p < 0,05$). Te dwa wymiary kierowania sobą reprezentują podobne, choć nieco odmienne, motywacje. *Kierowanie sobą w myśleniu* odnosi się do chęci rozumienia sytuacji i kompetencji intelektualnych, natomiast *Kierowanie sobą w działaniu* dotyczy zdolności do osiągnięcia wybranych przez siebie celów. A zatem wyniki naszego badania wskazują, że nieco inne czynniki motywują do poszukiwania autonomii młodszych i starszych dorosłych.

Jeśli chodzi o wartości powiązane z potrzebą autonomii w grupie starszych dorosłych to jest to przede wszystkim posiadanie motywacji do bycia niezależnym w opiniach. *Kierowanie sobą w myśleniu* odzwierciedla wartość podejmowania samodzielnych decyzji w oparciu o własne wysiłki w zakresie gromadzenia i interpretacji informacji. Taki rezultat sugeruje, że w grupie starszych dorosłych osoby kreatywne, ciekawe świata i niezależne są bardziej zaangażowane w zdobywanie informacji i w proces podejmowania decyzji o zdrowiu niż ci, którzy kładą mniejszy nacisk na te wartości. Potwierdzeniem tego, że wyższa potrzeba autonomii jest motywowana w grupie starszych dorosłych chęcią bycia wolnym i niezależnym w swoich sądach jest jej ujemny związek z *Pokorą* ($\beta = -0,288$; $t(221) = -3,061$; $p < 0,01$). Nie jest zaskakujące, że respondenci uznający swoje miejsca w świecie i historii za wysokie, chcą negocjować zalecenia terapeutyczne i mają tendencję do kwestionowania opinii lekarza.

Profil osoby preferującej autonomię w grupie młodych dorosłych jest podobny, choć nieco inny. Wyższą potrzebę autonomii przejawiali ci młodzi ludzie, dla których istotne jest, aby samodzielnie kierować własnymi działaniami. To ceniecie sobie możliwości realnego zachowania zgodnego z własnymi celami i poglądami jest motywacją sprzyjającą potrzebie autonomii w tej grupie wiekowej. A zatem potrzeba autonomii u starszych dorosłych jest motywowana chęcią niezależnego wydawania sądów, natomiast u młodszych dorosłych sprzyja jej chęć zachowania się zgodnie z własnymi przekonaniami. U młodych dorosłych potrzeba posiadania informacji i inklinacja do podejmowania decyzji dotyczących zdrowia była także związana z motywacją do bycia istotnym i zauważonym (*Prestiż* w ujęciu Schwartza) ($\beta = 0,233$; $t(198) = 2,769$; $p < 0,01$). Większą potrzebę autonomii przejawiali ci młodzi ludzie, dla których ważnym motywem działania było budowanie poczucia własnej wartości i szacunku dla własnej osoby. Być może współuczestniczenie w decyzjach medycznych jest dla młodych ludzi wyrazem docenienia ich jako partnerów interakcji. Posiadanie informacji o zdrowiu i decydowanie o nim może być dla nich sposobem budowania swojego wizerunku jako osoby ważnej i o wysokim statusie. Fakt, że korelacja *Prestiżu* i potrzeby autonomii pojawiła się tylko w grupie młodych dorosłych, a nie występuje w grupie starszych dorosłych – może wynikać – po pierwsze ze specyfiki sytuacji życiowej młodych ludzi oraz po drugie z ich mniejszego doświadczenia z chorobą i chorowaniem. Młodzi ludzie będący na początku swojej drogi życiowej i zawodowej naturalnie dążą do docenienia, potwierdzenia swojej ważności, są wyczuleni na traktowanie ich poważnie, jako równoprawnych partnerów interakcji. Informowanie i włączanie ich do podejmowania decyzji jest być może jednym ze sposobów na zaspokojenie owego upragnionego prestiżu. Można przypuszczać, że starsi dorośli, którzy cenią sobie prestiż, mieli więcej okazji do realizacji tej wartości i ich status jest już ugruntowany. Ponadto, starsi dorośli mają też więcej doświadczeń z chorowaniem i dlatego decydowanie o leczeniu może kojarzyć im się bardziej z koniecznością wzięcia odpowiedzialności za swoją sytuację niż z prestiżem. Dla starszych dorosłych potrzeba autonomii jest bardziej „życiową”, praktyczną sprawą, dla nich podejmowanie decyzji o zdrowiu to rozwiązywanie realnych, często niełatwych problemów. Starsi dorośli ze względu na swoje doświadczenie wiedzą jak trudno jest decydować czy choćby współdecydować o swoim zdrowiu i wielu pacjentów obawia się tej odpowiedzialności lub jej unika [36].

W grupie młodszych dorosłych silniejsza chęć posiadania informacji zdrowotnych i decydowania o terapii związana była także z mniejszym przywiązaniem do *Tradycji* (w ujęciu Schwartza). Choć generalnie przywiązanie do *Tradycji* było mniejsze u osób młodych osób zarówno w naszym, jak i w poprzednich badaniach [34], to nasze wyniki wskazują, że niechęć do tradycyjnego porządku może być jednym z motywów poszukiwania autonomii w tej grupie wiekowej. Postawy związane z *Tradycją* polegają na podtrzymywaniu zastanego porządku kulturowego, wiążą się z konserwatyzmem, kulturowaniem tradycyjnych wartości rodzinnych lub religijnych. Współcześnie za tradycyjny można uznać paternalistyczny wzorzec relacji lekarz-pacjent. Ci bardziej zbudowani przeciwko starym porządkowi, niechętni wobec przyjętych norm i zwyczajów młodzi ludzie byli bardziej zainteresowani informowaniem ich o terapii i współdecydowaniem o zdrowiu niż ich bardziej przywiązani do tradycji rówieśnicy. Konkludując, tym co w grupie młodszych dorosłych pozwala przewidzieć większą potrzebę autonomii jest ceniecie sobie samodzielnego działania, prestiżu i niechęć wobec tradycji.

4. Wnioski z badań

Prezentowane badanie ukazuje różnorodność podłoża motywacyjnego potrzeby autonomii. Rezultaty prowadzą do konkluzji, że pragnienie autonomii rozumianej jako chęć posiadania informacji i decydowania o własnym zdrowiu może wynikać z nieco innych powodów u osób w różnym wieku. W grupie młodszych dorosłych potrzeba autonomii wiązała się z chęcią bycia docenianym jako osoba, dążeniem do prestiżu, motywacją do samodzielnego działania oraz porzuceniem tradycyjnego porządku i wartości, natomiast w grupie starszych dorosłych – z niezależnym myśleniem i brakiem pokory.

Powyższe wnioski mogą być użyteczne w praktyce medycznej. Wgląd w strukturę motywacji może pomóc pracownikom medycznym w wypracowaniu prawidłowych wzorców komunikacji z różnymi grupami wiekowymi pacjentów. Jeżeli lekarz dobrze rozumie perspektywę swojego pacjenta, to łatwiej można osiągnąć porozumienie terapeutyczne, które z kolei sprzyja lepszemu wynikowi zdrowotnemu pacjenta. Istotnym składnikiem perspektywy pacjenta są wyznawane przez niego wartości. Uwzględnienie wartości pacjenta podczas komunikacji ułatwić może budowanie relacji lekarz-pacjent i przez to przekaz lekarza będzie efektywniejszy. Na przykład zauważenie u młodego pacjenta samodzielnego działania, czy kwestionowania tradycyjnych postaw może, w świetle otrzymanych wyników, sygnalizować lekarzowi, iż taki pacjent będzie chciał brać bardzo aktywny udział w procesie podejmowania decyzji. Tego rodzaju młody pacjent może częściej wybierać samodzielną analizę dokumentacji medycznej, optując raczej za modelem informatywnym relacji z lekarzem, chcąc pokazać swoje staranne przygotowanie do rozmowy i niezależność. Docenienie aktywności i samodzielności młodego pacjenta z pewnością ułatwiłoby lepsze porozumienie terapeutyczne. Z kolei występowanie u starszego pacjenta tendencji do krytykowania, kontestowania, podważania i poddawania w wątpliwości zastanej rzeczywistości, będzie wiązało się z chęcią zwiększenia swojej roli w procesie podejmowania decyzji medycznych. W przypadku takich pacjentów, często postrzeganych jako „trudnych”, niezalecane byłoby karcenie ich za brak pokory i próby przywołania do porządku, a raczej pochwalenie za poszukiwanie samodzielnego rozwiązania i oddanie im większej roli w procesie decyzyjnym. Taki pacjent może wykazywać większą potrzebę przedyskutowania informacji przekazywanych przez personel medyczny, częściej będzie wyrażał obawy, krytykę, podważał i dopytywał. Nie chodzi tutaj jednak o sabotowanie czy utrudnianie leczenia, jak często jest to postrzegane przez personel medyczny, lecz o uzyskanie pełnego obrazu sytuacji przez dyskursywną formę rozmowy z lekarzem, nawet po uzyskaniu informacji na piśmie.

Opracowanie skutecznych, ale i uwzględniających etyczne wymogi sposobów komunikacji z pacjentem, w tym uzyskiwanie świadomej zgody na leczenie, wymaga wieloaspektowego podejścia łączącego refleksję aksjologiczną i filozoficzną z badaniami empirycznymi z zakresu psychologii. Takie podejście przyczynić się może do lepszego zrozumienia procesów podejmowania decyzji przez pacjentów i stylów skutecznej komunikacji z nimi, a w konsekwencji może mieć wpływ na realizowanie przez nich planu leczenia. Współczesna, oparta na dowodach medycyna stara się integrować wiedzę na temat perspektywy pacjenta również w odniesieniu do wartości, ponieważ mają one kluczowe znaczenie przy uzyskiwaniu świadomej zgody, motywowaniu działań i podejmowaniu decyzji przez pacjenta.

Literatura

1. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A.M., Haynes R.B., Richardson W.S., *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*, British Medical Journal, 312, 1996, s. 71-72, doi:10.1136/bmj.312.7023.7.
2. Deklaracja Genewska Światowego Stowarzyszenia Lekarzy, 2017, przeł. M. Czarkowski, R. Krajewski.
3. Beauchamp T.L., Childress J.F., *Principles of Biomedical Ethics*, Oxford University Press, Oxford 2001, s. 63.
4. Kodeks Etyki Lekarskiej, 2004, rozdział 1, art. 13, 15, 16, punkt 1.
5. Silverman J., Kurtz S., Draper J., *Skills for Communication with Patients*, CRC Press, London-New York 2014, s. 8-9.
6. Przyłębski A., *Hermeneutyczna antropologia Wilhelma Diltheya*, Analiza i Egzystencja, 19, 2012, s. 55-70.
7. Ciechiuch J., *Kształtowanie się systemu wartości od dzieciństwa do wczesnej dorosłości*, Wydawnictwo Liberi Libri, Warszawa 2013, s. 28-38.
8. Schwartz S.H., Caprara G.V., Vecchione M., *Basic personal values, core political values, and voting: A longitudinal analysis*, Political Psychology, 31(3), 2010, s. 421-452.
9. Sagiv L., Schwartz S.H., *Values, intelligence and client behavior in career counseling: A field study*, European Journal of Psychology of Education, 19(3), 2004, 237-254.
10. Smith P., Peterson M., Schwartz S.H., *Cultural Values, Sources of Guidance, and Their Relevance to Managerial Behavior: A 47-Nation Study*, Journal of Cross-Cultural Psychology, 33, 2002, s. 188-208.
11. Bazzano L.A., Durant J., Brantley P.R., *A Modern History of Informed Consent and the Role of Key Information*, The Ochsner Journal, 21(1), 2022, s. 81-85.
12. Kraft S.A., Porter K.M., Shah S.K., Wilfond B.S., *Comprehension and Choice Under the Revised Common Rule: Improving Informed Consent by Offering Reasons Why Some Enroll in Research and Others Do Not*, The American Journal of Bioethics: AJOB, 17(7), 2017, s. 53-55.
13. Chewning B., Bylund C.L., Shah B., Arora N.K., Gueguen J.A., Makoul G., *Patient preferences for shared decisions: a systematic review*, Patient education and counseling, 86(1), 2012, s. 9-18.
14. Varelius J., *The value of autonomy in medical ethics*, Medicine, health care, and philosophy, 2006, 9(3), s. 377-388.
15. Singer P., *Practical Ethics*, Cambridge University Press, Cambridge 2011, s. 84.
16. Dworkin G., *The nature of autonomy*, Nordic Journal of Studies in Educational Policy, 2, 2015, s. 7-14.
17. Lee Sh.Ch., *On Relational Autonomy. From Feminist Critique to Confucian Model for Clinical Practice*, [w:] Lee Sh.Ch. (red.), *The Family, Medical Decision-Making, and Biotechnology*, Springer, Dordrecht-London 2007, s. 83-94.
18. Becker C.B., *Problem of "Principlism" in WASP Bioethics*, [w:] Fujiki N., Macer D. (red.), *Bioethics in Asia. The Proceedings of the UNESCO Asian Bioethics Conference (ABC'97) and the WHO-assisted Satellite Symposium on Medical Genetics Services*, 3-8 Nov 1997 in Kobe/Fukui, Japan, Eubios, Christchurch 1998, s. 77-80.
19. Zhai X., *Informed consent in medical research involving human subjects in China*, [w:] Song S.-Y., Koo Y.-M., Macer D. (red.), *Asian Bioethics in the 21st Century*, Eubios, Christchurch 2003, s. 5.
20. Onuoha Ch., *Bioethics Across Borders. An African Perspective*, Uppsala Universitet, Uppsala 2007.
21. Tan-Alora A., Lumitao J.M. (red.), *Beyond a Western Bioethics*, Georgetown University Press, Washington 2001.

22. Veatch R.M., *Autonomy and Communitarianism: The Ethics of Terminal Care in Cross-Cultural Perspective*, [w:] Hoshino K. (red.), *Japanese and Western Bioethics*, Kulwer Academic Publication, Dordrecht 1997, s. 119-130.
23. Stiggelbout A.M., Molewijk A.C., Otten W., Timmermans D.R., van Bockel J.H., Kievit J., *Ideals of patient autonomy in clinical decision making: a study on the development of a scale to assess patients' and physicians' views*, *Journal of medical ethics*, 30(3), 2004, s. 268-274.
24. Entwistle V.A., Carter S.M., Cribb A., McCaffery K.J., *Supporting Patient Autonomy: The Importance of Clinician-patient Relationships*, *Journal of General Internal Medicine*, 25, 2010, s. 741-745.
25. Vedam S., Stoll K., McRae D.N., Korchinski M., Velasquez R., Wang J., Partridge S., McRae L., Martin R.E., Jolicoeur G., Steering Committee, *Patient-led decision making: Measuring autonomy and respect in Canadian maternity care*, *Patient education and counseling*, 102(3), 2019, s. 586-594.
26. Schneider C.E., *The Practice of Autonomy: Patients, Doctors and Medical Decisions*, Oxford University Press, Oxford-New York 1998.
27. Cullati S., Courvoisier D.S., Charvet-Bérard A.I., Perneger T.V., *Desire for autonomy in health care decisions: a general population survey*, *Patient Education Counselling*, 83(1), 2011, s. 134-8.
28. Lee Y.Y., Lin J.L., *Do patient autonomy preferences matter? Linking patient-centred care to patient-physician relationships and health outcomes*, *Social Science and Medicine*, 71(10), 2010, s. 1811-8.
29. Ende J., Kazis L., Ash A., Moskowitz M.A., *Measuring patients' desire for autonomy – Decision making and information-seeking preferences among medical patients*, *Journal of General Internal Medicine*, 4(1), 1989, s. 23-30.
30. Olchowska-Kotala A., Strządała A., Barański J., *Patients' Values and Desire for Autonomy: An Empirical Study from Poland*, *Journal of Bioethical Inquiry*, 20(3), 2023.
31. Levinson W., Kao A., Kuby A., Thisted R.A., *Not all patients want to participate in decision making: A national study of public preferences*, *Journal of General Internal Medicine*, 20, 2005, s. 531-535.
32. Flynn K.E., Smith M.A., *Personality and health care decision-making style*, *The Journal of Gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, (62)5, 2007, s. 261-7.
33. Bruine de Bruin W., Parker A.M., Fischhoff B., *Individual differences in adult decision-making competence*, *Journal of Personality and Social Psychology*, 92(5), 2007, s. 938-956.
34. Schwartz S.H., *An Overview of the Schwartz Theory of Basic Values*, *Online Readings in Psychology and Culture*, 2(1), 2012, <https://scholarworks.gvsu.edu/orpc/vol2/iss1/11> [data dostępu: 17.01.2023].
35. Ciecuch J., *Pomiar wartości w zmodyfikowanym modelu Shaloma Schwartza*, *Psychologia społeczna*, 8(24), 2013, s. 22-41.
36. Fraenkel L., Peters E., *Patient responsibility for medical decision making and risky treatment options*, *Arthritis & Rheumatism*, 61(12), 2009, s. 1674-76.

Aksjologiczne aspekty uzyskiwania świadomej zgody na leczenie – raport z badań empirycznych

Streszczenie

Współczesną medycynę określa się jako opartą na dowodach, sztuka leczenia opiera się na badaniach różnych dziedzin wiedzy od anatomii po genetykę. Stosunkowo mniejsze ugruntowanie naukowe ma komunikacyjny aspekt lecznictwa, od którego niejednokrotnie zależy powodzenie terapii. Tę lukę wypełniają badania z zakresu psychologii podejmowania decyzji. Uzyskanie świadomej zgody pacjenta jest warunkiem *sine qua non* każdego zabiegu medycznego, wymaga to uwzględnienia systemu wartości pacjenta i jego stopnia potrzeby autonomii w podejmowaniu decyzji medycznych. Prezentowany tekst zawiera raport z badań empirycz-

nych dotyczących relacji pomiędzy pragnieniem autonomii jednostki i ważnymi dla niej wartościami. Badanie przeprowadzono w dwóch grupach wiekowych: młodszych (18-27 lat) i starszych dorosłych (47-90 lat). Okazało się, że młodzi i starsi uczestnicy zdecydowanie różnili się nie tylko pod względem stopnia preferowanej autonomii (u osób młodszych był on wyższy), ale i ich preferencje umocowane były w nieco odmiennych strukturach wartości. W grupie młodszych dorosłych potrzeba autonomii wiązała się z chęcią bycia docenianym jako osobą, dążeniem do prestiżu, motywacją do samodzielnego działania oraz porzuceniem tradycyjnego porządku i wartości, natomiast w grupie starszych dorosłych – z niezależnym myśleniem i brakiem pokory.

Słowa kluczowe: świadoma zgoda, autonomia pacjenta, wartości, komunikacja z pacjentem, S.H. Schwartz

Axiological aspects of obtaining informed consent for treatment – a report on an empirical study

Abstract

Modern medicine is considered evidence-based e.i. the art of healing is founded on the studies of various disciplines from anatomy to genetics. The communicational aspect of treatment is relatively less scientifically based, but the success of therapy often depends on it. Research in the psychology of decision-making fills this gap. Obtaining the patient's informed consent is a condition sine qua non for any medical procedure, it requires taking into account the patient's value system and his desire for autonomy in making medical decisions. We present findings from an empirical study of the relationship between a person's values and the desire for autonomy. The research involved older adults (47-90) and younger (18-27) adults. It turned out that young adults (18-27 years old) and older (47-90) participants differ not only in terms of the level of preferred autonomy (in the younger population it is higher) but also because their preferences were rooted in a different structure of values. Among young adults, the desire for autonomy was associated with the need to be valued as a person, the drive for prestige, the motivation to act independently, and the abandonment of traditional order and values. In contrast, in the older adult group, it was associated with independent thinking and a lack of humility.

Keywords: informed consent, patients' autonomy, values, doctor-patient communication, S.H. Schwartz

Szczątki ludzkie w ujęciu archeologicznym i kryminalistycznym

1. Wprowadzenie

Temat znajdowania szczątków ludzkich najczęściej kojarzony jest z kryminalistyką. Prawdopodobnie wynika to z faktu, iż sprawy kryminalne budzą większe emocje wśród odbiorców takich treści niż badania nad wykopaliskami. Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2001 roku w sprawie postępowania ze zwłokami i szczątkami ludzkimi – szczątki ludzkie są to: popioły powstałe w wyniku spopielenia zwłok, pozostałości zwłok wydobytych przy kopaniu grobu lub w innych okolicznościach oraz części ciała ludzkiego.

W XIX wieku w odpowiedzi na zapotrzebowanie wymiaru sprawiedliwości i organów ścigania powstała samodzielna dyscyplina naukowa – kryminalistyka. W tym właśnie wieku przeprowadzono wiele udanych badań naukowych. W 1879 roku jako pierwszy terminu kryminologia miał użyć francuski lekarz i antropolog Paul Topinard (1830-1911). Kryminalistyka jest jedną z nauk penalnych. Zajmuje się ustalaniem sposobów, w jaki mogła być popełniana zbrodnia oraz sprawnością działania podmiotów występujących w procesie jej zwalczania. Do badań nad zwłokami dochodzi najczęściej na miejscu zdarzenia lub przestępstwa, w kostnicy lub sali sekcyjnej [1, 2].

Dziedziną, która również związana jest z pracą ze szczątkami ludzkimi, jest archeologia, pozwalająca na zdobycie wielu istotnych informacji dla rozwoju historii. Zagadnienia archeologiczne są zdecydowanie rzadziej spotykane i rozpowszechnione w mediach niżli kryminalistyczne wątki związane ze szczątkami ludzkimi. Nadrzędnym celem historycznych nauk o człowieku jest wszechstronne poznanie przeszłości człowieka jako gatunku, to znaczy zarówno w jego rozwoju biologicznym, jak i społeczno-kulturowym. Archeologiczny aspekt pracy ze szczątkami obejmuje całość czynności wykonanych przez badacza w celu odsłonięcia, utrwalenia i wykorzystania materialnych świadectw przeszłości społeczno-kulturowej do jej rekonstrukcji i wyjaśnienia [3]. Ogromny przyrost źródeł do pracy archeologicznej datowany jest na czasy powojenne. Pozyskane w wyniku badań terenowych materiały pozwolił na przygotowanie i opublikowanie wielu dzieł naukowych mówiących o tamtych czasach [4, 5].

¹ s78511@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

² s61329@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

³ s81704@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁴ s81066@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁵ karolina.lau@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁶ jkasperczyk@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

Wraz z postępem wiedzy badanie zwłok stało się jedną z ważniejszych i cenniejszych metod poznawczych wykorzystywanych zarówno przez archeologów, jak i kryminalistów. Celem pracy jest zapoznanie się z zagadnieniem postępowania ze szczątkami ludzkimi, historią, statystyką oraz związanymi z nimi aspektami prawnymi i etycznymi. W owej pracy wykorzystano materiały pochodzące z wybranych publikacji naukowych, książek historycznych oraz stron internetowych.

2. Historia

Autopsja, nazywana częściej sekcją zwłok, polega na dokładnym zbadaniu ciała denata głównie w celu ustalenia przyczyny jego śmierci. Już ok. 3000 lat p.n.e. starożytni Egipcjanie praktykowali usuwanie i badanie narządów wewnętrznych ludzi w religijnej praktyce mumifikacji [6]. Była to jedna z nielicznych cywilizacji, które dopuszczały się czynności na zwłokach. Większość ówczesnych kultur uważała że naruszanie ciała może zaszkodzić zmarłemu w życiu pozagrobowym [7].

Godnymi uwagi na temat pracy nad zwłokami ludzkimi są grecy Erasistratos oraz Herophilus z Chalcedonu, którzy założyli szkołę anatomiczną w Aleksandrii w III wieku p.n.e., przyczyniając się do rozwoju anatomii. Trzeba nadmienić, że autopsje w tym okresie na terenach Grecji były rzadkością [7].

W Cesarstwie Rzymskim około 150 roku p.n.e. panowało prawo, które regulowało proces autopsji [6]. Najśłynniejszą sekcją zwłok, jaką przeprowadzono w tym okresie była obdukcja Juliusza Cezara po jego śmierci w roku 44 p.n.e. Dzięki niej wiemy, że rzymski polityk został pchnięty nożem 23 razy, lecz już drugi cios był dla niego śmiertelny.

W czasach nowożytności sztuka przeprowadzania sekcji zwłok była bardzo popularna. Pierwszą publiczną obdukcję na zmarłym przestępcy przeprowadził Andreas Vesalius, podczas której wypreparował kości będące pierwszym preparatem anatomicznym na świecie [8]. Są one nadal dostępne do zobaczenia przez odwiedzających w Muzeum Anatomicznym Uniwersytetu w Bazylei. W tym okresie powstała również praca „O siedzibach i przyczynach chorób wykrytych drogą sekcyjną” (łac. „De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis”, Giovanni Battista Morgagni, 1769) będąca pierwszym wyczerpującym tekstem na temat patologii [6].

W XIX i XX wieku rozpoczęto standaryzację procedur sekcji zwłok. Pionierem był badacz medyczny Rudolf Virchow, który opublikował specjalne protokoły autopsji [9].

3. Archeologiczny aspekt badania zwłok

Postępowanie ze szczątkami ludzkimi jest kontrowersyjną kwestią. Archeolodzy, kustosze muzeów czy pracownicy uniwersytetów muszą mierzyć się z szeregiem regulacji prawnych, moralnych i politycznych [10]. Choć z perspektywy odwiedzającego muzeum częściej traktujemy wystawione szczątki jako eksponaty, to z perspektywy prawnej nadal jest to ciało człowieka.

Celem archeologii jest zdobywanie informacji o przeszłych społeczeństwach i rozwoju gatunku ludzkiego. Archeologia przyczyniła się do poznania między innymi ewolucji anatomicznej, jak i technologicznej osobników rodzaju Homo. W związku z tym, że w czasach prehistorycznych człowiek nie posługiwał się pismem, to badanie tego okresu musi przede wszystkim wiązać się z pracą na szczątkach ludzkich [11]. Jednak nie tylko archeolodzy zajmujący się okresem przed 4000 rokiem p.n.e. mają kontakt ze zwłokami. Badanie znalezionych pozostałości po ciele człowieka jest podstawą w archeologii do dziś.

3.1. Regulacje prawne dotyczące archeologów w postępowaniu ze szczątkami ludzkimi

Szczałki ludzkie są fundamentalną częścią zapisu archeologicznego, oferując wgląd w życie jednostek i populacji przeszłości. Wymagają one wyjątkowych i specjalistycznych metod wydobywania, analizy i interpretacji.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 grudnia 2001 roku w sprawie postępowania ze zwłokami i szczątkami ludzkimi określa, że do takich zalicza się popioły powstałe w wyniku spalenia zwłok, pozostałości zwłok wydobytych przy kopaniu grobu lub innych okolicznościach oraz części ciała ludzkiego odłączone od całości [12].

Archeolodzy, nie tylko zajmują się badaniem, ale również współpracują z kustoszami muzeum w celach ekspozycji zebranych znalezisk [13]. Choć powszechnie przyjęło się patrzeć w muzeum na szczątki ludzkie jak na zabytek, to z punktu widzenia prawa zagadnienie określenia pozostałości ludzkich w wymiarze muzealnym jest bardzo złożone i nadal niesprecyzowane, gdyż mało precyzyjnie sformułowana jest również definicja zabytku.

Fakt, że ustawodawstwo polskie nie zawiera wyraźnych przeciwskazań do przechowywania i eksponowania szczątków ludzkich w muzeach oznacza tylko tyle, że wolno to robić natomiast nie oznacza, że w świetle etyki i moralności ludzkiej powinniśmy to robić [13].

Kwestie wykopalisk archeologicznych zostały uregulowane prawnie. Zgodnie z art. 36 ust. 1 pkt 5 – ustawy o ochronie zabytków i opiece nad zabytkami – badania archeologiczne mogą być prowadzone wyłącznie na podstawie pozwolenia Wojewódzkiego Konserwatora Zabytków. Tryb udzielania pozwolenia na badania oraz wymagane składowe wniosku o wydanie wspomnianego pozwolenia określone są w rozporządzeniu Ministra Kultury i Dziedzictwa Narodowego [14, 15]. W przepisach tych określono również uprawnienia konieczne do prowadzenia samodzielnie badań archeologicznych lub kierowania nimi. Badania prowadzone bez pozwolenia WKZ lub wbrew warunkom określonym w pozwoleniu grożą odpowiedzialnością karną i finansową.

3.2. Kwestie etyczne

Muzea, miejsca wykopalisk oraz uniwersytety czy instytuty archeologiczne na przestrzeni lat zgromadziły wiele ludzkich szczątków, które przysłużyły się do postępu wiedzy medycznej. Niestety przechowywanie ich budzi wiele kontrowersji [16].

Przez lata amerykańscy archeolodzy prowadzili wykopaliska na indiańskich cmentarzach oraz miejscach świętych, przenosząc artefakty i ludzkie szczątki do magazynów w celu dalszych badań. W niektórych przypadkach ludzkie szczątki nie były nawet dokładnie badane, ale jedynie archiwizowane. Większość nawet nie doczekała się ponownego pochówku [17].

W konsekwencji amerykańscy Indianie aktywnie próbowali uniemożliwić wykopaliska archeologiczne na stanowiskach zamieszkałych przez ich przodków. Problem został uwzględniony w ustawie o ochronie i repatriacji grobów rdzennych Amerykanów (NAGPRA, 1990). Osiągnięty kompromis określa ograniczenia do posiadania ludzkich szczątków przez instytucje badawcze.

4. Kryminalistyczny aspekt badania zwłok

Kryminalistyka jest nauką zajmującą się rozwiązywaniem spraw ujemnych zjawisk społecznych, a w szczególności przestępstw. Bada ona zasady, metody i środki rozpoznawania, a także wykrywania prawnie określonych czynów karalnych i ich sprawców oraz udowodnienia istnienia lub braku związku między osobami a zdarzeniami. Badanie zwłok jest podstawą w zbrodniach ze skutkiem śmiertelnym. Specjaliści medycyny sądowej zbierają, przechowują i analizują dowody zebrane w trakcie sprawy.

Zdarza się, że ekshumacja zwłok po latach może przyczynić się do rozwiązania zagadki kryminalnej, choć ze względu na proces rozkładu ciała czas działa na niekorzyść. Na szczęście rozwój technologii pozwala na wyciąganie coraz większej ilości i coraz lepszej jakości informacji z ekshumowanych zwłok. W 2012 roku zebrano dane statystyczne z badań przeprowadzanych na wydobytych zwłokach w latach 2004-2011 w celu oceny skuteczności takich działań [18]. Łącznie przeprowadzono ekshumacje na 101 ciałach, w tym 63 to byli mężczyźni (62,4%), a 38 kobiety (37,6%). Skuteczność wynosiła 74,3%, a więc w 75 przypadkach ustalono przyczynę zgonu. Najczęstszymi powodami śmierci były urazy twarde, tępym przedmiotem (17,8%) oraz uduszenie (15,8%). Można więc stwierdzić, że takie działania są potrzebne, by móc wskazać ewentualnego sprawcę i pomóc rodzinie zmarłego w zaznaniu spokoju po poznaniu prawdy.

Odpowiednie dochodzenie w sprawie śmierci wymaga połączonych wysiłków i współpracy ekspertów z różnych dziedzin [19]. Eksperci pierwszej linii odgrywają kluczową rolę w każdym procesie dochodzenia w sprawie śmierci.

Patolog sądowy zwykle ma uprawnienia prawne do zajmowania się zwłokami na miejscu śmierci, a jego głównymi zadaniami są zewnętrzne i wewnętrzne oględziny zwłok poprzez analizę zakresu obrażeń przedśmiertnych i zmian pośmiertnych oraz odzyskiwanie fizycznych dowodów [19]. Jest on odpowiedzialny za ustalenie, w jaki sposób, kiedy i dlaczego doszło do zgonu będącego wynikiem przemocy, podejrzanych lub niewyjaśnionych okoliczności lub śmierci nagłej lub trwającej przez pewien czas. Broni i wyjaśnia na sali sądowej przesłanki, które skłoniły go do postawienia tych diagnoz.

Entomolog sądowy może stanowić nieocenioną pomoc w przypadkach śmierci, w których szczątki ludzkie są skolonizowane przez larwy i owady. Jego główną rolą jest identyfikacja stawonogów związanych ze wspomnianymi przypadkami i analiza danych entomologicznych w celu interpretacji dowodów. Jest odpowiedzialny za określenie czasu aktywności owadów według wszystkich zmiennych wpływających na inwazję tych zwierząt na szczątki i ich rozwój. Głównym celem entomologii medyczo-kryminalnej jest przyczynienie się do ustalenia czasu, przyczyny, sposobu i miejsca badanego zgonu (zwłaszcza w przypadku źle rozłożonych zwłok lub szkieletowych szczątków ludzkich) w oparciu o wszystkie elementy, które można wywnioskować z badania owadów znalezionych na zwłokach lub w ich pobliżu. Zastosowanie nowych technik w entomologii sądowej może pozwolić ekspertom w tej dziedzinie na zebranie silnych dowodów i dostarczenie przydatnych informacji nie tylko w dochodzeniu w sprawie śmierci, w tym przemieszczaniu lub przechowywaniu szczątków, czasie rozczłonkowania, artefaktach pośmiertnych na ciele, ale również na miejscu zdarzenia.

4.1. Regulacje prawne

Prawo Rzeczypospolitej Polskiej jasno głosi, że bez względu na brak zgody danej osoby na przeprowadzenie sekcji po śmierci, autopsje powinno się przeprowadzić na niemowlętach, kobietach w ciąży i połogu, chorego, który zmarł przed upływem 12 godzin od przyjęcia do szpitala lub w drodze do niego oraz wszystkie przypadki nagłej śmierci będącej skutkiem urazu [20]. Sekcję sądowo-lekarską wykonuje się w każdym przypadku podejrzenia przestępczego spowodowania śmierci. Jeżeli prokuratura lub sąd wyda postanowienie przeprowadzenia obdukcji, to wykonuje ją biegły lekarz w obecności prokuratora lub sędziego [21]. W uzasadnionych przypadkach sekcję może przeprowadzić lekarz niebędący patomorfologiem ani lekarzem sądowym.

4.2. Kwestie etyczne

Kryminalistyka zajmująca się badaniem zwłok niesie ze sobą wiele problemów natury etycznej. Przedstawiciele wymiaru sprawiedliwości, wykonując swoje zadania nierzadko zapominają o aspekcie godności zwłok oraz o rodzinie zmarłego.

Podejście z szacunkiem do ludzkich zwłok jest uzasadniane tezą, że część ludzkiej godności pozostaje w ciele także po śmierci [22]. Ludzkie ciało w pracy lekarza sądowego jest przedmiotem badań, jednakże wyniki odnosi się w stosunku do osoby, do której ono należało, ponieważ są materialną pozostałością po widzialnej postaci, w jakiej osoba ujawniała się za życia. Z pozycji prawa własności, zwłoki ludzkie nie należą do nikogo, ani do lekarza, ani do krewnych i bliskich zmarłego, ani do żadnej instytucji, zatem tym bardziej powinno się zadbać o poszanowanie godności zmarłego [23].

Opinia publiczna naciska, aby zakorzeniona kulturowo postawa szacunku wobec zmarłych nie była bez poważnej przyczyny osłabiana, co potwierdzają żywe reakcje na doniesienia o badawczym używaniu zwłok. Nie należy zakładać akceptacji społecznej dla podejmowanych działań, a wiedza fachowa powinna być udostępniana w takiej formie, aby była zrozumiała dla osób, które nie są związane z medycyną sądową [23].

Zwłoki ludzkie w przeciwieństwie do rzeczy mogą być nie tylko uszkodzone, lecz także poszkodowane, przykładowo, kiedy się je rozczłonkuje, wystawi na widowisko, ośmieszy. Tego typu działania są moralnie zakazane w sposób bezpośredni, ponieważ żywi ludzie posiadają bezpośrednie zobowiązania moralne wobec martwych ludzi. Jest więc moralnie nakazane traktować zwłoki zmarłego człowieka z szacunkiem i taktownie [24]. Zwraca się uwagę na udział rodziny zmarłego w procesie około sekcyjnym. Dzięki ich obecności jest zachowana dodatkowa ochrona ciała bliskiego przed wykorzystaniem go w badaniach niezgodnych z wyznawanymi przez niego przed śmiercią zasadami i wartościami oraz ochrona zmarłego przed wykorzystaniem go w badaniach, w których ciało mogłoby być traktowane bez należącego szacunku. Innymi zaletami uczestniczenia i wyrażenia zgody przez rodzinę jest ich ochrona przed dodatkowymi obciążeniami natury emocjonalnej, szacunek dla prawa rodziny do wyrażenia swojego zdania przez utrzymanie zaufania społecznego do praktyki lekarskiej oraz badań naukowych [25].

5. Farma zwłok i jej wpływ na rozwój wiedzy

Proces rozkładu zwłok jest niezwykle skomplikowany, a wpływ na niego ma wiele czynników. W kryminalistyce ocena czasu zgonu ma niezwykle ważne znaczenie w dalszym postępowaniu sprawy. Aby prokuratura mogła ustalić przyczyny śmierci i wskazać

ewentualnego sprawcę, lekarz medycyny sądowej musi podać jak najbardziej rzetelne informacje dotyczące stanu denata.

W celu obserwacji procesu rozkładu ciał ludzkich i zwierzęcych stworzono siedem ośrodków badawczych na terenie Stanów Zjednoczonych nazywanych „Farmami zwłok” [26]. Podobne placówki powstały też w Kanadzie, Indiach i Wielkiej Brytanii, choć ta ostatnia zajmuje się głównie badaniami nad świniami, ze względu na podobieństwa anatomiczne tego zwierzęcia do ciała ludzkiego [27-29].

5.1. Problemy projektu

W omawianych placówkach przeprowadza się testy, które pomagają w opracowywaniu lepszych technik uzyskiwania informacji ze szczątków, takich jak czas i okoliczności śmierci.

Choć pomysł badania rozkładu ciała wydaje się prosty i korzystny dla wielu dziedzin nauki, jak medycyna sądowa, kryminalistyka, częściowo również omawiana w tym artykule archeologia, to projekt napotyka wiele przeszkód.

Pierwszym istotnym problemem jest pozyskiwanie „materiałów” do badania. Temat darowizny ciała łączy się ze spełnieniem szeregu wymogów prawnych [30]. Procedury różnią się w zależności od kraju, przykładowo placówka Antropologii Sądowej w Kanadzie może uzyskać dostęp do ciała, tylko gdy dana osoba wyrazi zgodę i podpisze formularz. W Stanach Zjednoczonych ośrodki przyjmują ciała osób nieznanymi lub nieodebranych i choć przysługują im to rozwojowi nauki, to postępowanie to nierzadko spotyka się z zarzutami działania wbrew etyce [31]. Nie wszystkie ciała kwalifikują się do wyżej wymienionych badań. Odrzucane przez omawiane ośrodki badawcze są ciała osób będących nosicielami wirusa niedoboru odporności (HIV) i zapalenia wątroby lub bakterii antybiotykoopornych [32].

Kolejnym z problemów była postawa lokalnych społeczności. W krótkim czasie po otwarciu pierwszych ośrodków pojawiły się liczne skargi i protesty mieszkańców [33, 34]. Najczęściej podnoszonym argumentem było, że rozkładające się zwłoki przyciągają owady i zwierzę. Obiekty zostały otoczone ogrodzeniem, co zapewniło bezpieczeństwo i prywatność prowadzonych badań, a z czasem większość ludzi przyzwyczyła się do placówek.

5.2. Rozwój antropologii sądowej

Od początku istnienia placówek antropolodzy sądowi przeprowadzali badania we współpracy z funkcjonariuszami organów ścigania. Pomagali określać czas śmierci ofiary podczas prowadzonych procesów [35].

Badania z czasem rozszerzyły się o nowe czynniki mające wpływ na rozkład szczątków, takie jak panujący klimat, środowisko, w którym przebywały zwłoki, a nawet wpływ odzieży na ciało zmarłego.

Ciekawym działem antropologii sądowej, który mógł się rozwinąć dzięki powstaniu Farm zwłok, były badania nad owadami i mikroorganizmami, które zasiedlają ciało denata na określonych etapach rozkładu oraz w określonym środowisku, w którym przebywały szczątki [36].

6. Dyskusje prawne dotyczące autopsji

Temat zwłok budzi kontrowersje. Toczące się debaty wykorzystują trzy wzajemne ramy prawne: własność kulturową i moralną, upamiętnienie i zamknięcie [37]. Pierwsza odnosi się do pojęcia własności i jest najczęściej poruszana w sporach między państwami

a rdzennymi plemionami. Przykładem jest wspomniany konflikt pomiędzy archeologami a Indianami Ameryki Północnej [17].

Drugie pojęcie dotyczy regulacji prawnych związanych z wolnością wypowiedzi, tradycji religijnych i politycznych oraz praw człowieka. Niektóre kultury i wyznania nie opowiadają się za sekcją zwłok. Religijne sprzeciwy wobec autopsji stwarzają szczególny dylemat dla lekarzy sądowych i koronerów, ponieważ takie odmowy często są sprzeczne z prawem panującym w danym państwie dotyczącym badania okoliczności niektórych rodzajów zgonów [38]. W większości takich przypadków dokładniej rozważa się powód autopsji i przeprowadza się ją tylko, gdy istnieje jasny i przekonujący powód do tego. W kilku stanach w USA, aby rozwiązać wątpliwości, uchwalono przepisy dotyczące „sprzeciwu religijnego”. Osobom, dla których takie badania są sprzeczne z ich przekonaniami religijnymi, umożliwiono podpisanie zaświadczenia sprzeciwu wykonywania sekcji zwłok [39]. Te regulacje prawne pozwoliły na uszanowanie poglądów, lecz niestety utrudniły pracę pracowników sądowych.

Trzecia rama, która stanowi temat debat, omawia związki między prawem a sytuacjami konfliktu, w których giną ludzie. Podczas II wojny światowej nierzadko wykorzystywano zwłoki żołnierzy i więźniów do badań naukowych [40]. Przyczyniono się dzięki temu do znaczącego rozwoju wiedzy medycznej, lecz wykorzystywanie ciała bez zgody zmarłego było skrajnie nieetyczne. Trwające konflikty w XX i XXI wieku wcale nie cechują się większym poszanowaniem dla zmarłych. W artykule „The Body of the Enemy” opisano historię wykorzystywania zwłok, na których prowadzono autopsje w izraelskim Narodowym Instytucie Medycyny Sądowej w Abu Kabir w latach 90.

Patolog dr Chen Kugel zaobserwował nielegalne usuwanie i zatrzymywanie narządów, tkanek i innych części ciała, które później były gromadzone i rozprowadzane w różnych celach, w tym do szkoleń medycznych, badań naukowych, pseudobadań oraz przeszczepów. Jego walka o wprowadzenie etyki nie zakończyła się sukcesem i kosztowała naukowca utratę pozycji, a opisane praktyki trwały aż do 2000 roku [41].

7. Podsumowanie

Choć historia autopsji sięga czasów starożytnych i wydaje się poznana, a jej techniki dobrze opracowane, to dzięki rozwojowi technologii badania zwłok stają się coraz dokładniejsze, a czas ich wykonywania jest coraz krótszy. W owej pracy przeanalizowano zadania, jakie stoją przed takimi dziedzinami nauki, jak archeologia i kryminologia. Ukazano konsekwencje działań oraz współczesne problemami stawianymi przed badaczami pracującymi ze szczątkami.

Kryminologia jako narzędzie inżynierii społecznej przeżywa obecnie swego rodzaju kryzys. W wielu państwach występują dogmatyczne postawy wobec zwalczania przestępczości. Jesteśmy świadkami powstawania na świecie antynaukowych i wynikających z nich antyhumanistycznych postaw w kryminologii, czego najbardziej widocznym rezultatem jest wprowadzenie surowych kar w kodeksach karnych [42, 43].

Niniejsza praca ukazała, z jakimi możliwościami, ale i ograniczeniami wiąże się praca archeologów. Współcześnie w Polsce na gruncie archeologii badacze jej pradawnych dziejów ograniczają się zazwyczaj do rejestrowania, prowadzenia historycznej dokumentacji oraz opisywania relikwów kultury [44, 45]. Działalność archeologów podobnie jak kryminologów jest skomplikowana bowiem dziedzictwo archeologiczne jest nieodnawialne. Zatem ingerencja powinna ograniczać się do zakresu niezbędnego do jego

rozpoznania w celach konserwatorskich i naukowych [46]. Od badacza próbującego poznać przeszłość na podstawie informacji uzyskanych z jej pozostałości, wymagane jest zbadanie szczątków. Zachodzące procesy przyrodnicze mają szczególnie niekorzystny wpływ na pracę archeologów. Są to między innymi procesy natury, takie jak wymywanie, rozwlekanie przez zwierzęta czy niektóre obrzędy kulturowe, np. chowanie „skarbów” i zmarłych. Również usuwanie „śmieci” z miejsc, w których nagromadziły się jako materialne ślady konkretnej aktywności (np. produkcyjnej), utrudnia bądź wręcz uniemożliwia prace badawcze nad szczątkami [47, 48].

Jak wskazano w rozdziałach powyżej, mimo że praca ze zwłokami czy szczątkami ludzkimi przynosi wiele korzyści dla postępu nauki, historii oraz pozyskiwania informacji istotnych w prowadzeniu spraw związanych ze śmiercią, to proces obdukcji obciążony jest szeregiem problematycznych aspektów prawnych oraz problemami natury etycznej.

Literatura

1. Horoszowski P., *Kryminalistyka*, PWN, 1958, s. 16.
2. Kędzierska G., Kędzierski W., *Kryminalistyka. Wybrane zagadnienia techniki*, Wydawnictwo Wyższej Szkoły Policynnej w Szczytnie, 2011, s. 7-27.
3. Misiuk J., Wrzosek A., Oniszczuk M., Sekuła M., Sabaciński K., Czajkowski K., *Standardy prowadzenia badań archeologicznych. Cz. 2. Badania inwazyjne lądowe*, Narodowy Instytut Dziedzictwa, 2019, s. 4.
4. Urbańczyk P., *Przegląd Archeologiczny*, Instytut Archeologii i Etnologii Polskiej Akademii Nauk, 29, 1981, s. 5.
5. Abramowicz A., *Historia archeologii polskiej: początki*, Acta Archaeologica Lodziensia, 36, 1992, s. 5-53.
6. Schafer E., *Ancient science and forensics. In Ayn Embar-seddon*, Forensic Science, Salem Press, 2008, s. 43.
7. Vesalius A., *The Fabric of the human body*, Stanford University, 2017, s. 243-250.
8. Kűskű A., *Examination of Scientific Revolution Medicine on the Human Body*, The Legends Journal of European History Studies S.3, 2022, s. 27-45.
9. Byers 3rd J.M., *Rudolf Virchow--father of cellular pathology*, American journal of clinical pathology, 1989, s. 2-8.
10. Curtis N., *Human remains: the sacred, museums and archaeology*, Public Archaeology, 3.1, 2003, s. 21-32.
11. Greene K., *Archaeology – an introduction*, Staff.ncl.ac.uk. Archived, 2013, s. 10-13.
12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 grudnia 2001 r. w sprawie postępowania ze zwłokami i szczątkami ludzkimi (Dz.U., 2001, nr 153, poz. 1783).
13. Jastrzębska E., *Prawne aspekty eksponowania szczątków ludzkich w muzeach polskich*, Muzealnictwo, 56, 2015, s. 183-189.
14. Ustawa z dnia 23 lipca 2003 r. o ochronie zabytków i opiece nad zabytkami (Art. 36. o ochronie zabytków Dz.U.2022.0.840).
15. Sabaciski M., Czajkowski K., *Wytyczne do prowadzenia badań archeologicznych*, Badania inwazyjne, część 2, 2019, s. 4.
16. Parker P., Moshenska M., Schadla-Hall T., *Resolving the human remains crisis in British archaeology*, Papers from the Institute of Archaeology, 21, 2011, s. 6-10.
17. Rosen L., *The excavation of American Indian burial sites: a problem in law and professional responsibility*, American Anthropologist, 82.1, 1980, s. 5-27.
18. Mirza F.H., *Exhumation–Nuisance to the dead, justified?*, Journal of forensic and legal medicine, 19.6, 2012, s. 337-340.

19. Campobasso P., Introna F., *The forensic entomologist in the context of the forensic pathologist's role*, Forensic Science International, 120.1-2, 2001, s. 132-139.
20. https://www.prawo.pl/zdrowie/jaki-akt-prawny-reguluje-dolna-granice-wiekuciazowego-dla-ktorego-powinna-byc-obligatoryjnie-wykonywana-sekcja-zwlodka-dziecka-martwo-urodzonego,252127.html?fbclid=IwAR0KyJv_Uif3XEJhnqS8zn-gbAvmb4d55vvKvByvuskqoBoxuX7mh0FJwmc [data dostępu: 19.12.2022].
21. Art. 209 Kodeksu Postępowania Karnego – *Przeprowadzenie oględzin i otwarcia zwłok*, (Dz.U.2022.1375 t.j.).
22. Morciniec P., *Ludzkie zwłoki jako obiekt badawczy: dowolność działań czy normowanie?*, Diametros, 19, 2009, s. 78-92.
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2006 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie postępowania ze zwłokami i szczątkami ludzkimi (Dz.U., 2007, nr 1, poz. 10).
24. Morciniec P., *Pietyzm wobec ludzkich zwłok. Tradycje kulturowe – przesłanki teologiczne i moralne*, Wyd. Św. Krzyża, 2007, s. 425-436.
25. Wicclair M.R., *Informed consent and research involving the newly dead*, Kennedy Institute of Ethics Journal, 2002, s. 12.
26. <https://www.newscientist.com/article/mg23030760-600-life-amid-death-at-australias-new-body-farm/>, 2016.
27. <https://www.cbc.ca/radio/asithappens/as-it-happens-tuesday-edition-1.5143405/canada-s-1st-forensics-body-farm-is-coming-this-summer-1.5143412> [data dostępu: 19.12.2022].
28. Anand H., *Telling the bane from the bone*, Mumbai Mirror, 2010, <https://mumbaimirror.indiatimes.com/others/sunday-read/telling-the-bane-from-the-bone/articleshow/16033803.cms>.
29. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-01436-8> [data dostępu: 19.12.2022].
30. Contenta S., *She's in charge of Canada's first 'body farm' and yes, she knows that's creepy*, The Hamilton Spectator, 2020, s. 91-92.
31. Morrison B., *Sally Mann: The naked and the dead*, The Guardian, 2020.
32. Dodson D., *Body farms*, Salem Press Encyclopedia of Science, 2002.
33. *NMU to debut world's first cold-weather „body farm”*, Michigan Radio, 2022.
34. <https://www.newscientist.com/article/mg23030760-600-life-amid-death-at-australias-new-body-farm/>.
35. Long L., *Death's District: The Motivation Behind the Body Farm*, The Forensic Examiner, 2006, s. 50-53.
36. Metcalf L., *Microbiology of death*, Current Biology, 2016, s. 561-563.
37. McEvoy K., Conway H., *The Dead, the Law, and the Politics of the Past*, Journal of law and society, 31.4, 2004, s. 539-562.
38. Burton C., *Gurevitz, s. a. Religions and the Autopsy*, Medscape News and Perspective, 2012.
39. Federal Law Protections for Religious Liberty, A Notice by the Justice Department, s. 49668-49680.
40. *Okupacja i medycyna – drugi wybór artykułów z „Przeglądu lekarskiego – Oświęcim z lat 1961-1973”*, Książka i Wiedza, 1975.
41. Yael C., *Identifying dead, comforting the survivors at Abu Kabir*, Cleveland Jewish News, 2002.
42. Wroński K., Bocian R., Cywiński J., Dziki A., *Sekcja zwłok-Autopsja*, Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 7(4), 2010, s. 469-471.
43. Barkan S.E., *Criminology. A Sociological Understanding*, Prentice Hall, 2006, s. 400.
44. Mamzer H., Ostoja-Zagórski J., *Orientacje badawcze w polskiej archeologii*, Nauka, 1, 2007, s. 131-148.
45. Ostoja-Zagórski J., *Jakiej archeologii potrzebuje współczesna humanistyka?*, Instytut Historii UAM, 1997, s. 1.

46. Misiuk Z., Wrzosek J., Oniszczyk A., Sekuła M., Sabaciński M., Czajkowski K., *Wytyczne do prowadzenia badań archeologicznych. Cz. 2. Badania inwazyjne*, Narodowy Instytut Dziedzictwa, 2019, s. 2.
47. Olędzki Ł., *Archeologia i rytuał*, Wiara, pamięć i archeologia, 2003, s. 117-146.
48. Pałubicka A., *Archeologia jako nauka historyczna o kulturze. O badaniu formy i funkcji znalezisk archeologicznych, Archeologia w teorii i w praktyce*, Instytut Archeologii i Etnologii PAN, 2000, s. 75-86.

Szczałki ludzkie w ujęciu archeologicznym i kryminalistycznym

Streszczenie

Początki autopsji sięgają czasów starożytnych, a jej techniki są stale doskonalone. Szczałki ludzkie są źródłem wielu cennych informacji, dzięki którym poszerzana jest wiedza naukowa i historyczna. Kryminologia i archeologia stają ciągle przed nowymi wyzwaniami. Obecnie kryminologia przeżywa swego rodzaju kryzys, ponieważ w wielu krajach występują dogmatyczne zachowania wobec walki z przestępczością. Powstają antynaukowe i antyhumanistyczne postawy, których rezultatem są surowe kary przewidziane w kodeksach karnych. Działalność archeologiczna nie pozostaje też wolna od problemów. Dziedzictwo archeologiczne jest nieodwracalne, a zachodzące procesy w przyrodzie mają niekorzystny wpływ na pracę naukowców. Celem pracy jest przedstawienie, przed jakimi wyzwaniami stoi archeologia i kryminalistyka oraz z jakimi problemami muszą mierzyć się naukowcy.

Słowa kluczowe: szczałki ludzkie, kryminologia, archeologia, etyka

Human remains in archaeological and forensic terms

Abstract

The origins of autopsy date back to ancient times, and its techniques are constantly being improved. Human remains are a source of much valuable information through which scientific and historical knowledge is expanded. Criminology and archaeology are constantly facing new challenges. Currently, criminology is experiencing a crisis of sorts, because in many countries there are dogmatic behaviors towards the fight against crime. Anti-scientific and anti-humanist attitudes are emerging, resulting in harsh punishments under the criminal codes. Nor does archaeological activity remain free of problems. Archaeological heritage is irreversible, and the processes taking place in nature have an adverse effect on the work of scientists. The purpose of this paper is to present what challenges archaeology and forensic science face and what problems scientists have to face.

Keywords: human remains, criminology, archaeology, ethics

Problemy związane z działalnością biobanków

1. Wprowadzenie

Pierwszy raz określenie biobank pojawiło się w literaturze naukowej w 1996 roku, w artykule Lofta i Poulsena mówiącym o uszkodzeniach DNA wywołanych przez stres oksydacyjny i o tym, że stanowią one potencjalny czynnik zachorowania na nowotwory [1]. Od tego momentu, choć nie minęło wiele lat, biobankowanie, tak samo jak i inne dziedziny związane z medycyną, znacznie poszerzyło swój zakres działalności.

Biobank jest instytucją świadczącą usługi polegające na gromadzeniu, przechowywaniu, przetwarzaniu, a także dystrybuowaniu materiałów biologicznych oraz danych związanych z tymi materiałami, zarówno do badań naukowych, jak i leczenia. Materiał biologiczny stanowią próbki ludzkie np.: krew, DNA, komórki, tkanki, natomiast dane odnoszą się do wszelkich informacji dotyczących dawcy próbki [2]. Prowadzenie działalności biobanków może być typowo nakierowane na badanie danej choroby lub czynników ryzyka, takich jak np.: nowotwory, cukrzyca, choroby serca, a także całej populacji lub wybranej grupy społecznej. Niektóre spośród biobanków mają charakter publiczny, inne za to należą do sektora prywatnego i są zorientowane na badania komercyjne. Jednak niezależnie od ich charakteru, dla funkcjonowania biobanku niezwykle ważnym aspektem jest współpraca wielu podmiotów klinicznych, jak i badawczych (uniwersytetów, przychodni, szpitali, stacji krwiodawstwa i poradni genetycznych) oraz profesji medycznych (genetyków, chirurgów, patologów, lekarzy rodzinnych oraz pielęgniarek) [3].

Głównym celem istnienia biobanków jest rozwój nauki. Za ich pomocą naukowcy posiadają dostęp do przechowywanych materiałów biologicznych oraz wszystkich danych z nimi związanych. Zapewnia to ich natychmiastowe użycie i umożliwia pominięcie długotrwałych procesów rekrutacji uczestników badań, a także pozwala na ominięcie procesu pobierania i przechowywania próbek [4].

Przedmiotem owej pracy jest przeanalizowanie i zastanowienie się nad konsekwencjami działań oraz współczesnymi problemami stawianymi przed biobankami. Wraz z postępem biotechnologicznym biobankowanie stało się trwałym elementem rzeczy-

¹ s61329@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

² s78511@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

³ s78440@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁴ s83283@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁵ karolina.lau@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁶ jkasperczyk@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

wistości społecznej. Z drugiej strony działalność biobanków z materiałami biologicznymi, rodzi wiele problemów w zakresie etyki, zarządzania, jak również przepisów prawnych. W pracy wykorzystano materiały pochodzące z wybranych publikacji i aktów prawnych.

2. Problemy prawne

Biobanki stanowią bardzo niejednorodną grupę, ponieważ w każdym kraju obowiązują inne przepisy dotyczące ochrony biobankowanych danych, co więcej każdy biobank może mieć inne wewnętrzne zasady dotyczące funkcjonowania całej jednostki. Przysparza to potencjalnych problemów w osiągnięciu międzynarodowego celu, czyli łatwego, bezproblemowego i nieograniczonego dostępu placówek naukowych do materiałów biologicznych.

Dokumentem określającym ogólne normy postępowania w przypadku prowadzenia badań naukowych jest Deklaracja Helsińska. Ustala ona m.in.: zasady etyczne, w tym znaczenie ochrony godności, niezależności, prywatności i poufności badanych osób. Jednak ostatnia rewizja Deklaracji miała miejsce w 2013 roku, a w przeciągu ostatnich 9 lat nauka, w tym biobankowanie dokonało znaczącego rozwoju. W 2016 roku dokonano nowelizacji Deklaracji Światowego Stowarzyszenia Lekarzy, która określa prawa dawców ludzkiego materiału biologicznego oraz podkreśla kluczowość świadomej zgody, przy czym zwraca również uwagę na techniczne szczegóły pobierania i przechowywania próbek [5].

W dniu 25 maja 2016 roku weszło w życie Ogólne rozporządzenie o ochronie danych (czyli RODO) [6], którego przepisy obowiązują od 25 maja 2018 roku. Owo rozporządzenie ma realny wpływ na funkcjonowanie biobanków w zakresie, w którym gromadzą one, przechowują i przetwarzają materiał biologiczny w powiązaniu z danymi osobowymi, w tym danymi wrażliwymi, takimi jak dane genetyczne czy też zdrowotne. Biobanki mogą zostać zwolnione z wielu ogólnych zasad, obowiązków i praw osób, których dane dotyczą, jeżeli przetwarzają dane osobowe dla celów badań naukowych. W tym kontekście warto wspomnieć art. 89 ust. 1 stanowiący, że dane osobowe mogą być wykorzystywane przez jednostki biobankujące, o ile będą one przetwarzane do celów badań naukowych, z zastrzeżeniem, że wdrożone zostaną odpowiednie środki techniczne i organizacyjne, wymagane na mocy owego rozporządzenia, w celu ochrony praw i wolności osób, których dane dotyczą [7].

Zgodnie z wytycznymi OECD (ang. *Organisation for Economic Cooperation and Development*) informacje przekazywane dawcy przed uzyskaniem od niego zgody powinny obejmować: cel działalności biobanku, rodzaj pobieranego materiału oraz metodę jego uzyskania, a także cel jego przeznaczenia i wykorzystania danych. Powinien również uzyskać wiadomości o sposobie i długości okresu przechowywania próbek oraz stosowanych zabezpieczeniach w celu ochrony prywatności i poufności danych [8].

Artykuł 25 ustawy o prawach pacjenta i rzeczniku praw pacjenta określa, jakie dane osobowe mogą zostać przetworzone. Należy do nich: imię (imiona) i nazwisko, data urodzenia, oznaczenie płci, adres miejsca zamieszkania, numer PESEL, jeśli został on nadany. W przypadku noworodka podany zostaje numer PESEL matki, natomiast w przypadku osób, które nie mają nadanego numeru PESEL, jest to rodzaj i numer dokumentu potwierdzającego ich tożsamość. W momencie, gdy dawcą staje się osoba nieletnia, całkowicie ubezwłasnowolniona lub niezdolna do świadomego wyrażenia zgody podaje się nazwisko i imię (imiona) przedstawiciela ustawowego oraz adres jego miejsca zamieszkania [9].

2.1. Dane osobowe dawców

Biobanki dysponują danymi dawców materiału genetycznego, które należą do sfery prywatności, będącej dobrem osobistym każdego dawcy. Niewłaściwe wykorzystanie tych informacji, zwłaszcza poprzez ich nieodpowiednie udostępnianie, może stanowić bezprawne naruszenie dóbr osobistych, jak i naruszyć interesy dawców [10]. Prowadzi to do wniosku, że na równi z nowo powstającymi technologiami medycznymi pozytywnymi oraz przechowywania materiałów dostarczanych biobankom, bardzo istotna jest komunikacja społeczna i przejrzyste, klarowne określenie zasad biobankowania. Obecnie jest to bardzo trudne ze względu na brak jednoznacznych aktów prawnych regulujących kwestie działalności biobanków.

Jedną z nadrzędnych obaw dawców materiału biologicznego, w szczególności w odniesieniu do badań genetycznych, jest ryzyko ewentualnej dyskryminacji np. przez firmy ubezpieczające na wypadek choroby czy podczas rekrutacji – pracodawca nie zdecyduje się na zatrudnienie chorej osoby, ze względu na przyszłe leczenie na podstawie informacji o stanie zdrowia lub predyspozycji do rozwoju konkretnych chorób [11].

Choroby o podłożu genetycznym, często wiążą się z obciążeniami nie tylko osoby oddającej bio próbki, ale również bliższych i dalszych członków rodziny dawcy. W związku z powyższym, rodzaj zgody musi zawierać informacje o rodzaju badania, do którego są one pobierane. Ma to znaczenie przede wszystkim, gdy analizy dotyczą chorób lub cech mogących skutkować piętnowaniem lub nietolerancją społeczną związaną np.: z chorobami genetycznymi, demencją czy schizofrenią [3, 12-14].

W celu zabezpieczenia tych danych stosuje się dwa główne sposoby postępowania, mianowicie: anonimizacja i pseudonimizacja. Analizując je pod kątem etycznym, obydwa podejścia znacznie ograniczają ryzyko wystąpienia naruszenia poufności danych. Anonimizacja uniemożliwia powiązania danej próbki oraz danych jej dotyczących z konkretnym dawcą. Na pierwszy rzut oka wydaje się ona być najbezpieczniejszym rozwiązaniem, gdyż badacz nie wie i nie jest w stanie stwierdzić, od kogo pochodzi badany materiał. Biorąc pod uwagę etykę, należy pamiętać, że nie powinno się wykorzystywać tej metody jako próby ominięcia poinformowania dawcy o uzyskanych wynikach prowadzonych badań, szczególnie jeśli mogą one mieć istotne znaczenie dla jego życia i zdrowia [15]. Anonimizacja pozbawia uczestnika możliwości wycofania oraz modyfikacji zgody na udział w badaniu. Wymaga ona również udzielenia zgody dawcy na taką formę zabezpieczenia danych. Niektórzy autorzy proponują rozważyć dopuszczalność anonimizacji. W tym aspekcie pseudonimizacja jest swoistego rodzaju kompromisem. Dalej badacz nie jest w stanie powiązać próbki z dawcą, ale za to kontakt z dawcą nie jest całkowicie wykluczony, jeśli jest to konieczne. Do takich sytuacji należy np.: uzupełnienie niezbędnych informacji o dawcy, przekazanie informacji dotyczących wyników badań, uzyskanie zgody od dawcy na wykorzystanie jego materiału biologicznego w innych badaniach [16].

2.2. Dane krewnych dawców

Brakuje szczegółowych wytycznych, jak i jednoznacznej odpowiedzi odnośnie dostarczania naukowcom danych dotyczących zdrowia krewnych dawców, bez ich świadomej zgody lub też udzielania informacji o wynikach badań osobom postronnym. Powstaje pytanie, jakie dane oraz informacje o członkach rodziny mogą zostać przekazane biobankom przez dawców bez świadomej zgody ich krewnych [17]. Powstaje również problem dotyczący tego, czy członkowie rodzin dawców sami stają się podmiotami badań [18].

2.3. Nowelizacja ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentystry

W Polsce wraz ze zmianą ustawy o zawodzie lekarza i zawodzie lekarza dentystry obowiązuje nowa definicja eksperymentu medycznego. Spowodowało to, że **przeprowadzenie badań materiału biologicznego, pobranego od osoby w celach naukowych**, jest eksperymentem medycznym [19], więc wymaga zgody niezależnej Komisji Bioetycznej oraz ubezpieczenia OC. Rozporządzenia Ministra Finansów, Funduszy i Polityki Regionalnej z 23 grudnia 2020 roku [20] nakładają obowiązek zawarcia ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medycznego w przypadku eksperymentu leczniczego oraz eksperymentu badawczego. Skutkiem nowej ustawy jest ograniczenie procesu biobankowania, ponieważ została wykluczona z niego analiza materiału biologicznego, który obecnie kończy się na pobraniu, preparatyce i przechowywaniu oraz jego ewentualnej dystrybucji. Zgodnie z nowymi wytycznymi ubezpieczenie generuje dodatkowe koszty w prowadzeniu działalności biobanków.

2.4. Własność materiału biologicznego

Do dzisiaj nie został rozwiązany problem własności materiału biologicznego. Żadna osoba nie może wejść w posiadanie innej, jednak wielu naukowców, którzy współtworzą biobank, przyczyniając się do kolekcjonowania próbek, czasami również uważają zgromadzony materiał biologiczny za swojego rodzaju własność. Biobanki zazwyczaj jednak pozostają jedynie depozytariuszami materiału, a nie jego właścicielami [21].

3. Aspekty etyczne

Instytucje zajmujące się i reprezentujące biobanki, a także ich wewnętrzne kodeksy etyczne podkreślają, że biobanki badawcze dbają o przyszłość całego społeczeństwa w kontekście diagnozowania i leczenia, a szczególnie w zakresie zdrowia publicznego. Podkreślają, że celem powstawania biobanków jest korzyść i dbanie o interes całego społeczeństwa [22]. Przez lata toczyło się wiele dyskusji na temat aspektów etycznych i ogólnych ram prawnych, które powinny regulować działalność biobanków [23].

3.1. Świadoma zgoda

Na tle szerszych ram etycznych i przepisów prawa medycznego, stwierdzono, że kluczowym i nadrzędnym wymogiem w kontekście ram prawnych regulujących badania medyczne jest świadoma zgoda. Jest to niezwykle ważny czynnik, bowiem niewłaściwe skonstruowanie i uzyskanie tej zgody może mieć duże konsekwencje. Istnieje procedura tzw. szerokiej zgody (ang. *broad consent*), poprzez nią dawca może wyrazić zgodę na wykorzystanie jego materiału biologicznego do badań, które będą miały miejsce w przyszłości, a których szczegółowe założenia nie są dostępne w momencie udzielania przez niego zgody [24]. Problem ten polega na wymogu dołączenia do dokumentacji dla dawcy materiału biologicznego informacji o istocie i przeznaczeniu badań, tożsamości naukowca oraz wszystkich zobowiązaniach, wydatkach, ale i zagrożeniach dla obecności materiału dawcy w badaniach prowadzonych przez biobanki. Zazwyczaj w momencie pozyskiwania próbki biologicznej od dawcy nie jest znana albo znana jest częściowo specyfika i cel badań, a co za tym idzie ciężko jest w stu procentach ocenić ryzyko, jak i koszty tych badań. Dane aktualnych i przyszłych badaczy w momencie pozyskiwania zgody od dawcy materiału do prowadzonych badań jest niemożliwa do ustalenia, ponieważ tożsamość naukowców może się zmieniać w trakcie badań [25, 26]. Nad poprawnością przebiegu tej procedury powinna czuwać niezależna komisja bioetyczna, aby nie dochodziło do różnego rodzaju nadużyć.

4. Zarządzanie biobankami

Wiele przyszłych badań biologicznych i powstających projektów będzie wykorzystywać hipotezy biologiczne i patenty technologiczne, które nie są dostępne w momencie uzyskiwania zgody dawcy materiału biologicznego na rzecz prowadzonych badań przez biobanki.

Rozwiązaniem problemu wydaje się zatem uzyskanie otwartej zgody. Uczestnicy udzielający zgody na przyszłe projekty, są poinformowani o tym, że szczególnie przyszłych badań nie są w pełni znane i nie można ich podać w momencie rejestracji. Tutaj napotyka się kolejną niedogodność, a mianowicie konieczność umiejętnego zrównoważenia potrzeb społeczności naukowej z potrzebami uczestników badań. Zarządzanie musi być wiarygodne i dawać możliwość adaptacji do wyżej wymienionych wątpliwości i problemów [27]. Dlatego niezbędne są formalne struktury zarządzające poszczególnymi elementami biobanków. Nadrzędnym i zasadniczym elementem nadzoru i bezpieczeństwa większości biobanków jest Instytucjonalna Komisja Rewizyjna (IRB), ale część banków powołuje jeszcze w swoim obrębie formalne struktury decyzyjne. Dotyczą one regulowania zasad dostępu i zarządzania danymi dawców i ich krewnych. Oddzielnie są powoływane komitety ds. nadzoru wykorzystywanych próbek [28, 29]. Takie komitety tworzą wykwalifikowani członkowie z doświadczeniem w dziedzinach naukowych, prawnych, etycznych i klinicznych. Ich zadaniem jest prowadzenie rygorystycznych kontroli projektów przeprowadzanych przez biobanki, co zapewnia dodatkowy poziom bezpieczeństwa nad działalnością i wykorzystaniem zasobów przez biobank [30].

5. Uczestnictwo dzieci w biobankach

Dawcami materiału biologicznego są nie tylko dorośli, ale również osoby niepełnoletnie, co rodzi kolejne problemy etyczne obejmujące: zgodę, zdolność do jej wyrażenia, jak również kwestię świadomości. Małoletni na ogół nie potrafią przewidzieć pozytywnych i negatywnych konsekwencji związanych z faktem wykorzystania jego materiału biologicznego do badań naukowych. Posiadają oni również ograniczoną świadomość znaczenia i implikacji wykorzystania ich próbek. Zgodnie z nowymi przepisami dotyczącymi eksperymentu medycznego zawartymi w nowelizacji ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentystry [19], jeśli w eksperymencie medycznym ma wziąć udział nieletni, który nie ukończył 13 lat, zgodę w jego imieniu wyraża przedstawiciel ustawowy. Natomiast jeżeli dziecko ukończy 13. rok życia, wymagana jest zgoda kumulatywna, czyli zarówno małoletniego, jak i jego przedstawiciela ustawowego. W przypadku braku jednomyślności pomiędzy nimi sprawę będzie rozstrzygał sąd opiekuńczy. Powszechnie uznaje się, że rodzice i opiekunowie prawni małoletnich podejmują decyzje w najlepszym interesie dziecka, należy jednak brać pod uwagę stopień dojrzałości i świadomości małoletniego oraz uwzględniać jego wolę. Wraz ze zbliżaniem się małoletniego do pełnoletności, powinien on zostać poinformowany o fakcie przekazania jego materiału biologicznego do biobanku i wykonanych na nim badaniach naukowych. Dzięki temu, w momencie uzyskania zdolności prawnej, dawca będzie mógł przejąć kontrolę nad swoimi próbkami [31].

Uczestnicy biobanku pediatrycznego po uzyskaniu pełnoletności stanowią kolejny problem, który należy rozważyć. Obecnie nie ma wyszczególnionych odgórnie norm jak postępować z próbkami przekazanymi biobankom przez dzieci i jak postępować, gdy te osoby stają się pełnoletnie. Powstaje pytanie czy próbki nadal mają być wykorzystywane do przyszłych badań. Istotny jest tu czynnik operacyjny i finansowy, bowiem

próbki te mogą stanowić obciążenie dla biobanków [32]. Jeżeli podjęta jest decyzja o kontynuowaniu badań na próbkach biologicznych i danych klinicznych pochodzących od uczestników biobanku pediatrycznego, które w obecnym momencie są już pełnoletnie, konieczne jest opracowanie zasad i procedur regulujących pozyskiwanie zgody od dawcy. Ponowna zgoda jest zdefiniowana jako działanie, w którym uczestnik podejmuje decyzję o ponownym udziale w badaniu lub wyraża zgodę na nowe elementy badania [33].

5. Finanse biobanków

Każda forma działalności wymaga nakładów finansowych, a biobanki nie są w tym aspekcie odosobnione. Jak każde przedsiębiorstwo borykają się one z problemem pozyskiwania pieniędzy, wydatkowaniem ich, uzyskaniem dotacjami, zaciągnięciem kredytów, leasingiem itp.

Zbieranie, przygotowanie i udostępnianie materiałów biologicznych to podstawowa działalność biobanków. Na te działania potrzebne są pieniądze. Na znaczną część całkowitych wydatków, jakie muszą ponieść biobanki składa się: zdobycie, przetwarzanie, magazynowanie i konserwacja próbek biologicznych. Zatem duża liczba nieużytkowanych lub wykorzystanych częściowo okazów jest problemem dla stabilności finansowej biobanków, ponieważ gdy pozostaną one niezastosowane do żadnych czynności badawczych, biobank nie spełnia swojej funkcji [34-36]. Trzeba mieć jednak na uwadze, że badania trwają czasem nawet po kilka, kilkanaście lat, a dodatkowo obok problemów ekonomicznych istotną kwestią jest zbyt mała podaż ludzkich próbek biomedycznych [37].

Działalność biobanków jest rentowna w przypadku dużego zapotrzebowania na ich pracę i zasoby. Niemożliwe jest utrzymanie popytu na stale wysokim poziomie. Stanowi to duży ekonomiczny problem dla działalności biobanków. Jednak zaistnienie ogólnoświatowej pandemii ukazało, że długotrwałe badania oraz praca nad prowadzeniem biobanków może mieć kluczowy wpływ. Wiedza i zasoby zgromadzone przez biobanki były niezbędne w dobie COVID-19. W czasie kryzysu związanego z rozprzestrzenianiem się epidemii uwydatniło się znaczenie udostępniania danych i próbek oraz maksymalne zwiększenie i wykorzystanie wiedzy uzyskanej z zasobów biobanków. Biobanki i ich zasoby stanowiły narzędzie w podstawowych odkryciach oraz w opracowywaniu testów i leków podczas pandemii COVID-19 [38].

5.1. Rosnące koszty działalności biobanków

Pobieranie i transformowanie biopróbek wymaga dużych nakładów zarówno pracy, jak i czasu. Można zobrazować wielkość tego procesu na przykładzie komórek jednojądrzastych (MNC). Pobiera się od pacjenta jedną, zbiorową próbkę biologiczną. Rozmraża się tylko niewielką część tak wyizolowanej próbki MNC od pacjenta, a następnie ten mały fragment materiału unieśmiertelnia się z użyciem wirusa Epstein-Barra, a następnie zamraża się jako unieśmiertelnioną linię komórkową – stanowiącą przyszłe źródło DNA.

Całkowite postępowanie, na które składa się izolacja komórek jednojądrzastych MNC, ich zamrożenie, następnie ich unieśmiertelnienie, a na koniec zamrożenie docelowej linii komórkowej, jest procesem wymagającym nakładów pracy, czasu i dużej ilości środków pieniężnych. Na te koszty składają się koszty stałe, takie jak energia elektryczna, koszt zakupu ciekłego azotu oraz koszty wynikające z gromadzenia kapitału do badań, czyli wydatki poniesione na zakup zamrażarek mechanicznych i urządzeń

potrzebnych do przechowywania ciekłego azotu. Koszty związane z długotrwałym przechowywanych próbek cały czas narastają. Specyfika pracy biobanków polega na kosztach związanych z opłacaniem wynagrodzenia dla pracowników – naukowców oraz zbieraniu zarówno wzrastającej liczby biopróbek biologicznych, jak i biopróbek będących populacją reprezentatywną dla danej jednostki chorobowej lub zaburzenia – czego skutkiem jest zwiększenie całkowitej liczby biopróbek, a co za tym idzie wzrost kosztów ich utrzymania [39].

W Polsce biobanki finansowane są ze środków publicznych, a także z funduszy europejskich [40]. W 2017 roku Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa wyższego sfinansowało projekt utworzenia polskiej sieci biobanków, którego celem było przyłączenie rodzimych instytucji do Europejskiej Sieci Biobanków BBMRI-ERIC (ang. *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium*) [41].

6. Właściwa praca z materiałem badawczym problemem biobanków

Mimo intensywnych i nadal trwających prac na rzecz opracowania jasnych wytycznych do oceny jakości tkanek pod kątem integralności RNA i białek niezbędnych do prowadzenia w przyszłości badań molekularnych i testów diagnostycznych, starania te nie pozwoliły na ustalenie konkretnych środków oceny. W konsekwencji brak klarownych i restrykcyjnych zasad jest zagrożeniem dla testów. Jakość materiału badawczego jest bardzo ważna. Stanowi początkową, bardzo istotną fazę poprzedzającą analizę próbek. Ma ogromne znaczenie w projektach opierających się i mających charakter laboratoryjny. Często niewłaściwe pobranie materiału lub jego słaba jakość rzutują na sukces prowadzonego projektu. Takie błędy popełnione na samym początku, skutkują złą jakością materiału badawczego, a w rezultacie koniecznością powtórzenia tej fazy badania. Powrót do samego początku badania, koreluje ze stratą czasu i poniesieniem dodatkowych kosztów [40].

Kolejnym wyzwaniem dla kolekcji biopróbek będzie zintegrowanie posiadanej wiedzy o konserwacji z różnych dziedzin z konserwacją biopróbek w celu poprawienia ich jakości. Kolejnym celem jest potwierdzenie czy biopróbki, na których wykonuje się czynności badawcze, są właściwie dobrane do badań oraz czy informacje końcowe, które uzyskuje biobank powstają z ich analizy i reprezentują biologię próbki pozyskanej od dawcy, a nie artefakty [39]. Na każdym etapie biobankowania począwszy od poboru materiału, poprzez jego oznakowanie i transport, a następnie przeprowadzane procesy laboratoryjne i analityczne, skończywszy na często długotrwałym przechowywaniu biopróbek powinny obowiązywać ściśle określone reguły. Zasady postępowania powinny być nadzorowane i podlegać rygorystycznej kontroli [42].

Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna (ISO, ang. *International Organization for Standardization*) wprowadziła normę ISO 20387:2018, która zawiera liczne wymagania obejmujące procedury odnoszące się do każdego rodzaju przechowywanych materiałów biologicznych. Dotyczy ona zarówno próbek ludzkich, ale także zwierzęcych, roślinnych i mikroorganizmów. Norma standaryzuje procedury, takie jak: pobieranie próbek, ich pozyskanie, przyjmowanie, znakowanie, przystępowanie i klasyfikacja, przetwarzanie próbek, w tym również badanie, powielanie i przechowywanie, a także proces odzyskiwania, który obejmuje zarządzanie danymi, pakowanie, dystrybucję, transport i ostateczne usuwanie [43].

7. Podsumowanie

Biobanki w swej działalności napotykać wiele problemów od prawnych po etyczne przez finansowe i te związane z zarządzaniem. Pomimo tego, że są niezbędne do rozwoju medycyny, wiele kwestii związanych z ich działalnością pozostaje nieuregulowanych prawnie. Istnieją dokumenty, takie jak Deklaracja Helsińska czy RODO, które w pewnych kwestiach nakładają zasady funkcjonowania biobanków, jednak nie obejmują one wszystkich dziedzin i aspektów. Brak regulacji prawnych w zakresie biobankowania utrudnia rozwój tego sektora, dlatego konieczne jest wprowadzenie ustaw, norm i zasad ich działania, aby nie dochodziło do nadużyć i nieprawidłowości oraz coraz głębszych różnic pomiędzy różnymi biobankami. Ustawodawcy powinni również zadbać o dobro dawców, zarówno tych dorosłych, jak i niepełnoletnich, a także ich krewnych, aby materiał biologiczny oraz dane personalne były zabezpieczone na najwyższym możliwym poziomie. Jak każda instytucja, biobanki nie są też wolne od problemów finansowych. Znaczną część ich wydatków stanowi zdobycie, przetwarzanie, magazynowanie i konserwacja próbek biologicznych. Ponadto duża liczba nieużytkowanych lub wykorzystanych częściowo biopróbek nie gwarantuje stabilności finansowej, gdyż nie wiadomo kiedy zostaną one użyte. Biobanki, tak jak każde przedsiębiorstwo, są rentowne wtedy, kiedy jest duże zapotrzebowanie na ich pracę i zasoby.

Literatura

1. Loft S., Poulsen H.E., *Cancer risk and oxidative DNA damage in man*, J. Mol. Med., 74, 1996, s. 297-312.
2. Mitchell D., Geissler J., Parry-Jones A., Keulen H., Schmitt D.C., Vavassori R., Matharoo-Ball B., *Biobanking from the patient perspective*, Res Involv Engagem, June 1, 2015, s. 2-4.
3. Domaradzki J., *Postawy społeczne wobec biobankowania*, projekt finansowany przez ministerstwo nauki i szkolnictwa wyższego, BBMRI.pl, 2019, <https://bbmri.pl/raport-postawy-spoeczne-wobec-biobankowania-ludzkiego-materialu-biologicznego/> [data dostępu: 05.11.2022].
4. Harati M.D., Williams R.R., Movassaghi M., Hojat A., Lucey G.M., Yong W.H., *An Introduction to Starting a Biobank*, Methods Mol Biol., 1897, 2019, s. 7-16.
5. <https://nil.org.pl/dzialalnosc/osrodki/osrodek-bioetyki/etyka-w-badaniach-naukowych/774-deklaracja-z-tajpej> [data dostępu: 3.11.2022].
6. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenia o ochronie danych) (Dz.U. L 119 z dnia 04 maja 2016 r.).
7. Goebel J.W., Scheller J., *Do we need a biobank law?*, Journal of Laboratory Medicine, 43(6), 2019, s. 311-315.
8. Pawlikowski J., *Ochrona praw dawców w wybranych europejskich biobankach populacyjnych*, Diametros, 32, 2019, s. 91-109.
9. Art. 25. Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz.U.2022.0.1876).
10. Grabowski M., *Biobankowanie materiału genetycznego a problem ochrony dóbr osobistych dawców*, Katedra Prawa Cywilnego, Katolicki Uniwersytet Lubelski Jana Pawła II, 2012, s. 1-2.

11. Domaradzki J., Pawlikowski J., *Public Attitudes toward Biobanking of Human Biological Material for Research Purposes: A Literature Review*, Int J Environ Res Public Health, 16(12), 2019, s. 2209.
12. Lemke A.A., Wolf W.A., Hebert-Beirne J., Smith M.E., *Public and biobank participant attitudes toward genetic research participation and data sharing*, Public Health Genomics, 13(6), 2010, s. 368-377.
13. Goodson M.L., Vernon B.G., *A study of public opinion on the use of tissue samples from living subjects for clinical research*, J Clin Pathol, 57(2), 2004, s. 135-138.
14. Goddard K.A., Smith K.S., Chen C., McMullen C., Johnson C., *Biobank recruitment: motivations for nonparticipation*. Biopreserv Biobank, 7(2), 2009, s. 119-121.
15. Ferdyn K., Gleńska-Olender J., Mikuś-Zagórska K., Pawlikowski J., Krekora-Zajac D., Matera-Witkiewicz A., *Normy etyczne i prawne jako element standardów jakości w biobankowaniu ludzkiego materiału biologicznego do celów naukowych*, [w:] Pawlikowski J. (red.), *Ciało ludzkie w badaniach naukowych i praktyce medycznej*, PZWL, 2020, s. 156-172.
16. https://panoptykon.org/sites/default/files/stanowiska/kodeks_biobanki.pdf [data dostępu: 06.11.2022].
17. Mezinska S., Kaleja J., Mileiko I., *Becoming and being a biobank donor: The role of relationships and ethics*, PLoS One, 15(11), 2020.
18. Botkin J., *Protecting the privacy of family members in survey and pedigree research*, JAMA, 285(2), 2001, s. 207-211.
19. Ustawa z dnia 16 lipca 2020 r. o zmianie ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentystry oraz niektórych innych ustaw (Dz.U., 2020, poz. 1291).
20. Rozporządzenie Ministra Finansów, Funduszy i Polityki Regionalnej z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu przeprowadzającego eksperyment medyczny (Dz.U., 2020, poz. 2412).
21. Coppola L., Cianflone A., Grimaldi A.M., Incoronato M., Bevilacqua P., Messina F., Baselice S., Soricelli A., Mirabelli P., Salvatore M., *Biobanking in health care: evolution and future directions*, J. Transl. Med., 17, 2019, s. 172.
22. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-taipei-on-ethical-considerations-regarding-health-databases-and-biobanks/> [data dostępu: 05.11.2022].
23. Pullman D., Etchegary H., Gallagher K., Hodgkinson K., Keough M., Morgan D., Street C., *Personal privacy, public benefits, and biobanks: a conjoint analysis of policy priorities and public perceptions*, American College of Medical Genetics, 2010.
24. De Vries R.G., Tomlinson T., Kim H.M., *Understanding the public's reservations about broad consent and study-by-study consent for donations to a biobank: results of a national survey*, PLOS ONE, 11(7), 2016.
25. Manson N.C., *The ethics of biobanking: Assessing the right to control problem for broad consent*, Bioethics, 33(5), 2019, s. 540-549.
26. Simon C.M., L'Heureux J., Murray J.C., Winokur P., Weiner G., Newbury E., Zimmerman B., *Active choice but not too active: public perspectives on biobank consent models*, Genetics in Medicine, 13, 2011, s. 821-831.
27. O'Doherty K.C., Burgess M.M., Edwards K., *From consent to institutions: designing adaptive governance for genomic biobanks*, Soc Sci Med., 73, 2011, s. 367-374.
28. Olson J.E., Ryu E., Johnson K.J., *The Mayo Clinic Biobank: a building block for individualized medicine*, Mayo Clin Proc, 88, 2013, s. 952-962.
29. Yuille M., Dixon K., Platt A., *The UK DNA banking network: a „fair access” biobank*, Cell Tissue Bank, 11, 2010, s. 241-251.
30. Olson J.E., Bieliński S.J., Ryu E., Winkler E.M., Takahashi P.Y., Pathak J., Cerhan J.R., *Biobanks and personalized medicine*, Clin Genet, 86(1), 2014, s. 50-68.

31. WMA: Declaration of Taipei. On Ethical Considerations Regarding Health Databases and Biobanks, art. 13; OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development): Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases, OECD, 2009. <http://www.oecd.org/science/biotech/44054609.pdf> [data dostępu: 05.11.2022], art. 4.
32. Tarling T.E., Goldenberg A., Ellis A., Chow V., Velenosi A., Vercauteren S.M., *Ethical Challenges for Pediatric Biobanks*, Biopreserv Biobank, 9(2), 2021, s. 101-105.
33. Tarling T.E., Strahlendorf C., Schultz K., *Verbal per-mission to obtain clinically urgent bio-specimens for paediatric biobank*, J Clin Res Bioeth, 6, 2014, s. 1-7.
34. Baláz V., Jeck T., Balog M., *Economics of Biobanking: Business or Public Good? Literature Review, Structural and Thematic Analysis*, Nauki społeczne, MDPI, tom. 11(7), s. 1-18.
35. Rogers J., Carolin T., Vaught J., Compton C., *Biobankonomics: A taxonomy for evaluating the economic benefits of standardized centralized human biobanking for translational research*, Journal of the National Cancer Institute. Monographs, 42, 2011, s. 32-38.
36. Fernandez I.C., Garcia Merino I., Munoz-Fernandez M.A., *Assessing and measuring financial sustainability model of the Spanish HIV HGM BioBank*, Journal of Translational Medicine, 18, 2020, s. 6.
37. BioGee S., Oliver R., Corfield J., Georghiou L., Yuille M., *Biobank Finances: A Socio-Economic Analysis and Review*, Biopreserv Biobank, 13(6), 2015, s. 435-451.
38. Simeon-Dubach D., Henderson M.K., *Opportunities and risks for research biobanks in the COVID-19 era and beyond*, Biopreservation and Biobanking, 18, 2020, s. 507.
39. Betsou F., Rimm D.L., Watson P.H., *What are the biggest challenges and opportunities for biorepositories in the next three to five years?*, Biopreserv Biobank, 8(2), 2010, s. 81-88.
40. Pawlikowski J., Sak J., Marczewski K., *Problemy etyczne i prawne związane z działalnością biobanków*, Diametros, 19, 2009, s. 106-118.
41. <https://bbmri.pl/bbmri/zespol/> [data dostępu: 15.02.2023].
42. Kozera Ł., Strapagiel D., Gleńska-Olender J., Chrościcka A., Ferdyn K., Skokowski J., Kalinowski L., Pawlikowski J., Marciniak B., Pasterk M., Matera-Witkiewicz A., Lewandowska-Szumiel M., Piast M., Witoń M., *Biobankowanie ludzkiego materiału biologicznego dla celów naukowych w Polsce i w Europie*, Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego, Studia Iuridica, 2018, s. 13-28.
43. *ISO 20387:2018 Biotechnology – Biobanking – General requirements for biobanking*.

Problemy związane z działalnością biobanków

Streszczenie

Biobanki zajmują się gromadzeniem, przechowywaniem, przetwarzaniem, a także dystrybuowaniem materiałów biologicznych, jak i danych związanych z tymi materiałami do badań naukowych. Wraz z rozwojem nauki stały się one nieodzownym elementem rzeczywistości. Ich działalność niesie za sobą wiele problemów od etycznych przez finansowe i te związane z zarządzaniem. Duży problem stanowi również przetwarzanie danych osobowych dawców, własność materiału biologicznego oraz kwestie pobierania go od dzieci. Istnieją dokumenty w pewnym stopniu regulujące ich działalność, ale nie obejmują one wszystkich dziedzin i aspektów dotyczących biobanków.

Celem pracy jest przedstawienie funkcjonowania biobanków, celów ich działalności oraz problemów, z którymi się mierzą.

Słowa kluczowe: biobanki, etyka, materiał biologiczny, świadoma zgoda

Problems related to the operation of biobanks

Abstract

Biobanks are engaged in a collection, storage, processing, as well as distribution of biological materials as well as data related to these materials for scientific. With the development of science, they have become an indispensable part of reality. Their activities bring with them many problems from ethical to financial and those related to management. The processing of personal data of donors, ownership of biological material and issues of taking it from children are also a big problem. There are documents to some extent regulating their activities, but they do not cover all areas and aspects concerning biobanks.

The purpose of this paper is to present the functioning of biobanks, the goals of their activities and the problems they face.

Keywords: biobanks, ethics, biological material, informed consent

Żywa sztuka, czyli bioart

1. Wprowadzenie

Sztuka towarzyszy człowiekowi od zawsze, począwszy od prehistorycznych malowideł naściennych w grotach i jaskiniach, po dzisiejszą grafikę komputerową. Na przestrzeni wieków zmieniała się ona i rozwijała w zależności od dominujących nurtów, wpływów, okoliczności czy wydarzeń. Sztuka obejmuje wiele dziedzin, w tym: malarstwo, rzeźbę, literaturę i teatr. Nieustannie poszerza ona także swoje granice i możliwości.

Bioart jest połączeniem nauki i sztuki, które wykorzystuje przeróżne formy życia, od poziomu komórki do całych żywych organizmów, jako podstawową materię artystyczną. Do tworzenia dzieł artyści wykorzystują współczesne zdobycze biologii, biotechnologii oraz inżynierii genetycznej [1]. W skład bioartu wchodzi obraz malowany świecącymi w ciemnościach mikroorganizmami, koncerty, w trakcie których rośliny i mikroorganizmy same sterują dźwiękami, a także interaktywne instalacje. Nurt ten został zapoczątkowany pod koniec XX wieku, kiedy hodowle tkankowe, klonowanie i manipulowanie w materiale genetycznym z laboratoriów przedostały się do galerii, gdzie stały się nową formą wyrazu dla artystów [2]. Bioart stanowi kolejny przełom w sztuce, ukazując jej nowe, dotychczas nieznanne oblicze, mimo iż niegdyś istniało przekonanie, że sztuka zdecydowanie stoi w opozycji do nauki.

Do tworzenia dzieł artyści wykorzystują rośliny, owady, grzyby czy bakterie. Wykorzystywany jest również materiał zwany mokrym medium, czyli płyny ustrojowe, tkanki oraz organy. Dzięki temu bioart może być zaliczany do sztuki efemerycznej, czyli takiej, która z definicji jest nietrwała i podziwiać można ją tylko przez określony czas. Przypomina przez to performance, do których można wracać, tylko jeśli zostaną utrwalone na zdjęciach lub filmach [3].

Za twórcę pojęcia bioart uznaje się Eduardo Kaca, brazylijskiego artystę, którego najbardziej znane dzieło to świecący w określonym świetle królik. Zwierzę zostało zmodyfikowane genetycznie i znane jest pod nazwą „Alba” lub „GFB Bunny” [4]. Dla autora królik nie był dziełem sztuki, a jedynie początkiem dyskusji na tematy dotyczące możliwości i ograniczeń inżynierii genetycznej [5]. Nowy kierunek w sztuce został

¹ s61329@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

² s78511@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

³ s78440@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁴ s83283@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁵ karolina.lau@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁶ jkasperczyk@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

przez niego rozpoczęty w 1999 roku w Austrii w miejscowości Linz, gdzie miało miejsce sympozjum „Life Science” podczas festiwalu Ars Electronica [6].

Chociaż pierwsze wzmianki o sztuce bioartu pochodzą już z 1933 roku, kiedy to wynalazca penicyliny Alexander Fleming wykonywał obrazki z bakterii na szalkach z agarem, to początek bioartu upatruje się w sztuce Salvadora Dalego, a mianowicie w „Deszczowej taksówce”. Dzieło składa się z prawdziwego samochodu i dwóch pasażerów-manekinów. Męski manekin na siedzeniu kierowcy ma głowę rekina, natomiast żeński, na tylnym siedzeniu, posiada pełzające wokół szyi, żywe ślimaki [7].

Początkowo terminem bioart określano wszelkie prace, zawierające w sobie elementy biologii czy też biotechnologii. Jednak określenie to jest często zastępowane innymi terminami, ponieważ sztuka ta nie ma jednolitego charakteru, a prace poszczególnych twórców mają odmienną specyfikację [8]. Inne określenia, z którymi możemy się spotkać, to: *vivoart*, *wet art*, *transgenic art*, *biological art*, czy sztuka genetyczna.

Celem bioartu jest podkreślenie piękna żywej materii w odniesieniu do pojęć filozoficznych, trendów panujących w nauce, a także kwestionowaniu ich. Zajmuje się tym, czym sztuka powinna, a więc zwraca uwagę na różne aspekty i szczegóły natury, których w inny sposób moglibyśmy nigdy nie dostrzec [9]. Niejako zmusza nas do refleksji nie tylko nad naturą, ale również nowoczesną technologią.

Niniejsza praca ma na celu przybliżenie zagadnienia bioartu oraz jego interdyscyplinarności, a także pytań w kontekście etyki, świata organizmów żywych, człowieka i jego pracy oraz przyszłości, które niesie ze sobą ten nurt sztuki. Omówiona zostanie też pokrótce jego geneza, historia i specyfika. W pracy wykorzystano dane literaturowe pochodzące z wybranych publikacji, książek i stron internetowych.

2. Etyka w nowoczesnej sztuce

Zagadnienia związane z etyką nie są obce w szeroko rozumianej kulturze, dlatego też powstał termin bioetyka oraz ciągle trwają debaty dotyczące wpływu działań człowieka i ingerencji w przyrodę [10].

Twórczość bioartystyczna budzi konflikty bioetyczne, ponieważ jej specyficzna propozycja estetyczna wywołuje percepcyjny i emocjonalny szok, który destabilizuje nasze poczucie świata, w którym żyjemy. Konflikt, który pojawia się w biosztuce, leży w związku między percepcją a emocjami [11].

Jak każda sztuka bioart nie jest też wolny od wieloznaczności, a tym samym rodzi liczne pytania: Czy artystom wolno ingerować w życie? Czy biotechnologia powinna być w ogóle udostępniana poza sferą badań i przemysłu? Jakie skutki bioart niesie ze sobą dla środowiska? Jak powinniśmy odnosić się do innych żywych istot? Czy powinny istnieć ograniczenia odnośnie tego kiedy, jak i czy artyści mogą korzystać z coraz to nowych technologii i zdobyczy nauki [12, 13]?

Żywe organizmy, które stają się dziełami sztuki poprzez zastosowanie na nich metod inżynierii genetycznej czy biotechnologii, stają się zatem przedmiotem wielu pytań i obaw etycznych [14]. Odbiór dzieła jest indywidualną kwestią każdego widza i jest trudny do przewidzenia, ponieważ zależy od wrażliwości odbiorców.

Prace autorów z nurtu bioartu często bywają śmieszne poprzez wykorzystywanie ironicznych strategii oraz technik. Odbierane może być to często jako kompletny brak poszanowania i szacunku zarówno do materii żywej, jak i tej nieożywionej. Stanowi to trudny do podważenia argument przeciw używaniu żywych stworzeń w sztuce, gdyż

owa postawa stoi w sprzeczności z poglądami głoszonymi przez naukę, medycynę oraz bioetykę [15].

Największym problemem, jaki spotyka bioetyków, jest ustalenie, w jakich sytuacjach moralna jest praca na żywych organizmach? Pierwszą myślą jest sytuacja, gdy stawką jest uratowanie życia wielu ludzi. Często kontrargumentem artystów jest zgłoszenie wątpliwości czy formy badań prowadzonych w laboratoriach, takich jak np. stymulacja ruchu i zachowania gryzoni poprzez mikrostymulację nerwowo-mięśniową czy owadów poprzez stymulację nerwowo-mięśniową są bardziej moralne niż dzieła sztuki, które mogą wypełnić etyczną i kulturową pustkę [16-18].

3. Człowiek a bioart

Bioart zmienia miejsce ludzi we wszechświecie, które dotychczas znajdowało się w centrum, a teraz jest marginalizowane. Obecnie w samym środku stawia się nie tylko człowieka, ale też siłę witalną, czyli świat roślin i zwierząt.

Antropocentryzm stał się bezpośrednią przyczyną fatalnych w skutkach działań człowieka, które wynikały z rozłamu pomiędzy naturą a kulturą [19]. Połączenie nauki ze sztuką daje ludziom nowe możliwości, ale należy również pamiętać, że wiąże się to z pojawieniem nowych problemów i zagrożeń dotychczas nieznanych. Integracja organizmu człowieka ze współczesną technologią daje możliwość przyspieszenia procesu ewolucji. Nieustanny rozwój nauki pokazał, że człowiek jako istota biologiczna, nie odbiega w sposób znaczący od innych form życia. Relacje z otaczającą nas przyrodą powinny oparte być na symbiozie [20].

Bioart wykorzystuje również idee zaczerpnięte z transhumanizmu, szczególnie w odniesieniu do postczłowieka. Transhumanizm głosi, że ludzkie ograniczenia powinny być przezwyciężane przy użyciu nauki i techniki, a w szczególności biotechnologii. Efektem tych działań ma być postczłowiek, którego możliwości będą znacznie przekraczały umiejętności współczesnego człowieka [21].

Jednym z przykładów bioartu, który dotyczy człowieka, jest projekt „Extra Ear” Steliosa Arcadio, pracującego pod pseudonimem Stelarc, nad którym pracował w latach 1996-2007. Pomysłem artysty było wszczepienie ucha w przedramię. Po dekadzie starań artysta znalazł chirurgów, którzy weszli z nim we współpracę. W 2007 roku udało się „włożyć” ucho w lewe przedramię artysty [22]. Nie jest to jednak prawdziwe ucho, a jedynie skóra, która została naciągnięta na porowaty szkielec. „Extra ear” wprawdzie nie odbiera fali akustycznej, ale dzięki wszczepionemu chipowi, może emitować dźwięki [23].

Transgeniczny projekt Eduardo Kaca „Edunie” polegał na wyhodowaniu i opiece nad rośliną – petunią, która zawierała materiał genetyczny artysty. Z krwi Kaca wyizolowano gen, który następnie przeniesiono do rośliny [24]. Powstaje pytanie czy Edunia kwestionuje pozycję ludzi wobec innych form życia. Dotychczas mieszkanki transgatkowe człowieka z roślinami istniały jedynie w wyobraźni lub literaturze i filmach fantasy.

4. Zwierzęta a bioart

W laboratoriach znajdują się różne formy życia od komórek i tkanek po inteligentne i czujące istoty. O ile w kontekście tych pierwszych nikt nie oczekuje empatii i współczucia, o tyle odnośnie tych ostatnich sytuacja jest zgoła odmienna [25].

Artystka Kathy High w ramach projektu „Embracing Animal” zakupiła szczury, którym wszczepiono ludzki materiał genetyczny, przez co zapadają one na choroby podobne do ludzkich, a także przekazują schorzenia swojemu potomstwu [26]. High uczyniła z nich dzieło sztuki, umieszczając je w galerii, gdzie z produktu laboratoryjnego stały się produktem artystycznym [27]. Zapewniła ona zwierzętom optymalne warunki bytowe, opiekę, dobry pokarm oraz nadała im imiona [25], jednak nadal nie są one w pełni wolne.

„The Semi-Living Worry Dolls” to obiekty wzorowane na kształt lalki, które zostały wyhodowane na szkielecie polimerowym przy użyciu żywych tkanek zwierzęcych oraz nici chirurgicznych. Zastosowanie nici podczas wzrostu ma na celu osiągnięcie zamierzonej postaci, zbliżonej figurą do ludzi. Stabilny wzrost zapewniają specjalne odżywki i sterylne warunki, w jakich są one przechowywane [28]. „The Semi-Living Worry Dolls” wzorowane są na tradycyjnych pochodzących z gwatemali laleczkach, którym to przed snem opowiada się swoje zmartwienia, troski, kłopoty, aby móc oczyścić swój umysł [29]. Projekt ten został stworzony przez Tissue Culture & Art Project. Jeśli lalki zostaną gdzieś wystawione, okazuje się, że dzień premiery jest także dniem ich końca. Zwiedzający mogą sobie wówczas pozwolić na bliski kontakt z „The Semi-Living Worry Dolls” bez żadnych przeszkód, który na co dzień nie jest możliwy. Jednak wystarczy nasz jeden oddech, aby przyczynić się do śmierci lalek, ponieważ jeden oddech niesie ze sobą zabójcze dla nich bakterie. W ten oto sposób zostaje przekroczona kolejna granica, gdzie poprzez chęć kontaktu, powoduje śmierć innej jednostki [30].

W ramach bioartu artyści serwują radykalną inicjatywę, która ma na celu manipulowanie żywymi istotami lub elementami. Twórcy bioartu przywołują wartości, takie jak życie i różnicowanie świata żywych organizmów, które wydają się być zawieszane pomiędzy eksperymentami naukowymi i kapitalistyczną konsumpcją. W związku z tym starają się ukazać to zawieszenie, takie jak jedzenie organów zwierząt, na przykład żabich udek, czy pokazanie widzom galerii skórzanej kurtki, a kończąc na eksperymentach na zwierzętach laboratoryjnych. Robią to wszystko po to, żeby wprowadzić widza w dysonans poznawczy i wzbudzić w nim refleksję. Specyficzna propozycja estetyczna wywołuje emocjonalny szok, który destabilizuje poczucie świata, w którym żyje potencjalny widz [11].

Istnieje wiele prac mających na celu krytykę nadmiaru konsumpcjonizmu związanego z kapitalizmem i wykorzystywaniem zwierząt, takich jak: – biotematyczne płótno „The Farm” (2000) Alexisa Rockmana, performance „Disembodied Cuisine” (2003) czy „Victimless leather” (2004) kolektywu Tissue Culture i Art [19].

Praca o tytule „Disembodied Cuisine” z roku 2003 polegała na wytworzeniu *in vitro* żabich udek, z komórek jednego z tych osobników. Następnie artyści je sporządzali potem gotowali i jedli razem z gośćmi przebywającymi w galerii. Artyści, aby zaprosić gości stworzyli odpowiednie warunki. Atmosfera była podniosła i pełna kultury, jak przystało na zaaranżowanie sytuacji, w której przebywa się w wykwintnej restauracji. Był stół z elegancko ułożonym obrusem, talerzami i sztućcami. Jednak obok znajdowało się akwarium z żywymi żabami, które po obiedzie wypuszczano do pobliskich stawów. W tym przypadku praca konfrontuje widzów ze sprzecznymi wartościami. Odwiedzający galerię są zachęcani do tego, żeby zjeść wykwintne danie podane w pięknych zastawach stołowych w obecności elegancko ubranych gości. Artyści chcą sprowokować do refleksji widzów, ukazując, że skonsumowanie żabich udek wiąże się z utratą życia przez ich przedstawiciela. Zabijanie tych zwierząt jest sprzeczne z ochroną gromady

biologicznej płazów, która jest zagrożona wyginięciem. Obecny jest zatem konflikt między wartością przyjemności estetycznej ludzi a wartością życia zwierząt [11]. W doświadczeniu poświęcono jedną żabę, a resztę wypuszczono do stawów. Skłania to do refleksji, że nie jest konieczne zabicie wielu osobników, aby zrobić „wystawne przyjęcie”. Ukazano tym samym „drogę mniejszego zła” i podkreślono znaczenie ratowania ginącego gatunku.

5. Wpływ bioartu na naukowców

Żyjemy w czasach, w których różne dziedziny i nauki wzajemnie się ze sobą przeplatają i nie sposób ich rozdzielić. W pewnym stopniu sztuka ma wpływ na badaczy, choć nie zawsze wnosi coś bezpośrednio do nauki, jednak niejednokrotnie jest inspiracją. Artyści wymuszają poniekąd na naukowcach spojrzenie na pewne rzeczy z zupełnie nowej perspektywy. Naukowcy zazwyczaj dość sceptycznie podchodzą do pracy z twórcami sztuki, gdyż niejednokrotnie mają wrażenie, że ich praca jest wyśmiewana i niedoceniana. Artyści często wskazują, że potraktowanie przez naukowców sztuki bioartu bez uprzedzeń może przynieść korzyści i rozwiązania, o jakich wcześniej nie pomyślano. Wskazują jednak, że niezbędne jest zrozumienie się artystów z naukowcami, ponieważ każdy bioartowski projekt opiera się na współpracy. Dzięki niej można osiągnąć porozumienie, które może przynieść nowe pomysły i zmianę toku myślenia zarówno wśród artystów, jak i naukowców [21]. Naukowcy, którzy nawiązali współpracę z artystami, dostrzegają korzyści z pojawiającej się kreatywności, improwizacji, otwartości oraz nieskrępowanego rygorami stosowania metod badawczych [31]. Daje to możliwość rozwoju nowych, lepszych, udoskonalonych technologii, mogących realnie wpłynąć na polepszenie otaczającego nas świata. Sztuce za to dostarcza coraz to nowych wyzwań, motywacji oraz wprowadzenia na zupełnie nowe tory.

Ważnym aspektem jest też podejście artystów do pracy w laboratoriach. Twórcy, którzy uczą się metod i sposobów badawczych oraz od początku do końca sami realizują swoje założenia i plany, cieszą się większym szacunkiem, niż ci, których pomysły są realizowane przez wyspecjalizowane laboratoria [32].

6. Bioart w Polsce

Jako stosunkowo nowa i młoda dziedzina sztuki bioart na naszym rodzimym podwórku dopiero się rozwija. Pomimo ogromnej kontrowersyjności, którą za sobą niesie, galerie dzieł sztuki w Polsce organizują liczne pokazy oparte na tym nurcie sztuki.

W 2012 roku podczas Krakowskich Reminiscencji Teatralnych gościł Stelarc [33], czyli Stelios Arcadiou, natomiast Gliwicach otwarto wystawę Michała Brzezińskiego „Life Expanded”. Na wystawie „Surowe formy” w Warszawie, w tym samym roku, podziwiać można było prace Orona Cattsa i Ionata Zurra, którzy są założycielami Tissue Culture & Art Project w Australii.

W roku 2015 Elvin Flamingo, czyli dr Jarosław Czarniecki, zapoczątkował pracę o tytule „My – Wspólny organizm/Wanitatywność”. Za to w 2016 roku rozpoczął on projekt muzyczny SHMIB – Symultaniczna Hybryda Muzyki Improwizowanej z Bioartem [34]. W 2012 roku artysta rozpoczął dzieło pod tytułem „Symbiotyczność tworzenia to hodowla egzotycznych mrówek”, które miało trwać do 2034 roku, jednak zakończyło się ono już w 2015 roku [35].

Kolejnym polskim artystą jest Robert B. Lisek. Ukończył on ASP we Wrocławiu, a jednym spośród jego dzieł wyróżnia się „Spectrum”, czyli zdolna do szybkiego rozmnażania się bakteria *E. coli*. Zjawisko samoreplikacji artysta wykorzystał do przedstawienia możliwego ataku bioterrorystycznego na Warszawę, a dzieło można było podziwiać w Galerii Leto [36].

Najbardziej znanym i najważniejszym artystą na polskiej scenie bioartu jest Michał Brzeziński (absolwent filmoznawstwa Uniwersytetu Łódzkiego przy Katedrze Mediów i Kultury Audiowizualnej). Twórca w swoich dziełach łączy materię ożywioną ze sztuką audiowizualną. Praca Brzezińskiego pod tytułem „Affective Cinema” jest spektaklem, który powstał na podstawie informacji przesyłanych pomiędzy nim a drobnoustrojami lub kwiatami. Zebrane dane są przekształcane w obraz i dźwięk za pomocą mikroskopu USB oraz analogowo-cyfrowego przetwornika, który mierzy pole elektryczne rośliny [34].

W grudniu 2021 roku w Krakowie otwarto wystawę „Living Images”, na której można było podziwiać dzieła Agaty Kuziak będącej z wykształcenia mikrobiologiem, a tworzącej dzieła w nurcie bioartu. Artystka opracowała własną technikę opartą na aplikacji różnego rodzaju pożywek mikrobiologicznych w hodowli drobnoustrojów i grzybów. Powstałe w ten sposób materiały utrwała za pomocą technik laboratoryjnych, naświetlania promieniami UV i stosując grafikę rastrową w celu otrzymania żywych obrazów [37].

7. Finanse bioartu

Prace tworzone w nurcie bioartu nie są sprzedawane, a nawet wyceniane. Kontekst finansowy pojawiają się wyłącznie odnośnie sprzedaży biletów wstępu na wystawę, zakupu niezbędnych materiałów czy stosowanych technik biotechnologicznych, a więc dotyczy on tylko pozyskania pieniędzy na realizację określonego projektu. W ten sposób bioart pozostaje poza obiegiem finansowym w stosunku do innych form sztuki i nauki [38]. Sprawia to, że jest on niejako niezależny, bez wpływów, a przez to bardziej wiarygodny. Celem bioartu, więc nie jest chęć wzbogacenia się, a wsparcie nauki i rozwoju oraz stworzenie rzeczy, które dotychczas wydawały się nierealne i poza zasięgiem. Artyści bardziej chcą nam zwrócić uwagę na zachodzące zmiany i nowości, aniżeli osiągnąć realny zysk ze swoich prac.

8. Światowe wystawy bioartu

Wspomniana już „Ars Electronica” w Austrii była pierwszą wystawą promującą bioart i nadal jest pionierem w propagowaniu tego typu sztuki [39]. Nagroda, którą można tam zdobyć (Prix Ars Electronica), honoruje artystów z różnych kategorii, w tym ze sztuki hybrydowej i bioartu [40].

W 2019 roku w Paryżu we Francji zaprezentowano wystawę „The Fabric of the Living” złożoną z dzieł żywych, jak i sztucznych, będących najnowszymi projektami artystów i projektantów oraz osiągnięciami płynącymi z badań naukowych. Prezentowane tam dzieła sztuki nasuwały pytania z zakresu sztucznego odtwarzania życia, manipulowania procedurami laboratoryjnymi na żywej materii czy też hybrydyzacji komórek ludzkich z roślinnymi [41].

W latach 2019-2020 miała miejsce wystawa w Mori Art Museum w Tokio pod tytułem: „Japan Future and the Arts: AI, Robotics, Cities, Life – How Humanity Will

Live Tomorrow”. Jej celem było zastanowienie się, w jaki sposób najnowsze osiągnięcia naukowe i technologiczne, mają wpływ na życie ludzi, a także kwestie środowiskowe w niedalekiej przyszłości [42].

9. Podsumowanie

Bioart jest ciągle nową sztuką, która rozwija się w wielu płaszczyznach i obejmuje swym zakresem różne formy artystyczne. Sprawia on, że granica między tak odległymi od siebie kategoriami, jak nauka i sztuka, zaczęła się zacierać. Nie można jednak jednoznacznie zdefiniować bioartu, gdyż wykorzystuje on coraz to nowsze metody i nowinki biotechnologiczne oraz różnorodne materiały zarówno te żywe, jak i sztuczne. Bioart jest nurtem, który na chwilę obecną zadaje więcej pytań niż daje odpowiedzi i wciąż wzbudza wiele kontrowersji. Problemy, z którymi boryka się ta gałąź sztuki, to przede wszystkim etyka, miejsce człowieka w zmieniającej się rzeczywistości oraz sposób, w jaki bioart oddziałuje na naukę oraz otaczający nas świat. Bioart nie jest nastawiony na zysk, a jego celem jest skłonienie do refleksji, pochylenie się nad zaistniałą rzeczywistością oraz wsparcie rozwoju nauki. W celu przybliżenia nam tej gałęzi sztuki, organizowane są targi, wystawy, koncerty, gdzie możemy doświadczyć wpływu dzieł na nas samych i idących za tym przemysłów oraz refleksji. Bioart lubi zaskakiwać, a wręcz szokować odbiorców, jest jednak jednocześnie sztuką nieuchwytną, którą można podziwiać w danym miejscu i czasie, a zatrzymać ją można jedynie poprzez fotografię lub film. Nie oddadzą one jednak w całości wrażeń, jakich można doświadczyć, podziwiając ten rodzaj sztuki na żywo.

Literatura

1. Kallergi A., *Bioart on Display- challenges and opportunities of exhibiting bioart*, Leiden University, The Netherlands, 2008.
2. <https://www.eurekalert.org/news-releases/666865> [data dostępu: 19.11.2022].
3. Dancewicz M., *Bio art w kontekście estetyki działań performatywnych*, [w:] Zawojcki P. (red.), *Bio-techno-logiczny świat*, 13 muz, Szczecin 2015, s. 62,
4. <https://fahrenheitmagazine.com/pl/sztuka/wizualne/eduardo-kac%2C-prekursor-bioart#.Y3ioXr3MIU> [data dostępu: 19.11.2022].
5. <http://www.ekac.org/gfpbunny.html#gfpbunnyanchor> [data dostępu: 19.11.2022].
6. <http://artpapier.com/index.php?page=artykul&wydanie=196&artykul=4223> [data dostępu: 19.11.2022].
7. <https://marhan.pl/biblioteka/51-ludzie/2830-ludzie-genialny-wir> [data dostępu: 19.11.2022].
8. Szykowna S., *Bio art w świecie sztuki*, *Sensus Historiae*, 38(1), 2020, s. 39-52.
9. https://web-archive-org.translate.goog/web/20110212142541/http://www.emilyvoigt.com/isotope.html?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pl&_x_tr_hl=pl&_x_tr_pto=sc#content [data dostępu 19.11.2022].
10. Zawojcki P., *Bio-techno-logiczny świat. Bio art oraz sztuka technonaukowa w czasach posthumanizmu i transhumanizmu*, 13 muz, Szczecin 2015, s. 272-273.
11. Beltrán-Luengas E.M., *Conflictos bioéticos y estéticos en el bioarte: una perspectiva desde las emociones*, *Antípoda. Revista de Antropología y Arqueología*, 46, 2022, s. 51-74.
12. Levy E.K., *Art enters the biotechnology debate*, [w:] King E.A., Levin G., *Ethics and the visual arts*. Allworth, New York 2006, s. 199-216.
13. Stracey F., *Bio-art: the ethics behind the aesthetics*, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10, 2009, s. 496-500.

14. Couture V., Noury M., *Art(bio)éthique: vers de nouvelles relations entre le bioart et la bioéthique [Art(bio)ethics: new relationships between bioart and bioethics]*, J Int Bioethique Ethique Sci, 30(4), 2019, s. 11-18.
15. Vaage N.S., *What Ethics for Bioart?*, Nanoethics, 10, 2016, s. 87-104.
16. Talwar S.K., *Rat navigation guided by remote control*, Nature, 417, 2002, s. 37-38.
17. Xu S., Talwar S.K., Hawley E.S., Li L., Chapin J.K., *A multi-channel telemetry system for brain microstimulation in freely roaming animals*, Journal of Neuroscience Methods, 133, 2004, s. 57-63.
18. Stracey F., *Bio-art: the ethics behind the aesthetics*, Nat Rev Mol Cell Biol, 10(7), 2009, s. 496-500.
19. Álvarez V., Alberto J., *Democratizar la ciencia desde el arte. El valor del Bioarte para la tecnoética*, Artículos de Investigación, 24, 2022, s. 33-51.
20. <http://artpapier.com/index.php?page=artykul&wydanie=196&artykul=4223> [data dostępu: 19.11.2022].
21. Rozynek M., *Bioart, czyli mariaż sztuki i nauki*, Tutoring Gedanensis, 3(1), 2018, s. 29-32.
22. <https://www.artdex.com/what-is-bio-art/> [data dostępu: 19.11.2022].
23. Kukielko-Rogozińska K., Tomanek K., *McLuhan, cyborgi i trzecie ucho Stelarca. Opowieść o (nie)doskonałym ciebie i potrzebie, by usłyszeć więcej*, Parejza. Forum Młodych Pedagogów Przy Komitecie Nauk Pedagogicznych PAN, 15(1), 2021, s. 49-60.
24. Kac E., *Bio Art: od „Genesis” do „Natural History of Enigma”*, Folia Philosophica, 28, 2010, s. 32-35.
25. <https://artbioart.wordpress.com/> [data dostępu: 19.11.2022].
26. <http://www.embracinganimal.com/index.html> [data dostępu: 19.11.2022].
27. Jeśman J., *Zwierzęta w bioarcie. Obrona czy atak?*, [w:] Chymkowski R., Jaroszuk A. (red.), *Ludzie i zwierzęta*, Tom IV, Pongo 2014, s. 161-172.
28. <https://vmpa.omeka.net/exhibits/show/nonhuman-agency/worrydolls> [data dostępu: 19.11.2022].
29. <https://tcaproject.net/portfolio/worry-dolls/> [data dostępu: 19.11.2022].
30. <http://xn--2da3b.blogspot.com/2015/06/bio-art-niebezpieczny-romans-nauki-i.html> [data dostępu: 19.11.2022].
31. Bakke M., *Bio-transfiguracje. Sztuka i estetyka posthumanizmu*, Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2010, s. 151.
32. Jeśman J., *Żywa sztuka. Wielowymiarowość bioartu w kontekście posthumanistycznym*, Wydawnictwo Akademickie SEDNO, Warszawa 2015, s. 16.
33. https://www.journal.doc.art.pl/pdf22/art_and_documentation_22_all.pdf [data dostępu: 19.11.2022].
34. <http://interartywnie.pl/bioart/> [data dostępu: 19.11.2022].
35. <https://culture.pl/pl/tworca/elvin-flamingo> [data dostępu: 19.11.2022].
36. <http://lisek.art.pl/gespenst.html> [data dostępu: 19.11.2022].
37. <https://pieniadze.rp.pl/sztuka/art19202921-bioart-czyli-sztuka-tworzona-wraz-z-drobnoustrojami> [data dostępu: 19.11.2022].
38. Jeśman J., *Żywa sztuka. Wielowymiarowość bioartu w kontekście posthumanistycznym*, Wydawnictwo Akademickie SEDNO, Warszawa 2015, s. 24.
39. <https://ars.electronica.art/about/en/history/> [data dostępu: 19.11.2022].
40. <https://ars.electronica.art/prix/en/> [data dostępu: 19.11.2022].
41. <https://www.centrepompidou.fr/fr/programme/agenda/evenement/c5nxa8r> [data dostępu: 19.11.2022].
42. Flores A.P., *Biopolitics in Future and the Arts: AI, Robotic, Cities, Life - Tokyo Exhibition*, Goldsmiths, University of London, 2020.

Żywa sztuka, czyli bioart

Streszczenie

Nieustanny rozwój wielu dziedzin przyniósł połączenie nauki i sztuki, czyli bioart. W swoich dziełach artyści wykorzystują materię żywą: rośliny, zwierzęta, grzyby, bakterie i łączą ją z materią nieożywioną. Powoduje to powstanie wielu pytań z dziedziny etyki, a także skłania do refleksji. Pokazuje, że to, co kiedyś było niemożliwe, staje się rzeczywistością oraz iż otaczający nas świat stale się zmienia.

Praca ma na celu przybliżenie zagadnienia bioartu, jego wpływu na człowieka i otaczający świat. Pokazuje jak wzajemnie może wpływać na siebie sztuka i nauka oraz jakie korzyści mogą z tego wypłynąć, ale także jakie może to nieść ze sobą konsekwencje.

Słowa kluczowe: bioart, bioetyka, bioartyści, nauka

Living art, namely bioart

Abstract

The continuous development of many fields has brought a combination of science and art, or bioart. In their works, artists use living matter: plants, animals, fungi, bacteria and combine it with inanimate matter. This raises a lot of questions in the field of ethics, and makes people think. It shows that what was once impossible is becoming a reality and that the world around us is constantly changing.

The work aims to introduce the issue of bioart, its impact on humans and the surrounding world. It shows how art and science can influence each other and what benefits they can bring, but also what consequences they can have.

Keywords: bioart, bioethics, bioartists, science

Matryca dylematów etycznych jako narzędzie dydaktyczne w etyce zdrowia publicznego

1. Wprowadzenie

Zdrowie publiczne jest dziedziną ściśle związaną ze sferą praktyki ukierunkowanej na organizację i zaspokojenie potrzeb członków społeczeństwa w zakresie jego zdrowotności. W związku z tym problemy zdrowia publicznego należy odczytywać w kontekście jego etycznych inklinacji. W tradycyjnym bowiem ujęciu metodą realizowania założeń w zakresie zdrowia populacji był szeroko rozumiany paternalizm sankcjonujący różne formy presji [1]. Paternalistyczne podejście wiąże się z podporządkowywaniem jednostek interesom społecznym *za pomocą różniących się stopniem intensywności i opresyjności form perswazji i nacisku, nie wykluczając w pewnych sytuacjach nawet zorganizowanego (przede wszystkim administracyjnego) przymusu* [1]. Paternalizm sugeruje, iż istotą sytuacji moralnych w zakresie zdrowia publicznego jest opozycja między tym, co indywidualne, a tym, co ponadindywidualne, przy jednoczesnym utrzymaniu priorytetu zdrowia w wymiarze środowiskowym, społecznym, globalnym.

Niemniej jednak w kodeksie etyki zdrowia publicznego sformułowanego pod przewodnictwem Towarzystwa Przywództwa w Zdrowiu, Amerykańskiego Stowarzyszenia Zdrowia Publicznego i Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom, znalazły się zasady czy raczej powinności, które jak się wydaje zmieniają ową tradycyjną perspektywę. Otóż drugą z rzędu zasadą etyczną jest osiąganie zdrowia społeczności przy jednoczesnym zachowaniu szacunku do praw jednostek tejże społeczności. Kolejną, trzecią zasadą przełamującą paternalistyczne podejście jest ta, która wprost stwierdza, iż polityki, programy i priorytety zdrowia publicznego powinny być opracowywane i oceniane z udziałem i wkładem członków społeczności. W końcu treść powinności ósmej wyraźnie zaznacza, że *w programach i politykach zdrowia publicznego powinno się uwzględniać wielość dostępnych podejść, w których reprezentowane są i szanowane różnicowane wartości, wierzenia i kultury obecne w społeczności* [2].

Na gruncie kodeksu etyki zdrowia publicznego wyrasta odmienne od paternalistycznego spojrzenie. Otóż opozycja jednostek i społeczności przybiera formę dylematów etycznych, czyli sytuacji konfliktu dwóch opcji, z których żadna nie przewyższa drugiej, a wyborowi immanentnie towarzyszy doświadczanie niepewności i niezdecydowania, przy czym nie można ani spełnić obu opcji zarazem, ani też odroczyć realizacji osobno każdej z nich [3]. Binarny charakter istoty dylematów powstających w obszarze zdrowia publicznego, czyli opozycja indywidualne-ponadindywidualne, wskazuje na dwie przeciwstawne perspektywy działania, które zakorzenione są w odmiennych koncepcjach z zakresu teorii moralności.

¹ agajana@gumed.edu.pl, dr, Zakład Socjologii Medycyny i Patologii Społecznej, Gdański Uniwersytet Medyczny.

² ksobczak@gumed.edu.pl, dr, Zakład Socjologii Medycyny i Patologii Społecznej, Gdański Uniwersytet Medyczny.

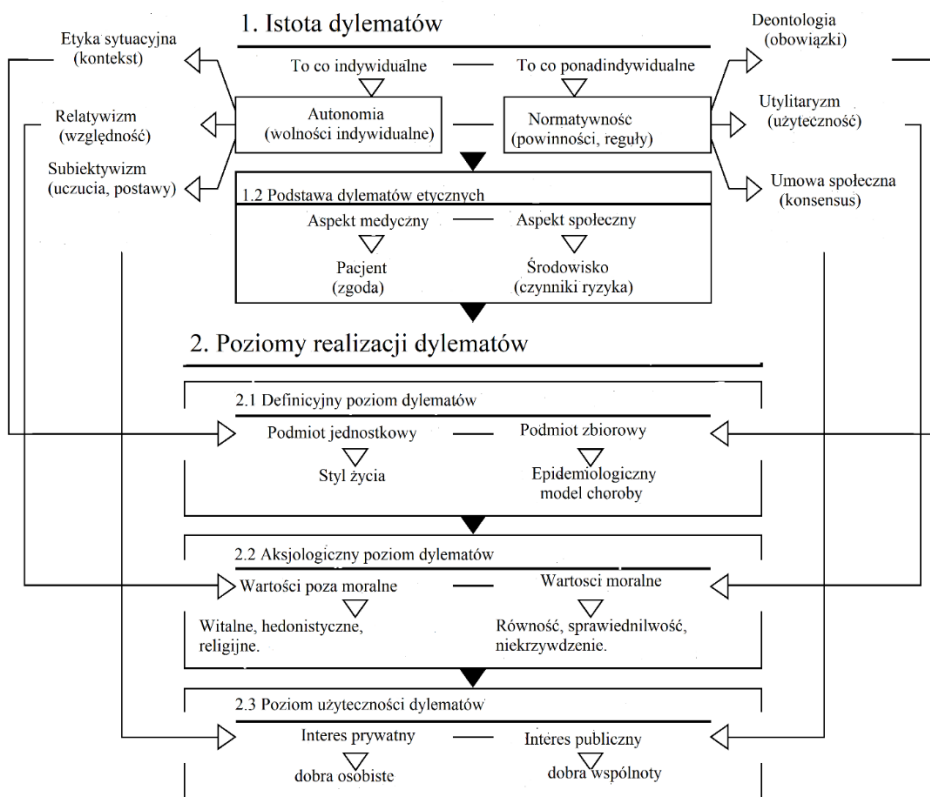
2. Warunki aplikacji i forma narzędzia matrycy dylematów

Przyszli profesjonaliści zdrowia publicznego powinni rozumieć, krytycznie analizować i poszukiwać rozwiązań problemów, zdając sobie sprawę z ich etycznego uwikłania. W tym właśnie celu została skonstruowana matryca dylematów jako narzędzie dydaktyczne. Stanowi ona pewien schemat ukazujący dylematy jako nierozzerwalnie związane i wpisane w tę dziedzinę.

Koncept matrycy dylematów etycznych w zdrowiu publicznym polega w głównej mierze na przeciwstawieniu perspektywy jednostki perspektywie zbiorowości. W odniesieniu do każdej z nich formułowane są etyczne argumenty, które uzasadniają zarówno podejście indywidualne, jak i ponadindywidualne. Niezbędna jest tu wiedza z zakresu podstawowych koncepcji etycznych, którą studenci zdobywają na wykładach. Na zajęciach seminaryjnych zaś aplikują te teoretyczne założenia etyczne do określonych problemów z zakresu zdrowia publicznego, wykorzystując do tego elementy debaty oksfordzkiej. Stanowi to swego rodzaju wstęp do przygotowania matrycy dylematów etycznych drogą projektu, który studenci realizują w grupach. W pierwszej kolejności wybierają oni tematy z obszaru zdrowia publicznego, które mogą potencjalnie rodzić dylematy. Już na tym etapie pojawiają się pewne trudności. Polegają one głównie na tym, iż często studenci nie rozróżniają problemów etycznych z zakresu zdrowia publicznego od tych pochodzących z etyki medycznej czy w ogóle bioetyki. Osobną kwestią jest tu pewne powinowactwo bioetyki z etyką zdrowia publicznego.

Zaproponowane narzędzie dydaktyczne służyć ma rozwojowi umiejętności związanemu z krytycznym, logicznym i samodzielnym myśleniem, konstytuowaniem argumentów i kontrargumentów odnoszących się do zagadnień związanych z argumentacjami etycznymi z zakresu różnych teorii moralności. Praca z matrycą dylematów etycznych ma zarówno charakter praktyczny, ale i aktywizujący, przez co studenci mogą rozwijać własną uważność oraz wrażliwość moralną. Wybrane tematy mogą być dyskutowane przez studentów pod kątem ich adekwatnego związku z dziedziną zdrowia publicznego. Pozwala to zanurzyć słuchaczy w obszar bieżących i szczególnie ich interesujących problemów. Następnie proponujemy, aby przy pomocy pracy w grupach studenci analizowali wybrane przez siebie zagadnienia za pomocą schematu przedstawianej matrycy (rys. 1). Proponujemy także, aby prezentacja efektów pracy poszczególnych grup była dowolna (plakat, prezentacja, scenki rodzajowe itd.) i związana z omówieniem oraz dyskusją.

Najważniejszą częścią realizacji projektu jest wypełnienie matrycy konkretną treścią związaną z wybranym na zajęciach tematem. W związku z tym, aby unaocznic stopień trudności, jaki pokonują studenci na potrzeby niniejszego artykułu, omówienie matrycy zostanie przeprowadzone na przykładzie szczepień ochronnych. Problem ten jest wciąż aktualny na co wskazuje raport dotyczący postaw Polaków względem szczepień ochronnych [4]. Dylematy zatem będą bazować na przeciwstawieniu argumentów jednostki, która jest przeciwna szczepieniom, racjom zbiorowości, dla której z kolei szczepienia są podstawą bezpieczeństwa zdrowotnego wspólnoty.



Rysunek 1. Matryca dylematów etycznych w zdrowiu publicznym [opracowanie własne]

3. Istota dylematów z zakresu zdrowia publicznego: autonomia kontra normatywność

Istotą dylematów jest z jednej strony uwzględnienie tego, co indywidualne, a więc jednostki obdarzonej szeroko rozumiana autonomią. Z drugiej strony chodzi o to, co ponadindywidualne, czyli zbiorowość, populację, która wymaga pewnych zachowań zgodnych z kreowanymi przez nią normami.

Autonomia oznacza poszanowanie, nienaruszanie czy też niepozbawianie wolności indywidualnych, takich jak swoboda działania, życia zgodnie z naszym charakterem, dążenia do własnego dobra rozumianego w swój własny sposób, zrzeszania się, sumienia, myśli, uczucia, opinii, osądu, gustu, zajęć itd. Tak rozumiana autonomia związana jest z koncepcjami etycznymi spod znaku:

- sytuacjonizmu akcentującego kontekst podejmowanych decyzji [5];
- relatywizmu, w którym decyzje są wypadkową czynników historycznych, kulturowych, religijnych, co uwidacznia względność motywów postępowania [6];
- subiektywizmu wskazującego na to, iż podstawą moralnych decyzji są uczucia, postawy niedające możliwości realnej konfrontacji [7].

Za normatywnością zaś argumentuje, po pierwsze, Kantowska deontologia, która wskazuje na bezwarunkowość powinności względem innych:

- stosowanie obowiązków nakazujących poszanowanie prawa moralnego;

- traktowania człowieka jako celu samego w sobie;
- stosowania adekwatnych środków dla osiągnięcia konkretnego celu.

Po drugie, normatywność może również przybrać postać prostej zasady, która stwierdza, że krzywda innego człowieka jest po prostu złem moralnym i w takim kontekście do głosu dochodzi utylitaryzm (J.S. Mill, J. Bentham) [8]. Stanowisko to wiąże się z dążeniem do szczęścia/przyjemności, użytecznością skutków, rachunkiem strat i zysków/maksymalizacją dobra i minimalizacją zła, z uwzględnianiem perspektywy ogółu jednostek. W końcu, po trzecie, normatywność może przybierać postać złotej reguły: *Nie czyn drugiemu tego, czego byś nie chciał, iżby ten drugi czynił tobie* i jest związana z etyczną koncepcją umowy społecznej, która bazuje na interesie jednostek starających się zapewnić sobie poczucie bezpieczeństwa i/lub zysk, przystępujących do negocjacji w celu zawarcia konsensusu społecznego [9].

Istota dylematów etycznych z zakresu zdrowia publicznego dotyczy zatem zderzenia dwóch perspektyw w teorii moralności, a mianowicie indywidualnej związanej z wolnościami osadzonymi w sytuacionizmie, relatywizmie, subiektywizmie i ponadindywidualnej dotyczącej normatywności ugruntowanej w deontologii, utylitaryzmie i umowie społecznej.

3.1. Tożsamość zdrowia publicznego jako podstawa dylematów: aspekt medyczny kontra aspekt społeczny

Dylematy etyczne powstające na gruncie zdrowia publicznego mają również swoje ugruntowanie w niejednoznacznym określeniu jego tożsamości. Chodzi o konfrontację dwóch odmiennych kontekstów, które ukazują specyfikę zdrowia publicznego, a mianowicie – medycznego i społecznego, na co wskazał R.H. Noack. Optyka medyczna koncentruje się na sytuacji aktualnych lub potencjalnych pacjentów, u których można albo stwierdzić stan patologiczny, albo znajdują się oni w sytuacji ryzyka. Istotni są tu przede wszystkim świadczeniobiorcy, a w związku z tym czynniki warunkujące jakość opieki medycznej oraz koordynację działań w zakresie jej usprawnienia. Optyka medyczna dotyczy zdrowia rozumianego w kategoriach indywidualnej sytuacji jednostki mającej bezpośrednią styczność z konkretną pomocą medyczną. Natomiast optyka społeczna akcentuje środowisko w szerokim rozumieniu jako współuczestniczące tak w konstruowaniu rozumienia zdrowia i choroby, jak również wskazujące na wieloaspektowość uwarunkowań zdrowotnych, a tym samym na konieczność zróżnicowanych oddziaływań ukierunkowanych na społeczeństwo. Chodzi zatem o politykę zdrowotną akcentującą działania promocyjno-zapobiegawcze w sposób kompleksowy, czyli taki, który ukazuje nie tylko ich medyczne, ale przede wszystkim społeczne, kulturowe, ekonomiczne, polityczne, a także ekologiczne komponenty [10].

Dylematy etyczne zdrowia publicznego wyrastają z dwojakiej specyfiki tej dziedziny, którą określa się zarówno w kontekście medycznym skupiający się na pacjencie-konsumentcie, jak i kontekście społecznym akcentującym szeroko rozumiane środowisko uwzględniające kompleksowe uwarunkowania zdrowotne.

3.2. Problematyka szczepień ochronnych a dylemat *best jugment*

Punktem wyjścia etycznego dylematu dotyczącego szczepień ochronnych jest pojęcie *best jugment*, które oznacza uwzględnienie najlepszego interesu świadczeniobiorców szczepień [11]. W odniesieniu do istoty etycznych dylematów problem ten ujmowany

jest z perspektywy indywidualnie rozpatrywanej autonomii, w której chodzi o zgodę na poddanie się osoby/potomstwa szczepieniom ochronnym. W takim kontekście uwidacznia się medyczny aspekt zdrowia publicznego, ponieważ decyzja o szczepieniu rozumiana jest w kategoriach swoistego rodzaju świadczenia zapobiegającemu wystąpieniu choroby lub łagodnego jej przebiegu, a zatem zgoda jest tu integralnym elementem opieki medycznej. Tak więc z punktu widzenia autonomiczności indywidualnej szczepienia są kwestią podmiotowej oceny owego bezpieczeństwa zdrowotnego i ryzyka powikłań poszczepiennych [12].

Natomiast z perspektywy ponadindywidualnej osadzonej w normatywności chodzi o taki charakter szczepień, które mają być traktowane jako obowiązkowe. Normatywność, czyli metaforycznie rzecz ujmując odpowiedź na pytanie: jak powinno być, określa szczepienia jako stanowiące podstawowy warunek podtrzymywania poziomu zdrowotności. Związane jest to ze społecznym kontekstem oddziaływań zdrowia publicznego. Dotyczy on akcentowania epidemiologicznego modelu choroby, w którym wyszczepialność jest traktowana jako swoistego rodzaju obowiązek w kwestii podtrzymywania poziomu zdrowotności i zapobiegania rozprzestrzenianiu się chorób.

Na ogólnym poziomie rozważań związanych ze szczepieniami ochronnymi, dylemat etyczny w tym zakresie można sformułować w następującej postaci: najlepszy osąd w kwestii szczepień ochronnych należy traktować albo jako decyzję przynależną indywidualnym osobom (potencjalnym pacjentom) w tym także rodzicom, albo podmiotom instytucjonalnym profesjonalnie wypełniającym społeczną misję w zakresie zdrowia publicznego.

Nawet formalnoprawne usankcjonowane rozwiązania polegające na podziale szczepień na zalecane i obowiązkowe nie prowadzą do rozstrzygnięcia dylematu. Po pierwsze, dotyczą one sfery prawnej, która nie musi pokrywać się ze sferą moralną. Zresztą samo już zestawienie tych dwóch różnych porządków w literaturze przedmiotu jest określane właśnie jako źródło dylematów [3]. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że rozwiązanie to nie jest realizowane w takiej samej formie we wszystkich państwach chociażby z obszaru Unii Europejskiej. Również samo egzekwowanie obowiązku szczepień nie jest w równym stopniu i zakresie sankcjonowane [13].

Dylemat ten związany jest z dwoma rzeczywiście niekompatybilnymi, czyli niezależnymi od przekonań opcjami [14]. Jak się wydaje, w społeczeństwie nowoczesnym obie te normy, tzn. zarówno autonomiczna decyzja, jak i realizowanie powinności zabezpieczających zbiorowość, mają bezwzględny i priorytetowy charakter wobec wszelkich możliwych okoliczności [15].

4. Definicja zdrowia publicznego jako źródło dylematów etycznych: podmiot jednostkowy kontra podmiot zbiorowy

Konflikty powstające w obszarze zdrowia publicznego są ściśle związane z próbami zdefiniowania tej dyscypliny, a chodzi o określenie biocyfry jej oddziaływań, który znów jest wskazywany w dwojakim sensie. Przegląd podstawowych definicji zdrowia publicznego obrazuje, iż z jednej strony, mówi się o na podmiocie jednostkowym, z drugiej zaś o podmiocie zbiorowym.

Podmiot zbiorowy związany jest z ukierunkowaniem oddziaływań zdrowia publicznego na całe populacje, społeczeństwa, grupy, środowiska. Dotyczy to zorganizowanego, kolektywnego działania w celu zapewnienia warunków pozwalających na ochronę, pro-

mowanie, zachowanie oraz przywracanie zdrowia ludności. Takie podejście uwidacznia się między innymi w definicji zdrowia publicznego zaproponowanej w 1920 roku przez Ch.E.A. Winslowa [16], sformułowanej w 1988 roku przez sir D. Achesona [17], czy przedstawionej przez M. Terrisa w 1990 roku [18].

Natomiast podmiot jednostkowy oddziaływań zdrowia publicznego związany był początkowo ze skupieniem uwagi na zasadach higieny indywidualnej, a następnie z promowaniem zdrowia pojedynczych osób przez akcentowanie określonego stylu życia – konkretnych, codziennych, jednostkowych zachowań przyczyniających się lub zapobiegających powstawaniu chorób. Takie podejście jest albo nie wprost zawarte w definicjach zdrowia publicznego zaproponowanych przez Ch.E.A. Winslowa, M. Terrisa, albo bezpośrednio w koncepcji pól zdrowia M. Lalonda z 1974 roku przedstawionej w „New Perspectives on the Health of Canadians”, czy propozycjach WHO zawartych chociażby w Karcie Ottawskiej z 1986 roku.

Na istnienie owych dwóch odmiennych podmiotów oddziaływań w zakresie zdrowia publicznego w zdecydowany sposób zwrócili uwagę w 2000 roku T.H. Tulchinsky i E.A. Varavikova. Proponując koncepcję Nowego Zdrowia Publicznego, stwierdzili, iż podejście do ochrony i promocji zdrowia powinno być ukierunkowane tak na jednostki i osoby, jak też na zbiorowości oraz społeczność [19]. Również w amerykańskim dokumencie „Healthy People 2010” stwierdzono, iż ważne jest z jednej strony spełnianie oczekiwań zbiorowości, z drugiej jednak strony, chodzi o stworzenia takich warunków, które pozwolą jednostce żyć w zdrowiu [20].

Do owych dwóch perspektyw dotyczących biorcy oddziaływań z zakresu zdrowia publicznego odnoszą się odpowiednio odmienne teorie moralności, a mianowicie do podmiotu jednostkowego koncepcja etyki sytuacyjnej, zaś do podmiotu zbiorowego koncepcja deontologiczna. Oznacza to, iż podmiot jednostkowy ma możliwość dokonywania wyboru określonego stylu życia. To pacjent-konsument – nie tylko i nie tyle w rozumieniu prawnym, ale przede wszystkim rozumieniu socjologicznym [21] – jest odpowiedzialny za swoje zdrowie w szczególności w kontekście prozdrowotnych lub antyzdrowotnych zachowań. Natomiast zbiorowy podmiot oddziaływań zdrowia publicznego, jaki ma stanowić cała populacja, ma za zadanie realizowanie powinności wynikających z obowiązkowego wysiłku zapobiegania chorobom, przedłużania życia i promowania zdrowia w wymiarze ponadindywidualnym, co wynika z przynależności do danej społeczności i odpowiedzialności za zdrowie całego społeczeństwa.

4.1. Problematyka szczepień ochronnych a dylemat zaufania

Aplikacja problemu szczepień ochronnych do definicyjnego poziomu powstawania dylematów etycznych dotyczy kwestii zaufania wobec władz i profesjonalistów wdrażających, opracowujących założenia w ramach tej dyscypliny. Z jednej strony, w zdrowiu publicznym akcentowana jest konieczność promowania prozdrowotnego stylu życia ukierunkowanego na podmiot jednostkowy, którego to stylu życia elementem są niewątpliwie szczepienia. Z drugiej strony, chodzi o takie wyszczepienie jednostek, które pozwala na uzyskanie odporności gromadnej osiąganey co do zasady na poziomie 90-95%, choć zależy to na przykład od rodzaju choroby, a zatem chodzi tu docelowo o podmiot zbiorowy.

Podmiot jednostkowy, który w nowoczesnym społeczeństwie jest obdarzony wolnościami indywidualnymi, ma prawo wyboru stylu życia, który może odbiegać od

proponowanego wzoru zachowań w ramach zdrowia publicznego. Decydującym tutaj elementem będzie kontekst, do którego jednostka odnosi zalecenia profesjonalistów, niejednokrotnie warunkujący wyrażenie zgody na szczepienia. Owym kontekstem mogą być informacje pojawiające się w przestrzeni publicznej dotyczące na przykład występowania poważnych, negatywnych skutków ubocznych szczepień lub też nieprawidłowościach w rejestracji preparatów leczniczych. Nie ma znaczenia czy są one obiektywne czy po prostu opierają się na subiektywnych opiniach.

Natomiast zalecenia profesjonalistów dotyczące osiągnięcia stanu odporności gromadnej związane z podmiotem zbiorowym są usytuowane w koncepcji deontologicznej [22]. Oznacza to, że wyszczepialność stanowi konieczny i podstawowy warunek osiągnięcia tejże odporności gromadnej. W związku z tym w odniesieniu do założeń i misji zdrowia publicznego szczepienia traktowane są jako rodzaj kantowskiego obowiązku względem zbiorowości, społeczności. Niemniej należy zauważyć, iż powinność hipotetyczna, o której tu mowa, polegająca na dobieraniu adekwatnych środków do osiągnięcia celu, nie może kolidować z powinnością praktyczną, czyli traktowaniem jednostkowych podmiotów jako celu samego w sobie. W przeciwnym razie jednostki stają się środkiem do osiągnięcia celu, jakim w tym przypadku jest wyszczepialność.

Na definicyjnym poziomie rozważań dotyczących ukierunkowania oddziaływań w zakresie zdrowia publicznego na podmiot jednostkowy/zbiorowy dylemat etyczny w odniesieniu do szczepień ochronnych można sformułować w następującej postaci: należy budować zaufanie do misji zdrowia publicznego albo w odniesieniu do wątpliwości jednostek, albo do zbiorowych powinności. Dotyczy to różnych sposobów budowania zaufania do zabiegów z zakresu zdrowia publicznego. Z perspektywy podmiotu jednostkowego, dla którego ważna jest konkretna sytuacja, w jakiej się on znajduje, zdrowie rozumiane w kategoriach populacyjnych nabiera nieco abstrakcyjnego charakteru i może być mało przekonujące. Natomiast z perspektywy zbiorowego podmiotu ugruntowanego w etyce deontologicznej zawsze mogą pojawić się obawy, które wynikają z rozumienia zdrowia w kategoriach jednostkowych często odwołujących się do pewnych przesądów, uprzedzeń, stereotypów.

5. Aksjologia etycznych dylematów zdrowia publicznego: wartości pozamoralne kontra wartości moralne

Dylematy z zakresu zdrowia publicznego powstają również w zakresie hołdowania odmiennym wartościom, a więc tego, co uznane jest za cenne, godne pożądanego i wyboru, co stanowi cel dążeń, przedmiot aspiracji. I tak perspektywa indywidualna związana z poczuciem autonomii, pacjentem-konsumentem i jednostkowym podmiotem oddziaływań zdrowia publicznego dotyczy wartości pozamoralnych, takich jak:

- wartości witalne (zdrowie, siła fizyczna, sprawność itd.);
- wartości hedonistyczne (radość życia, przyjemność, wygoda itd.);
- wartości utylitarne (to, co słuszne, związane z korzyścią dla największej grupy jednostek przy minimalizacji negatywnych skutków itd.);
- wartości religijne (wiara, życie wieczne, Bóg itd.) [23, s. 335-367].

Natomiast perspektywa ponadindywidualna osadzona w normatywności, środowisku społecznym i podmiocie zbiorowym dotyczy wartości moralnych, a zatem sprawiedliwości, równości, niekrzywdzenia, nieszkodzenia itd. w zakresie zapobiegania chorobom, przedłużania życia i promowania zdrowia.

Zatem dylematy z zakresu zdrowia publicznego są również skutkiem przeciwstawiania sobie wartości pozamoralnych wartościom moralnym. Pierwsze zakorzenione są w etyce relatywistycznej, ponieważ odwołują się do czynników związanych z określoną historią, kulturą, religią, obyczajami, a w związku z tym odnoszą się do takich wolności indywidualnych, jak wolność dążenia do własnego dobra na swój własny sposób, zrzeszania się, sumienia i oznaczają dobro osobiste. Drugie z kolei, odsyłają do etyki utilitarystycznej, która albo uruchamia rachunek start i zysków, przy uwzględnieniu znaczącej roli socjalizacji kierującej wyborem własnej lub cudzej przyjemności, pożytku (J. Bentham), albo odwołuje się do pojęcia szczęścia ogółu, które powinno stanowić dobro każdej jednostki, a więc liczy się szczęście (przyjemność/brak cierpienia) jak największej ilości osób (J.S. Mill). Wartości moralne zatem akcentują dobro wspólnotowe.

5.1. Problematyka szczepień ochronnych a dylemat wartości

Problematyka szczepień ochronnych jest również związana z dylematami etycznymi realizującymi się w sferze wartości. Z perspektywy indywidualnych wartości i jednostkowego podmiotu, który jest potencjalnym pacjentem-konsumentem szczepienia ochronne mogą stanowić tylko jeden ze sposobów uzyskiwania odporności. Oznacza to, iż ze względu na inne, pozamoralne wartości, które nie korespondują z moralną wartością, jaką jest zdrowie w ujęciu populacyjno-społecznym, jednostki mogą wybierać alternatywne wobec szczepień formy dbania o zdrowie. Do owych innych wartości można zaliczyć wartości religijne [24], które – co się zdarza – określają szczepienia ochronne jako niezgodne z wyznawaną wiarą ze względu na przykład na nienaturalny ich charakter czy wręcz są traktowane jako zło [25, 26]. Przywołana literatura odnosi się do środowiska ortodoksyjnych żydów w Stanach Zjednoczonych Ameryki, ale podobne sytuacje miały miejsce np. w Anglii [27] czy chociażby w krajach o proweniencji muzułmańskiej [28]. Innymi wartościami pozamoralnymi, którymi mogą kierować się potencjalni świadczeniobiorcy szczepień ochronnych, są także wartości witalne. Wśród nich naczelną pozycję zajmuje życie właśnie jako wartość nadrzędna i autoteliczna, czy także zdrowie. Owe wartości jednak rozumiane są w kontekście indywidualnych decyzji związanych z wyborem innej niż szczepienia terapii związanej z zachowaniem odporności organizmu np. z zakresu medycyny alternatywnej i komplementarnej [29], samolecznictwa lub po prostu odmiennego stosunku w kwestiach życia i zdrowia niż proponuje to medycyna tradycyjna. Bez względu na ocenę takiego podejścia może ono stanowić i faktycznie stanowi wariant dbania o zdrowie i życie. W takim kontekście informacje dotyczące szkodliwych, negatywnych skutków szczepień mogą stanowić istotny element niepodejmowania pozytywnej decyzji o zgodzie na wykonanie szczepienia. Tym samym dobro zdrowotne całej populacji schodzi na drugi plan. Z takim podejściem ściśle związana jest optyka etyki relatywistycznej, ponieważ uwzględnia się podjęcie decyzji ze względu na pewne czynniki związane ze wspomnianą już z religią czy też społecznym nastawieniem do określonych praktyk leczniczych. W tym punkcie warto zaznaczyć, iż etyka idzie tu w parze z badaniami z zakresu zarówno antropologii kulturowej [30], jak i socjologii medycyny [31]. Wskazują one na to, iż czynniki kulturowe czy społeczne mają wpływ na swoiste rozumienie takich zjawisk, jak zdrowie, choroba czy też procesów diagnostyczno-terapeutycznych.

Z punktu widzenia perspektywy ponadindywidualnej, a więc uwzględniającej podmiot zbiorowy odnoszący się do kontekstu społecznego, ważne jest podejście etyki utilitarystycznej, która wskazuje, iż nadrzędną wartością jest szczęście rozumiane jako dobro innych. Owo szczęście i dobro wspólnotowe związane jest z niwelowaniem możliwej ilości zachorowań, co koresponduje z podtrzymywaniem wysokiego poziomu odporności gromadnej. W związku z powyższym chodzi tu o rachunek skuteczności i użyteczności szczepień, który odnosi się do krzywdy rozumianej w kontekście pozabawienia zbiorowości minimalnej odporności, a więc związana jest z narażeniem innych na zapadnięcie na daną jednostkę chorobową.

Dylemat etyczny związany z aksjologicznym poziomem realizowania się konfliktów w zakresie zdrowia publicznego, a związany ze szczepieniami ochronnymi, przybiera następującą postać: w decyzjach z zakresu zdrowia publicznego albo uznaje się względność preferowanych wartości zapewniających dobro osobiste, albo uznaje się priorytet wartości związanych z dobrem wspólnoty. Obie opcje, tzn. poszanowanie wartości wyznawanych przez jednostkę oraz poszanowanie wartości zakorzenionych w wartościach ukierunkowanych na dobro wspólnoty, należy uznać za równie ważne z perspektywy etyki. Chodzi tu o konfrontację wartości pozamoralnych z wartościami moralnymi [32], które to opozycyjne rozróżnienie związane jest odpowiednio z etyką relatywistyczną i etyką utilitarystyczną. Przykładem konfliktów wartości, które tworzą dylematy etyczne w zdrowiu publicznym, może tu być rozporządzenie z 26 stycznia 1999 roku wydane przez prezydenta Włoch. Uznał on, iż obowiązujące przepisy, które umożliwiały odmowę przyjęcia niezaszczepionego dziecka do szkoły, ulegają zniesieniu. Powodem zmiany decyzji było uznanie za nadrzędną wartość powszechnego prawa do edukacji, przy czym należy zaznaczyć, iż edukacja nie stanowi wartości *stricte* moralnej, ale raczej wartość utilitarną [11]. Warto w tym miejscu raz jeszcze podkreślić, iż w samym kodeksie etyki zdrowia publicznego wprost zwraca się uwagę na konieczność uwzględniania wielu wartości, kultur i podejść.

6. Kalkulacja kosztów i korzyści w etycznych dylematach zdrowia publicznego: interes prywatny kontra interes publiczny

Dylematy z zakresu zdrowia publicznego tworzą się także w odniesieniu do kalkulacji kosztów dotyczących realizacji założeń tej dziedziny wiedzy, a chodzi tu o przeciwstawienie interesu prywatnego i interesu publicznego. Interes prywatny jest związany z autonomiczną perspektywą indywidualną, kontekstem medycznym zdrowia publicznego (pacjent-konsument), jednostkowym biorcą usług z zakresu zdrowia publicznego i wartościami pozamoralnymi. Pojęcie „interesu prywatnego” odnosi się do założeń subiektywizmu etycznego. Bazuje on bowiem na osobistych uczuciach/postawach, a więc najważniejsze są podmiotowe dążenia do zabezpieczenia właśnie interesu jednostki. Interes publiczny związany jest z perspektywą ponadindywidualną i kontekstem społecznym zdrowia publicznego (środowiska jako generatora czynników zdrowotnych). Tu na pierwszy plan wysuwa się podmiot zbiorowy i wartości moralne, które w oczywisty sposób regulują działania jednostek tak, aby dobro wspólnoty było traktowane priorytetowo. W związku z tym interes publiczny nawiązuje do koncepcji etycznej określanej mianem umowy społecznej, bazującej na swoistego rodzaju konsensusie w ramach rezygnacji z pewnych wolności indywidualnych na rzecz zapewnienia poczucia bezpieczeństwa zdrowotnego w wymiarze publicznym. Zderzenie, jakie zachodzi

między interesem prywatnym a interesem publicznym dotyczy przeciwstawienia, z jednej strony, nadmiernego obciążenia kosztami jednostek, redystrybucji dochodów i zachowania praw obywatelskich. Z drugiej zaś strony, dotyczy minimalizacji kosztów leczenia chorób, decyzji politycznych i zobowiązań międzynarodowych, a także oczekiwania społecznych.

6.1. Problematyka szczepień ochronnych jako dylemat interesu

Z perspektywy interesu prywatnego owa kwestia szczepień ochronnych jest rozpatrywana z punktu widzenia etyki subiektywistycznej, a więc uwzględnia się uczucia i postawy w odniesieniu do korzyści i kosztów wynikających z poddania się szczepieniom. Związane jest to z obawami co do wystąpienia negatywnych skutków szczepień i ewentualnego ponoszenia kosztów owych skutków, a także z przejawianymi wątpliwościami dotyczącymi sprawiedliwej redystrybucji dochodów i możliwością ograniczenia praw obywatelskich. Natomiast z perspektywy interesu publicznego ugruntowanego w etyce umowy społecznej ważny wydaje się *bilans potencjalnych kosztów i korzyści szczepień ochronnych w porównaniu z kosztami wybuchu poważnej epidemii* [11]. Takie podejście wynika z konsensusu opartego na negocjacjach związanych z ustaleniami zapewniającymi w powszechny sposób bezpieczeństwo zdrowotne. Na poziomie konsekwencji związanych ze szczepieniami ochronnych dylemat dotyczący rozdźwięku między interesem prywatnym a interesem publicznym przyjmuje następującą postać: oddziaływania z zakresu zdrowia publicznego uwzględniają albo interes prywatny jednostek i szanuje się ich wkład w negocjacje publiczne, albo interes publiczny, a zatem zapewnia się przede wszystkim podstawowe warunki, które umożliwiają ponadindywidualne bezpieczeństwo dotyczące globalnego zapobiegania chorobom [33]. Tak scharakteryzowany dylemat etyczny dotyczy z jednej strony statusu jednostek konstytuujących wymiar publiczny, przystępujących do negocjacji mających na celu uzyskanie konsensusu w interesie publicznym, z drugiej zaś strony, funkcji, jaką spełniają działania w sferze publicznej względem jednostek z uwzględnieniem realizacji ich prywatnych interesów.

7. Podsumowanie

Matryca dylematów etycznych w zdrowiu publicznym jako narzędzie dydaktyczne ma na celu ukazanie studentom, iż paternalistyczne rozwiązania nie są do końca satysfakcjonujące. Po pierwsze, zdrowie publiczne jest nierozzerwalnie związane z dylematami, jakie tworzą się na granicy tego, co indywidualne i tego, co ponadindywidualne. Obie perspektywy są ważne dla członków społeczności i po obu stronach budowane są etycznie słuszne argumentacje. Po drugie, bez względu na to, jaki rodzaj paternalizmu zostanie zastosowany czy będzie to paternalizm mocny naruszający *jednostkową wolność działania, uzasadnione wyłącznie przyczynami mającymi na względzie dobro osoby, której wolność jest ograniczona* [34], czy też paternalizm słaby, w ramach którego ważne jest ostrzeżenie jednostki o możliwych zagrożeniach i ustąpienie jej pola, a następnie obserwacja dalszego rozwoju sytuacji oraz ingerowanie, gdy zachodzi groźba wyrządzenia krzywdy innym członkom społeczności [35] nie gwarantuje on długofalowych skutków. Współczesne społeczeństwo jest niewątpliwie społeczeństwem wiedzy, potrzebującym nie tyle informacji, wywierania wpływu, presji, przymusu i moralizowania, ile przede wszystkim rzetelnej edukacji, współdziałania w realizowaniu misji

zdrowia publicznego, a w konsekwencji poszanowania autonomii jednostek. Bowiem o wolności wyboru można mówić jedynie wtedy, gdy zapewni się jednostkom wiedzę w rozumieniu *episteme*. Dzięki wykorzystaniu matrycy studenci zdrowia publicznego zyskują sprawność posługiwania się podstawowymi koncepcjami etycznymi i jednocześnie odnoszenia ich do konkretnych problemów z obszaru zdrowia publicznego. Zyskują perspektywę, która pokazuje im, iż to nie jednostki mają służyć wspólnocie, ale wspólnota istnieje dzięki świadomym jednostkom.

Literatura

1. Zalewski Z., *Wstępny zarys problematyki. Bioetyka a zdrowie publiczne*, [w:] Włodarczyk C.W., Shickle D., Czabanowska K., Moran N.E. (red.), *Zdrowie publiczne w krajach europejskich. Wybrane zagadnienia etyczne*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2007, s. 27.
2. Public Health Leadership Society, *Principles of the Ethical Practice of Public Health*, <https://nnphi.org/wp-content/uploads/2015/08/PHLSposter-95321.pdf> [data dostępu: 03.04.2023].
3. Chyrowicz B., *O sytuacjach bez wyjścia w etyce*, Wydawnictwo Znak, Kraków 2008.
4. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii, *Szczepienia ochronne w Polsce w 2019 r.*, Warszawa 2019.
5. Fletcher J., *Situation ethics: The new morality*, Philadelphia 1966.
6. Wong D., *Relativism*, [w:] Singer P. (red.), *A companion to Ethics*, Basil Blackwell Ltd 1991, 1993, s. 442-450.
7. Rachels J., *Subjectivism*, [w:] Singer P. (red.), *A companion to Ethics*, Basil Blackwell Ltd 1991, 1993, s. 432-441.
8. Roberts M.J., Reich M.R., *Ethical analysis in public health*, *The Lancet*, 9311, 2002, s. 1055-1059.
9. Kymlicka W., *The social contract tradition*, [w:] Singer P. (red.), *A companion to Ethics*, Basil Blackwell Ltd 1991, 1993, s. 186-196.
10. Włodarczyk C.W., *Zdrowie publiczne w perspektywie międzynarodowej. Wybrane problemy*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2008, s. 15.
11. Moran N.E., *Polityka w zakresie szczepień ochronnych w krajach partnerskich projektu EuroPHEN – raport porównawczy*, [w:] Włodarczyk C.W., Shickle D., Czabanowska K., Morgan N.E. (red.), *Zdrowie publiczne w krajach europejskich. Wybrane zagadnienia etyczne*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2007, s. 81-100.
12. Kowalik M., *Ethics of vaccine refusal*, *J Med. Ethics*, nr 10, 2021, s. 1-4.
13. Paul K.T., Loer K., *Contemporary vaccination policy in the European Union: tension and dilemmas*, *Journal of Public Health Policy*, nr 40, 2019, s. 166-179.
14. McConnell T.C., *Moral Residue and Moral Dilemmas*, [w:] Mason H.E. (red.), *Moral Dilemmas and Moral Theory*, Oxford University Press, New York-Oxford 1996, s. 36.
15. Marcus R.B., *More about Moral Dilemmas*, [w:] Mason H.E. (red.), *Moral Dilemmas and Moral Theory*, Oxford University Press, New York-Oxford 1996, s. 25-26.
16. Wilson C.E., *Who Killed Cock Robin?*, *Journal of Public Health Policy*, 1, 1980, s. 17-20.
17. Tataru K., *Philosophy of public health: lessons from its history in England*, *Journal of Public Health Med.*, 1, 2002, s. 11-15.
18. Terri M., *Epidemiology and leadership in public health in the Americas*, *Journal Public Health Policy*, 9, 1987, s. 250-259.
19. Tulchinsky T.H., Varavikova E.A., *The new public health. An Introduction for 21st century*, Academic Press, San Diego California, 2000.
20. Healthy People 2010. *A Systematic Approach to Health Improvements*, Department of Health & Human Services, Washington D.C. 2001.

21. Szul L., *Obrazowanie współczesnego konsumenta – ujęcie socjologiczne*, Nierówności społeczne a wzrost gospodarczy, nr 42, 2015, s. 174-186.
22. Ale B.J.M., Slater D.H., Hartford D.N.D., *The ethical dilemmas of risky decision*, Risk Analysis. Interational Journal, T. 43, nr 2, 2022, s. 2019-233.
23. Linda M. Chatters, *Religion and Health: Public Health Research and Practice*, Annual Review of Public Health, 21, 2000, s. 335-367.
24. Orlandi L.B., Febo V., *Perdichizzi The role of religiosity in product and technology: Evidence form COVID-19 vaccines*, Technological Forecasting & Social Change, 185, 2022.
25. Calandrillo S.P., *Vanishing, Vaccinations: Why Are So Many Americans Opting Out of Vaccinating their Children*, Univ Mich J Law Reform, 2, 2004, s. 353-440.
26. Salmon D.A., Siegel A.W., *Religious and philosophical exemptions from vaccination requirements and lessons learned from conscientious objectors from conscription*, Public Health Rep Public Health Rep., 4, 2002, s. 289-95.
27. Kasstan B., *Vaccines and vitriol: an anthropological commentary on vaccine hesitancy, decision – making and interventionism among religious minorities*, Anthropology & Medicine, T. 28, nr 4, 2021, s. 411-419.
28. Costa J.C., Weber A.M., Darmstadt G.L., Abdalla S., Victora C.G., *Religious affiliation and immunization coverage in 15 countries in Sub – Saharan Africa*, Vaccine, T. 38, nr 5, 2020, s. 1160-1168.
29. Krzewińska A., Dzimińska M., Warwas I., Wiktorowicz J., *Szczepionki, medycyna alternatywna, zmiany klimatyczne, GMO pod lupą. Komunikacja naukowa w Polsce*, Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego, Łódź 2021, s. 54-58.
30. Pietrzyk A., *Kulturowe spojrzenie na programy powszechnych szczepień wczoraj i dziś*, Ogrody Nauk I Sztuk, nr 9, 2019, s. 113-132.
31. Germov J., *Imagining health problems as social issues*, [w:] Germov J. (red.), *Second opinion: An introduction to health sociology*, Oxford University Press, 2019, s. 2-23.
32. Simmott-Armstrong W., *Moral Dilemmas*, Oxford, Basil Blackwell 1988, s. 6.
33. Rus M., Grosej U., *Ethics of Vaccination in Childhood – A Framework Based on the Four Principles of Biomedical Ethics*, Vaccines, t. 9, NR 113, 2021.
34. Dworkin G., *Paternalism*, [w:] Wasserstrom R. (red.), *Morality and Law*, Wadsworth Publishing, Belmont, CA, 1971, s. 108.
35. Ten C., *Mill on Liberty*, Clarendon Press, Oxford 1980, s. 116.

Matryca dylematów etycznych jako narzędzie dydaktyczne w etyce zdrowia publicznego

Streszczenie

Zajęcia dydaktyczne z etyki zdrowia publicznego są ważnym elementem kształcenia profesjonalistów, ponieważ wykraczają poza wiedzę ekspercką. Cenną umiejętnością jest powiązanie problemów zdrowia publicznego z koncepcjami etycznymi. Takie podejście umożliwia bowiem zwrócenie uwagi na to, iż działania w obszarze zdrowia publicznego nie są zawieszane w moralnej próżni. Co więcej, w kodeksie etyki zdrowia publicznego wyraźnie porzuca się tradycyjne, paternalistyczne podejście. Jednostki nie są traktowane w sposób instrumentalny względem społeczności. Mają one odgrywać aktywną rolę w procesach formułowania, oceniania i wdrażania polityk, programów zdrowia publicznego. Z tego powodu została skonstruowana matryca dylematów etycznych służąca do moralnej analizy problemów w obszarze zdrowia publicznego. Uwzględnia ona obie perspektywy zarówno indywidualną, jak i zbiorową, za którymi argumentują odmienne koncepcja etyczne. Przy pomocy matrycy studenci wybierają i analizują problemy z obszaru zdrowia publicznego, odnosząc je do konkretnego kontekstu moralnego. Matryca umożliwia prowadzenie zajęć z etyki zdrowia publicznego metodą projektów. Studenci ćwiczą się w krytycznym postrzeganiu rozwiązań proponowanych w obszarze zdrowia publicznego. Dzięki matrycy studenci zyskują też świadomość tego, iż kontekst moralny jest ważnym elementem procesów decyzyjnych.

Słowa kluczowe: zdrowie publiczne, etyka, dylematy moralne, narzędzia dydaktyczne

The Matrix of Ethical Dilemmas as a teaching tool in Public Health Ethics

Abstract

Public Health Ethics Teachings are an important part of a professional's education, as they go beyond expert knowledge. A valuable skill is - linking public health issue's subject's with ethical concepts. Such an approach allows us to draw attention to the fact that actions in the field of public health are not suspended in a moral vacuum. Furthermore, the code of ethics for public health clearly rejects traditional, paternalistic approaches. Individuals are not supposed to be treated instrumentally in regards to the whole of the community. They are to play an active role in the formulation, evaluation, and implementation of public health policies and programs. For this reason, the Matrix of Ethical Dilemmas has been created - to assist in the moral analysis of problems in the field of public health. The Matrix takes into account both individual and collective perspectives, which are argued from different ethical concepts. Students select and analyze problems in the field of public health, relating them to a specific moral context. The matrix allows for teaching Public Health Ethics using project-based methods. Students practice the skills to critically perceive solutions proposed in the field of public health. Through the matrix, students also gain awareness that the moral context is an important element of decision-making processes.

Keywords: public health, ethics, moral dilemmas, teaching tool

Rola metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej w stanach fizjologicznych i wybranych stanach patologicznych

1. Metaloproteinazy – struktura, budowa, podział, funkcje

Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs, ang. *metalloproteinases*) to endopeptydazy należące do grupy enzymów proteolitycznych, które w miejscu aktywnym są związane z jonem metalu, najczęściej cynku. Są syntetyzowane wewnątrzkomórkowo i uwalniane do macierzy pozakomórkowej. Wyjątek stanowią metaloproteinazy błonowe oraz sekrecyjne, które mogą być także związane na powierzchni komórek poprzez cząsteczki odpowiedzialne za adhezję komórkową. Metaloproteinazy charakteryzują się wielodomenową budową zawierającą: peptyd sygnałowy – odpowiedzialny za transport cząsteczek enzymu przez siateczkę śródplazmatyczną, domenę katalityczną – która odpowiada za aktywność proteolityczną metaloproteinaz, centrum aktywne, propeptyd – utrzymujący metaloproteinazy w postaci nieaktywnej, domenę karboksyterminalną – łączącą się z domeną katalityczną za pośrednictwem łącznika zawierającego od 15 do 65 aminokwasów, utrzymując stabilność struktury cząsteczki. Centrum aktywne znajduje się na powierzchni cząsteczki, pomiędzy podjednostką dolną i górną enzymu. Metaloproteinazy dzielą się na: kolagenazy, żelatyzazy, stromelizyny, elastazy, matrylizyny, błonowe metaloproteinazy oraz inne metaloproteinazy niesklasyfikowane. Kolagenazy odpowiadają za hydrolizę kolagenu typu I, II, III, V i IX. Stromelizyny wykazują większą aktywność proteolityczną, aktywują zymogeny metaloproteinaz (pro-MMP), a ich aktywność warunkuje aktywację metaloproteinazy 1. Żelatyzazy wykazują wysoką swoistość substratową do zdenaturowanej żelatyny i kolagenu i biorą udział w osteogenezie. Matrylizyny charakteryzują się najmniejszym rozmiarem cząsteczki oraz udziałem w procesie apoptozy komórkowej, cechuje je brak domeny hemopeksyny. Błonowe metaloproteinazy biorące udział w aktywacji metaloproteinazy 2 i angiogenezie dzielą się na dwie grupy: pierwsza to makrocząsteczki I typu białek błonowych, natomiast do grupy drugiej należą białka połączone z glikofosfatydyloinozytolem. Pozostałe, niesklasyfikowane MMPs to 7 enzymów nieumieszczonych w żadnej z powyższych grup. Są to m.in.: metaloelastaza, występująca w makrofagach, odpowiedzialna za zdolność ich migracji, MMP-19 występująca w naczyniach krwionośnych błony maziowej chorych na RZS, enemelizyna, która hydrolizuje amelogeninę, MMP-23 obecna

¹ beata.gajewska@student.umed.wroc.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Pracowni Perfuzji Serca, Katedra Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu.

² katarzyna.grussy@student.umed.wroc.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Pracowni Perfuzji Serca, Katedra Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu.

³ szymon.kociuba@student.umed.wroc.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Pracowni Perfuzji Serca, Katedra Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu.

⁴ iwona.bil-lula@umw.edu.pl, Katedra Analityki Medycznej, Zakład Chemii Klinicznej i Hematologii Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, <https://www.umw.edu.pl/pl/jednostki/katedra-analityki-medycznej>.

w układzie rozrodczym oraz epilizyna w keratynocytach, która bierze udział w hemostazie i gojeniu ran. W stanach fizjologii ekspresja metaloproteinaz pozostaje na niskim poziomie, do zwiększenia poziomu ekspresji dochodzi w czasie przebudowy tkanek, kontrola funkcji MMPs zachodzi na wielu poziomach i etapach począwszy od transkrypcji, sekrecji, aktywacji do ich degradacji. Zaburzenie kontroli ekspresji metaloproteinaz prowadzi do rozwinięcia się w organizmie stanów patologicznych [1-3].

2. Rola MMP w fizjologicznej przebudowie tkanek

Metaloproteinazy biorą udział w licznych procesach fizjologicznej przebudowy tkanek. Rola MMPs sprowadza się do degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej, która towarzyszy przebudowie środowiska komórkowego w procesach wzrostu, rozwoju i regeneracji tkanek. Degradując tkankę, MMPs przyczyniają się do utrzymania równowagi pomiędzy ich syntezą a degeneracją. Jednym z podstawowych rodzajów tkanek, w których przebudowie udział biorą MMPs, jest tkanka mięśniowa. Metaloproteinazy mięśni szkieletowych degradują składniki macierzy m.in. kolagen, lamininę i fibronektynę, dzięki temu powstaje przestrzeń dla funkcji komórek oraz możliwość ich migracji przez macierz. Protolityczne działanie MMPs w stosunku do elementów strukturalnych macierzy prowadzi do powstawania cząstek sygnałowych np. poprzez degradację łańcucha kolagenu IV przy użyciu MMP-9 powstaje peptyd wiążący się z integryną $\alpha v \beta 3$, połączenie to przeciwdziała procesowi tworzenia naczyń krwionośnych. MMPs mogą także hamować lub przeciwdziałać funkcji cząstek sygnałowych, przykładowo żelatynaza MMP-2 degraduje SDF-1, powodując jego inaktywację. MMPs mają również zdolność modyfikacji działania sygnalizacji międzykomórkowej, aktywność protolityczna metaloproteinaz prowadzi do uwolnienia czynnika wzrostu fibroblastów (FGF ang. *Fibroblast growth factor*) z macierzy zewnątrzkomórkowej natomiast MMP-2 i MMP-9 prowadzą do uwolnienia TGF- β z kompleksu nieaktywnego. Metaloproteinazy pośredniczą w interakcjach bezpośrednio między komórkami i komórkami a błoną podstawną. W środowisku zewnątrzkomórkowej macierzy mięśni szkieletowych dominuje kolagen typu I, III i IV oraz laminina, tenascyna, siarczan dermatanu i heparanu. Po uszkodzeniu włókien następuje ich uwolnienie i tworzenie nowej pierwotnej macierzy, przy czym synteza poszczególnych jej składników podlega ścisłej regulacji ze strony MMPs. W proces przebudowy i regeneracji mięśni zaangażowane są MMPs należące do kolagenaz, żelatynaz, stromielizyn, metaloproteinaz błonowych tj. MMPs-1, 2, 3, 7, 9, 10, 13, 14, 16. Stromielizyny prowadzą do degradacji elastyny, fibronektyny, lamininy oraz rdzeni białkowych proteoglikanów. Kolagenazy degradują kolagen do tropokolagenów A oraz B, umożliwiając jego dalszą degradację przez niespecyficzne proteinazy. Błonowe metaloproteinazy aktywują inne metaloproteinazy m.in. MMP-2. Najważniejsza jest jednak funkcja żelatynaz MMP-2 i 9 degradujących zdenaturowany kolagen. Ich aktywność wzrasta np. po przeprowadzeniu treningu, umożliwiając korzystny wzrost i rozbudowę tkanki mięśniowej [4]. Metaloproteinazy biorą także udział w fizjologicznym funkcjonowaniu tkanki mózgowej, w rozwijającym się mózdzku zauważono zwiększoną aktywność MMP-3 i 9, które umożliwiają migrację i wzrost neurytów poprzez aktywację i degradację białek powierzchniowych komórki i składników macierzy, metaloproteinaza 3 odgrywa rolę w dendrytogenezie, proteolitycznym działaniem umożliwiają wydłużanie się wypustek komórki nerwowej oraz kierunku wydłużania się, dzięki interakcji z receptorami. Badania na szczurach wykazały, że

niedobór MMP-3 i 9 prowadzi do zaburzeń rozwoju tkanki mózgowej. Wykazano również istotną rolę metaloproteinaz 3 i 9 w mechanizmach neuroplastyczności [5]. Metaloproteiny biorą też udział w procesie embriogenezy, angiogenezy, osteogenezy, powstawania i agregacji płytek krwi. We wszystkich tych procesach rolę MMPs jest degradacja składników macierzy pozakomórkowej i aktywacja czynników wzrostu [6].

3. Rola MMP w przebiegu uszkodzenia i bliznowacenia nabłonków

Zdolność metaloproteinaz do degradacji składników i przebudowy macierzy pozakomórkowej stanowi kluczowy aspekt w przypadku gojenia się zranień i odtworzenia uszkodzonego nabłonka. Pomimo występowania znacznej homologii w obrębie tej rodziny enzymów, badania *in vivo*, *ex vivo* oraz na kulturach komórkowych ukazały różne role, jakie poszczególni jej przedstawiciele odgrywają w procesie gojenia ran [7, 8]. W zależności od rodzaju uszkodzenia – ran ostrych lub przewlekłych – różnić się będą także mechanizmy aktywujące wzrost względnie niskiego poziomu MMP w skórze. W przypadku tych pierwszych, w krótkim czasie od powstania zranienia następuje wydzielenie metaloproteinaz przez komórki zapalne i oczyszczenie rany z uszkodzonej macierzy pozakomórkowej i tkanki. Następnie MMP uczestniczyć będą w tworzeniu tkanki ziarninowej, działając na błony podstawne tętniczek. W odpowiedzi na wydzielany wówczas czynnik wzrostu, komórki śródbłonka już istniejących naczyń krwionośnych aktywują kaskady przekaźników sygnałowych, które w efekcie nasilą uwalnianie metaloproteinaz, umożliwiając tym samym proliferację i migrację komórek śródbłonka nowych naczyń do łożyska rany [9-11]. Rola przypisywaną MMP-2 w dotychczasowych badaniach jest przyspieszenie migracji komórek [7, 8]. Co istotne, MMP regulują również odpowiedź zapalną, a także sygnalizację komórka-komórka i komórka-macierz poprzez aktywację lub inaktywację cytokin, chemokin i czynników wzrostu [12]. Brak kontroli nad aktywnością tych proteaz będzie więc w konsekwencji prowadzić do zaburzeń całego procesu gojenia [13, 14]. W przypadku trudno gojących się ran czy przewlekłych owrzodzeń towarzyszących m.in. cukrzycy, otyłości i infekcjom proces naprawy uszkodzonych tkanek nie przebiega w sposób prawidłowy przez wszystkie etapy, lecz zostaje zatrzymany w patologicznym stanie zapalnym związanym z upośledzoną neowaskularyzacją, zmniejszoną syntezą kolagenu, zwiększoną aktywnością proteolityczną i wadliwą funkcją makrofagów [15-18]. Badania wykazały, iż w tak przebiegających nieprawidłowościach występuje podwyższony poziom kolagenaz (MMP-1, MMP-8) oraz żelatynaz (MMP-2, MMP-9) wraz ze znacznie obniżonymi poziomami tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (TIMP) [19-20]. To zjawisko sprawia, iż zaburzona zostaje równowaga pomiędzy niszczeniem składników macierzy pozakomórkowej przez te metaloproteiny a powstawaniem nowych, co prowadzi w konsekwencji do opóźnionego lub całkowicie uniemożliwionego zamknięcia rany [21, 22]. Przywrócenie właściwych poziomów MMP lub zahamowanie ich działania poprzez zwiększenie poziomu TIMP może więc przyczynić się do przyspieszenia procesu gojenia [23, 24].

Wśród nieprawidłowości w procesie naprawczym nabłonków po uszkodzeniu należy wymienić także blizny przerostowe prowadzące do rozrostu w obrębie rany oraz bliznowce tzw. keloidy, które powodują przerost poza jej granice. Dotychczas opublikowane badania dotyczące udziału metaloproteinaz w tworzeniu się tych blizn stwierdzają istotne różnice w poziomach MMP w porównaniu do tkanek gojących się prawidłowo

[25-26]. W przypadku blizn przerostowych stwierdzano obniżenie się MMP-1, MMP-2 i MMP-9 z równoczesnym wzrostem poziomu TIMP-1 [27-29]. Jako wyjaśnienie tej obserwacji podaje się spadek zdolności do degradacji kolagenu, którego synteza w bliznach przerostowych wzrasta siedmiokrotnie [30]. Keloidy wykazywały natomiast w badaniach zwiększony poziom MMP-2 przy niezmiennym lub obniżonym poziomie MMP-9 [31-33]. Ten odmienny mechanizm próbuje się tłumaczyć znacznie wyższym sieciowaniem kolagenu w keloidach niż w przypadku blizn przerostowych czy normalnego gojenia [28]. Ten typ kolagenu charakteryzuje się obecnością wiązań poprzecznych, nieobecnych w fizjologicznie występującym kolagenie w skórze, które czynią go mniej podatnym na rozszczepienie przez metaloproteinazy nawet przy wzroście ich stężenia [34, 35].

3. MMP w chorobach zapalnych

Metaloproteinazy oddziałują na progresję procesów zapalnych na kilku płaszczyznach – przez swoje właściwości degradujące kolagen biorą udział w przebudowie barier fizycznych oraz modulują aktywność mediatorów prozapalnych, takich jak cytokiny i chemokiny, regulując tym samym ruch leukocytów w miejscach infekcji. Role, jakie więc MMP pełnią w stanach zapalnych polegają w dużej mierze na proteolitycznych właściwościach poszczególnych przedstawicieli tej rodziny enzymów [36-38].

Działania metaloproteinaz są regulowane poprzez zmiany w ich uwalnianiu z komórek odpowiedzi zapalnej, a następnie przez ich aktywację z formy proenzymów do form aktywnych. Udział w tym biorą między innymi reaktywne formy tlenu (ROS), mogące utleniać grupy tiolowe cysteiny obecnej w prodomenach pro-MMP [39-40]. W taki sam sposób oddziaływać będzie na metaloproteinazy kwas podchlorawy, natomiast nadtlenoazotyn aktywuje MMP poprzez S-glutathionolowanie cysteinylu [41-42]. Szczególnie istotna, z punktu widzenia stresu oksydacyjnego, jest MMP-2, która występuje w dużym stężeniu w kardiomiocytach. Jej aktywacja przez uwolnione ROS może wówczas przyczynić się do uszkodzenia serca. Ponadto MMP-2 może wywoływać dysfunkcję skurczu mięśnia sercowego, działając na białka, takie jak troponina I, β -aktynina, łańcuch lekki miozyny-1 i juntofilina-2 [43].

Obok klasycznych substratów dla MMP, które stanowią głównie włókna kolagenowe, wykazują one także aktywność wobec składowych układu odpornościowego [44]. Literatura naukowa podaje przykład MMP-2 i MMP-9 mogących aktywować utajony transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) – białko wytwarzane przez wszystkie linie białych krwinek, biorące udział w regulacji i różnicowaniu macierzystych komórek odpornościowych [45, 46]. Innym istotnym substratem, w przemianach którego uczestniczą MMP, jest interleukina-1 β (IL-1 β), wytwarzana przez makrofagi jako prekursorowe białko, które może być aktywowane przez metaloproteinazy, odpowiadające za mediację odpowiedzi zapalnej, proliferację oraz apoptozę zainfekowanych komórek [47, 48].

4. Rola MMP-2 w osteolizie w dziedzicznych chorobach rozwojowych

Za mała ekspresja MMP-2, związana z mutacjami związanymi z utratą jego funkcji, powoduje obniżenie mineralizacji kości. Niedobór MMP-2 występuje w dziedzicznych chorobach rozwojowych, np. zespół Winchestera i zespół MONA. Obie wymienione choroby są autosomalnymi recesywnymi zaburzeniami, które charakteryzują się postępującą wielośrodkową osteolizą i zapaleniem stawów [49].

Typowymi objawami klinicznymi MONA są: rozległa osteopenia i osteoliza (głównie w kościach nadgarstka i stępu), postępująca osteoartropatia oraz podskórnymi guzkami na dłoniach i podszewach [50]. Większość dzieci rodzi się pozornie zdrowa, a oznaki deformacji szkieletu ujawniają się od 6. miesiąca do 11. roku życia. Następnie pojawiają się cechy artropatii (ból i przykurcze stawów, obrzęki dystalnych kończyn) oraz stopniowo rozwijające się inne objawy, takie jak szorstka twarz, przerost dziąseł [51]. Wykazano, że około 75% mutacji ze zgłoszonych przypadków MONA ma szkodliwy wpływ na funkcję katalityczną MMP-2, co skutkuje jego upośledzoną aktywnością. Zatem prawie wszyscy chorzy wykazują oznaki utraty kości i osteolizy. Sugeruje to zatem, że niedobór MMP-2 odpowiada za zaburzoną integralność kości i homeostazę mineralną podczas wzrostu i rozwoju szkieletu [49].

Badania na modelach myszy *knock-out* MMP-2 wykazały, że myszy te charakteryzują się zwolnionym rozwojem szkieletu oraz postępującą utratą gęstości mineralnej kości i niszczeniem chrząstki stawowej. Niedobór MMP-2 u myszy zmniejsza gęstość trabekuli i upośledza przebudowę kości, ale nie *remodeling* chrząstki po złamaniach. Na podstawie powyższych obserwacji, zasugerowano, że MMP-2 ma udział w utrzymaniu liczby osteoblastów i osteoklastów w zależności od wieku, wspieraniu tworzenia się sieci kanalików kostnych oraz kontroli transkrypcji osteopontyny (OPN) i sialoproteiny kostnej (BSP) [49].

Podczas badań nad cechami ludzkich zaburzeń osteolizy nadgarstkowo-śródręcznej, badacze zasugerowali, że resorpcja indukowana przez osteoklasty nie jest wystarczająca, aby wytłumaczyć osteolizę w chorobach rozwojowych. Zaobserwowali, że MMP-2, MMP-14 i MAFB ulegały ekspresji w chondrocytach od najwcześniejszych etapów kostnienia śródstawowego. Postawili hipotezę, że nieprawidłowy rozwój i modelowanie szkieletu okołostawowego, a nienadmierna resorpcja osteoklastyczna, była odpowiedzialna za specyficzną osteolizę dla danego miejsca. Sugeruje to, że MMP-2 może mieć sprzyjać podstawowemu skostnieniu śródchrzęstnemu i modelowaniu kości okołostawowych [52].

Inną przyczyną osteolizy w przypadku niedoboru MMP-2 jest zaburzenie angiogenezy, objawiające się stłumieniem rozwoju naczyń bocznych i tworzeniu kapilar w kościach. Interwencja MMP-2 w angiogenezie może ujawniać się na wiele sposobów. Po pierwsze, poprzez umożliwienie oderwania pericytów i migrację komórek śródbłonka poprzez degradację błony podstawnej naczyń i ECM, rozszczepiając adhezje komórka-śródbłonek [53]. Po drugie, aktywność proteolityczna tej metaloproteiny może promować uwalnianie i aktywację związanych z ECM angiogennych czynników wzrostu, np. VEGF, bFGF i TGF- β . Zatem niedobór MMP-2 upośledza osteogenezę przez niewystarczającą angiogenezę, co skutkuje niewystarczającym dopływem krwi do potencjalnie nowopowstałej tkanki [54].

5. Rola MMP-2 w nowotworach

Rola MMP-2 jest kluczowa w progresji, inwazji i przerzutowaniu nowotworów. W późnych stadiach nowotworów złośliwych, np. raka piersi, często obserwuje się przerzuty do kości o charakterze osteolitycznym. Towarzyszy im nieprawidłowa ekspresja MMP-2, najczęściej występuje nadmierna ekspresja [49].

Ekspresja MMP-2 w tkance kostnej występuje w osteoblastach, pod wpływem różnych czynników, np. FasL. Podczas przerzutów do kości jego źródłem stają się komórki

nowotworowe i komórki zrębu guza, promując osteoklastogenezę i osteoklastyczną resorpcję kości [55].

Wysoki poziom białka MMP2 koreluje z podwyższonym ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości [56]. Nadekspresja MMP-2 ponadto ułatwia wiele etapów kaskady przerzutowej, wzmacnia także wzajemne interakcje między komórkami nowotworowymi a mikrośrodowiskiem [57].

Po uwolnieniu do przestrzeni pozakomórkowej MMP-2 rozszczepia kolagen i szew osteoidalny, aktywuje czynniki osteolityczne i przyłączenie się osteoklastów [55]. Może także hamować ekspresję OPG w osteoblastach i zwiększać stosunek RANKL/OPG, przyczyniając się do różnicowania osteoklastów [58]. Oprócz roli w promowaniu osteoklastycznej resorpcji, MMP-2 może hamować późniejsze fazy różnicowania osteoblastów różnicowania osteoblastów poprzez usuwanie immunologicznej cząsteczki kostymulacyjnej cząsteczki B7-H3 z błony komórkowej osteoblastów [59]. Dojrzałe osteoklasty mogą także syntetyzować MMP-2 i uwalniać go wraz z MMP-9 i protonami do przestrzeni pozakomórkowej w celu trawienia macierzy kostnej [60].

MMP-2 pełni ważną funkcję w angiogenezie. Odgrywa ona znaczącą rolę w progresji nowotworu, prowadząc do promowania proliferacji i inwazji komórek nowotworowych oraz do osteolizy [49]. Metaloproteiny mogą powodować degradację błony podstawnej naczyń krwionośnych oraz macierzy zewnątrzkomórkowej. Ważnym aspektem tego procesu jest trawienie przez metaloproteiny kolagenu typu IV, który stanowi szkielet błony podstawnej naczyń. Fizjologicznie, umożliwia to śródbłonkowi naczyń przemieszczenie się do macierzy zewnątrzkomórkowej i tworzenie naczyń. Podczas nowotworzenia ułatwia to jednak przerzutowanie i wzrost guza [1]. Stosowanie inhibitorów MMPs podczas leczenia onkologicznego jest obecnie badane na modelach zwierzęcych, gdyż może stanowić przyszłość terapii nowotworowych. Jednak w niektórych przypadkach kostniakomięsaków i chłoniaków u psów i kotów zastosowanie inhibitorów MMPs było nieskuteczne. Wynikać to może z niepełnego poznania procesów przerzutowania nowotworów [1].

Podwyższone stężenie MMPs zaobserwowano w nowotworach wielu narządów. Zwiększona ekspresja MMP-1 występuje w raku płuc, trzustki, jelita grubego, rakach płaskonabłonkowych oraz czerniakach [2]. Nadekspresja MMP-2 i MMP-9 występuje w raku piersi. Podczas badań wykazano korelację między ich nadekspresją a krótszym bezobjawowym czasie przeżycia [3]. Ponadto martylizyny (MMP-7, MMP-26) są wskaźnikami stopnia złośliwości nowotworów płuc i sutka u ludzi. Podczas przejścia nowotworu łagodnego w złośliwy, ich aktywność rośnie. Wzrost ekspresji wiąże się ze wzrostem inwazyjności guza i jego przerzutami [2].

6. MMPs w chorobach sercowo-naczyniowych

Choroby sercowo-naczyniowe (CVD, ang. *cardiovascular disease*) stanowią wiodącą przyczynę zgonów na świecie. Starzenie się społeczeństwa i szeroko rozpowszechnione choroby cywilizacyjne, włączając otyłość i cukrzycę, przyczyniają się do rozwoju tych chorób w populacji [61]. Udział MMPs w rozwoju CVD jest dobrze udokumentowany. MMPs przyczyniają się do przebudowy tkanki naczyniowej i usztywnienia naczyń krwionośnych, poprzez degradację macierzy pozakomórkowej – ECM. We wczesnym i umiarkowanym stadium nadciśnienia, dochodzi do reorganizacji komórek mięśni gładkich naczyń (VSMC, ang. *vascular smooth muscle cells*), z udziałem MMP,

co przyczynia się do adaptacji do warunków wysokiego ciśnienia krwi. W bardziej nasilonym stadium dochodzi do zmian hipertroficzych i zmniejszenia światła dużych naczyń. Odkładający się w ścianach naczyń kolagen oraz fragmentacja elastyny indukują wzrost sztywności ścian, co zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe [62]. Stres mechaniczny przy nadciśnieniu zwiększa ekspresję MMP-2 przez aktywację mechanoreceptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF-R, ang. *platelet-derived growth factor receptors*) i szlaku sygnałowego kinazy białkowej B/Akt. Dodatkowo, wzrost aktywności MMPs jest bezpośrednio związany z generacją wolnych rodników i stresem oksydacyjnym, które zwrótnie nasilają syntezę i uwalnianie tych enzymów. MMP-9 produkowana przez makrofagi w warunkach zapalenia odgrywa ważną rolę w metabolizmie błony podstawnej w naczyniach przez degradację, hiperplazję i zwężenie światła. Rekonstrukcja naczyń, związana z nadciśnieniem, zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju miażdżycy i niewydolności serca [63]. Badania naukowe udokumentowały także bezpośredni wpływ MMP na grubość i stabilność blaszki miażdżycowej. MMPs prowadzą do transmigracji VSMC z warstwy mięśniowej do rdzenia i czapeczki włóknistej blaszki miażdżycowej, a aktywność MMP-9 wiąże się bezpośrednio z niestabilnością blaszki [64]. Z kolei nadekspresja pro-MMP-9 powoduje zwiększone odkładanie kolagenu w obrębie ściany, co wskazuje na ochronne działanie w rozwoju miażdżycy naczyń. Obserwowany u pacjentów wyższa aktywność pro-MMP-9 i pro-MMP-2 w osoczu ma bezpośredni związek pomiędzy przewlekłym procesem zapalnym w miażdżycy, natomiast wysoka aktywność MMP-9 w osoczu silnie koreluje z progresją choroby [65, 66]. Choroba tętnic obwodowych (PAD, ang. *peripheral artery disease*) jest przejawem miażdżycowej choroby naczyń. Nasilenie objawów oraz złe rokowanie wiąże się między innymi z ekspresją MMP-10, która bierze udział w naczyniowych procesach patologicznych. W obrazie histologicznym tętnic pacjentów z PAD zaobserwowano wysoką ekspresję MMP-10 w blaszkach, z uwagi na obecność makrofagów. Dlatego analiza zmian ekspresji MMP-10 może być przydatna w ocenie ryzyka zgonu na skurek PAD [67].

W rewaskularyzacji naczyń w przebiegu zawału powstające ROS aktywują MMP. MMP-2 degradowuje białka kurczliwe, które podczas niedokrwienia i reperfuzji (I/R) ulegają modyfikacjom potranslacyjnym w postaci fosforylacji i nitrozytacji/nitracji. W konsekwencji dochodzi do upośledzenia kurczliwości kardiomiocytów i rozwoju uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego (IRI). Badania dowodzą, iż ekspresja MMP-2 zwiększa się już po kilku minutach od I/R, natomiast podwyższone stężenie MMP-2 w krwi jest niezależnie związane z incydentami sercowo-naczyniowymi [68]. Wysokie wyjściowe stężenie enzymu w osoczu pacjentów ze STEMI koreluje z poszerzonym obszarem zawału i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory. Wpływ MMP-2 na aktywację, adhezję i agregację płytek krwi wiąże się z wyższym ryzykiem powstawania zakrzepów [69]. TIMP-4 tworzy kompleksy z MMP-2 w spoczynkowych płytkach, jednak w trakcie translokacji dochodzi do dysocjacji i przenikania inhibitora do osocza, co wpływa na oddziaływanie MMP-2 na powierzchni płytek i agregację. Uwalnianie MMP przez płytki nie ma znaczącego wpływu na ich stężenie we krwi [70].

Działanie MMP wpływa bezpośrednio na funkcję serca i strukturę tkanek po zawale [71]. Po wystąpieniu incydentu sercowego MMPs degradowują ECM i aktywują komórki zapalne mające na celu usunięcie martwiczych kardiomiocytów [72]. Cytokiny prozapalne silnie stymulują MMP, a długotrwała stymulacja prowadzi do wzrostu TIMP,

zmniejszenia stosunku MMP/TIMP i skutkuje długotrwałą przebudową mogącą prowadzić do niewydolności serca [73]. MMP-7 przypisuje się również rolę w patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego. Patologiczną przebudowę macierzy pozakomórkowej obserwuje się między innymi w przebiegu kardiomiopatii rozrzeniowej, zawału serca i niewydolności serca. MMP-7 obok MMP-1, 2, 3, 9 uczestniczy w tworzeniu oraz destabilizacji blaszki miażdżycowej [74, 75].

7. Potencjał MMP i TIMP w strategiach terapeutycznych i prewencyjnych

Metaloproteiny i inhibitory metaloproteinaz (TIMP, ang. *Tissue metaloproteinase inhibitors*), mogą wykazywać potencjał w terapii i prewencji stanów patologicznych. Dane doświadczalne pokazują zależność aktywności TIMP-2 a prawidłowym rozwojem ciąży, poprzez hamowanie angiogenezy stymulowanej przez MMP-2. Dlatego też nadekspresja TIMP-2 prowadzi do nieprawidłowej embriogenezy, hamując angiogenezę w obrębie łożyska i prowadząc do zaburzeń implantacji zarodka, placentacji, morfogenezy i wzrostu wewnątrzmacicznego [76]. Jako strategia terapeutyczna chorób przyzębia stosowana jest doksyicyklina, jako inhibitor metaloproteinaz o szerokim zastosowaniu w klinice. Inne inhibitory w fazie badań klinicznych, np. marimastat o szerokim spektrum działania i cipemastat, który jest inhibitorem MMP-1, dawały niezadowalające efekty i wykazywały działania toksyczne [77].

Literatura

1. Wysocka A., Giziński S., Lechowski R., *Metaloproteiny macierzy – ich struktura oraz znaczenie*, *Życie weterynaryjne*, 89(3), 2014, 223-226.
2. Lipka D., Boratyński P., *Metaloproteiny MMP. Struktura i Funkcja*, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 62, 2008, 328-336.
3. Jung P., Zimowska M., *Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej w rozwoju, fizjologii i procesach degeneracyjnych mięśni szkieletowych*, *Postępy biochemii*, 62, 2016, s. 25-35.
4. Jung P., Zimowska M., *Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej w rozwoju, fizjologii i procesach degeneracyjnych mięśni szkieletowych*, *Postępy biochemii*, 62, 2016, s. 25-35.
5. Lech A., Wiera G., Mozrzyk J., *Matrix metalloproteinase-3 in brain physiology and neurodegeneration*, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 12, 2019, s. 1717-1722.
6. Śliwowska I., Kopczyński Z., *Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej – charakterystyka biochemiczna i kliniczna wartość oznaczania u chorych na raka piersi*, *Współczesna Onkologia*, 9; 8, 2005, s. 327-335.
7. Chen P., Parks W.C., *Role of matrix metalloproteinases in epithelial migration*, *Journal of Cellular Biochemistry*, 108, 2009, s. 1233-1243.
8. Zhang X., Nothnick W.B., *The role and regulation of the uterine matrix metalloproteinase system in menstruating and non-menstruating species*, *Frontiers in Bioscience*, 10, 2005, s. 353-366.
9. Stadelmann W.K., Digenis A.G., Tobin G.R., *Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds*, *The American Journal of Surgery*, 176(2A Suppl), 1998, 26S-38S.
10. O'Toole E.A., *Extracellular matrix and keratinocyte migration*, *Clinical and experimental dermatology*, 26(6), 2001, s. 525-530.
11. Chen P., Parks W.C., *Role of matrix metalloproteinases in epithelial migration*, *Journal of Cellular Biochemistry*, 108(6), 2009, s. 1233-1243.

12. Parks W.C., Wilson C.L., López-Boado Y.S., *Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity*, Nature Reviews Immunology, 4(8), 2004, 617-629.
13. McCarty S.M., Cochrane C.A., Clegg P.D., Percival S.L., *The role of endogenous and exogenous enzymes in chronic wounds: a focus on the implications of aberrant levels of both host and bacterial proteases in wound healing*, Wound Repair and Regeneration, 20(2), 2012, s. 125-136.
14. McCarty S.M., Percival S.L., *Proteases and delayed wound healing*, Advances in wound care (New Rochelle), 2(8), 2013, s. 438-447.
15. Ren Y., Gu G., Yao M., Driver V.R., *Role of matrix metalloproteinases in chronic wound healing: diagnostic and therapeutic implications*, Chinese Medical Journal (English), 127(8), 2014, s. 1572-1581.
16. Sen C.K., Gordillo G.M., Roy S., et al., *Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy*, Wound Repair and Regeneration, 17(6), 2009, s. 763-771.
17. Li J., Chen J., Kirsner R., *Pathophysiology of acute wound healing*, Clinics in Dermatology, 25(1), 2007, s. 9-18.
18. Menke N.B., Ward K.R., Witten T.M., Bonchev D.G., Diegelmann R.F., *Impaired wound healing*, Clinics in Dermatology, 25(1), 2007, s. 19-25.
19. Armstrong D.G., Jude E.B., *The role of matrix metalloproteinases in wound healing*, Journal of the American Podiatric Medical Association, 92(1), 2002, s. 12-18.
20. Falanga V., *The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation*, Blood Cells, Molecules, and Diseases, 32(1), 2004, s. 88-94.
21. Martins V.L., Caley M., O'Toole E.A., *Matrix metalloproteinases and epidermal wound repair*, Cell and Tissue Research, 351(2), 2013, s. 255-268.
22. Menke M.N., Menke N.B., Boardman C.H., Diegelmann R.F., *Biologic therapeutics and molecular profiling to optimize wound healing*, Gynecologic Oncology, 111(2 Suppl), 2008, s. 87-91.
23. Sabino F., Keller U., *Matrix metalloproteinases in impaired wound healing*, Metalloproteinases In Medicine, 2, 2015, s. 1-8.
24. Caley M.P., Martins V.L., O'Toole E.A., *Metalloproteinases and Wound Healing*, Advances in wound care (New Rochelle), 4(4), 2015, s. 225-234.
25. Rohani M.G., Parks, W.C., *Matrix remodeling by MMPs during wound repair*, Matrix Biology, 44-46, 2015, s. 113-121.
26. Xue M., Jackson C.J., *Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring*, Advances in wound care, 4(3), 2015, s. 119-136.
27. Ulrich D., Ulrich F., Unglaub F., Piatkowski A., Pallua N., *Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids*, Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 63, 2010, s. 1015.
28. Eto H., Suga H., Aoi N., Kato H., Doi K., Kuno S., Tabata Y., Yoshimura K., *Therapeutic potential of fibroblast growth factor-2 for hypertrophic scars: upregulation of MMP-1 and HGF expression*, Laboratory Investigation, 92, 2012, s. 214.
29. Simon F., Bergeron D., Larochelle S., Lopez-Valle C.A., Genest H., Armour A., Moulin V.J., *Enhanced secretion of TIMP-1 by human hypertrophic scar keratinocytes could contribute to fibrosis*, Burns, 38, 2012, s. 421.
30. Verhaegen P.D., van Zuijlen P.P., Pennings N.M., van Marle J., Niessen F.B., van der Horst C.M., Middelkoop E., *Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: an objective histopathological analysis*, Wound Repair and Regeneration, 17, 2009, s. 649.
31. Tanriverdi-Akhisaroglu S., Menderes A., Oktay G., *Matrix metalloproteinase-2 and -9 activities in human keloids, hypertrophic and atrophic scars: a pilot study*, Cell Biochemistry & Function, 27, 2009, s. 81.

32. Neely A.N., Clendening C.E., Gardner J., Greenhalgh D.G., Warden G.D., *Gelatinase activity in keloids and hypertrophic scars*, *Wound Repair and Regeneration*, 7, 1999, s. 166.
33. Fujiwara M., Muragaki Y., Ooshima A., *Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration*, *British Journal of Dermatology*, 153, 2005, s. 295.
34. Romanic A.M., Adachi E., Hojima Y., Engel J., Prockop D.J., *Polymerization of pNcollagen I and copolymerization of pNcollagen I with collagen I. A kinetic, thermodynamic, and morphologic study*, *Journal of Biological Chemistry*, 267, 1992, s. 22265.
35. Podobed O.V., Prozorovskii N.N., Kozlov E.A., Tsvetkova T.A., Vozdvizhenskii S.I., Del'vig A.A., *Comparative study of collagen in hypertrophic and keloid cicatrix*, *Voprosy meditsinskoj khimii*, 42, 1996, s. 240.
36. Lee H.S., Kim W.J., *The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases*, *International journal of molecular sciences*, 23(18), 2022, 10546.
37. Manicone A.M., McGuire J.K., *Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation*, *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 19(1), 2008, s. 34-41.
38. Fingleton B., *Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes*, *Biochimica et biophysica acta Molecular cell research*, 1864(11 Pt A), 2017, s. 2036-2042.
39. Fu X., Kassim S.Y., Parks W.C., Heinecke J.W., *Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase*, *Journal of Biological Chemistry*, 276, 2001, s. 41279-41287.
40. Fu X., Kao J.L., Bergt C., Kassim S.Y., Huq N.P., d'Avignon A., Parks W.C., Mecham R.P., Heinecke J.W., *Oxidative crosslinking of tryptophan to glycine restrains matrix metalloproteinase activity: Specific structural motifs control protein oxidation*, *Journal of Biological Chemistry*, 279, 2004, s. 6209-6212.
41. Okamoto T., Akaike T., Sawa T., Miyamoto Y., van der Vliet A., Maeda H., *Activation of matrix metalloproteinases by peroxynitrite-induced protein S-glutathiolation via disulfide S-oxide formation*, *Journal of Biological Chemistry*, 276, 2001, 29596-29602.
42. Viappiani S., Nicolescu A.C., Holt A., Sawicki G., Crawford B.D., León H., van Mulligen T., Schulz R., *Activation and modulation of 72kDa matrix metalloproteinase-2 by peroxynitrite and glutathione*, *Biochemical Pharmacology*, 77, 2009, s. 826-834.
43. Bassiouni W., Ali M., Schulz R., *Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: Implications in disease*, *FEBS Journal*, 288, 2021, s. 7162-7182.
44. Hrabec E., Naduk J., Stręk M., Hrabec Z., *Kolagenazy typu IV (MMP-2 i MMP-9) i ich substraty – białka macierzy zewnątrzkomórkowej, hormony, cytokiny, chemokiny i ich receptory*, *Postępy Biochemii*, 53(1), 2007, s. 37-45
45. Yu Q., Stamenkovic I., *Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis*, *Genes & Development*, 14, 2000, s. 163-176.
46. Wang M., Zhao D., Spinetti G., Zhang J., Jiang L.Q., Pintus G., Monticone R., Lakatta E.G., *Matrix metalloproteinase 2 activation of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) and TGF-beta1-type II receptor signaling within the aged arterial wall*, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26, 2006, s. 1503-1509.
47. Sahoo M., Ceballos-Olvera I., del Barrio L., Re F., *Role of the inflammasome, IL-1 β , and IL-18 in bacterial infections*, *The Scientific World Journal*, 11, 2011, s. 2037-2050.
48. Schönbeck U., Mach F., Libby P., *Generation of biologically active IL-1 beta by matrix metalloproteinases: a novel caspase-1-independent pathway of IL-1 beta processing*, *Journal of Immunology*, 161, 1998, s. 3340-3346.
49. Li X., Jin L., Tan Y., *Different roles of matrix metalloproteinase 2 in osteolysis of skeletal dysplasia and bone metastasis (Review)*, *Molecular medicine reports*, 23(1), 2021, s. 70.

50. Castberg F.C., Kjaergaard S., Mosig R.A., Lobl M., Martignetti C., Martignetti J.A., Myrup C., Zak M., *Multicentric osteolysis with nodulosis and arthropathy (MONA) with cardiac malformation, mimicking polyarticular juvenile idiopathic arthritis: case report and literature review*, European journal of pediatrics, 172(12), 2013, s. 1657-1663.
51. de Vos I.J.H.M., Wong A.S.W., Welting T.J.M., Coull B.J., van Steensel M.A.M., *Multi-centric osteolytic syndromes represent a phenotypic spectrum defined by defective collagen remodeling*, American journal of medical genetics. Part A, 179(8), 2019, s. 1652-1664.
52. Lazarus S., Tseng H., Lawrence F., Woodruff M.A., Duncan E.L., Pettit A.R., *Characterization of Normal Murine Carpal Bone Development Prompts Re-Evaluation of Pathologic Osteolysis as the Cause of Human Carpal-Tarsal Osteolysis Disorders*, The American Journal of Pathology, 187, 2017, s. 1923-1934.
53. Russo M.V., Latour L.L., McGavern D.B., *Distinct myeloid cell subsets promote meningeal remodeling and vascular repair after mild traumatic brain injury*, Nature immunology, 19(5), 2018, s. 442-452.
54. Quintero-Fabián S., Arreola R., Becerril-Villanueva E., Torres-Romero J.C., Arana-Argáez V., Lara-Riegos J., Ramírez-Camacho M.A., Alvarez-Sánchez M.E., *Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer*, Frontiers in oncology, 9, 2019, s. 1370.
55. Svandova E., Vesela B., Lesot H., Sadoine J., Poliard A., Matalova E., *FasL Modulates Expression of Mmp2 in Osteoblasts*, Frontiers in physiology, 9, 2018, s. 1314.
56. Ni X., Xia T., Zhao Y., Zhou W., Wu N., Liu X., Ding Q., Zha X., Sha J., Wang S., *Downregulation of miR-106b induced breast cancer cell invasion and motility in association with overexpression of matrix metalloproteinase 2*, Cancer science, 105(1), 2014, s. 18-25.
57. Tauro M., Lynch, C.C., *Cutting to the Chase: How Matrix Metalloproteinase-2 Activity Controls Breast-Cancer-to-Bone Metastasis*, Cancers, 10(6), 2018, s. 185.
58. Battafarano G., Rossi M., Marampon F., Del Fattore A., *Cellular and Molecular Mediators of Bone Metastatic Lesions*, International journal of molecular sciences, 19(6), 2018, s. 1709.
59. Feng P., Zhang H., Zhang Z., Dai X., Mao T., Fan Y., Xie X., Wen H., Yu P., Hu Y., Yan R., *The interaction of MMP-2/B7-H3 in human osteoporosis*, Clinical immunology (Orlando, Fla.), 162, 2016, s. 118-124.
60. Hong G., Zhou L., Shi X., He W., Wang H., Wei Q., Chen P., Qi L., Tickner J., Lin L., Xu J., *Bajjiasu Abrogates Osteoclast Differentiation via the Suppression of RANKL Signaling Pathways through NF- κ B and NFAT*, International journal of molecular sciences, 18(1), 2017, s. 203.
61. Senoner T., Dichtl W., *Oxidative stress in cardiovascular diseases: Still a therapeutic target?*, Nutrients, 11(9), 2019, s. 2090.
62. Belo V.A., Guimarães D.A., Castro M.M., *Matrix metalloproteinase 2 as a potential mediator of vascular smooth muscle cell migration and chronic vascular remodeling in hypertension*, Journal of Vascular Research, 52(4), 2015, s. 221-231.
63. Kuliczowski W., Banaszkiwicz M., Mysiak A., Makaś G., Bil-Lula I., *Does arterial hypertension affect plasma levels of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with stable coronary artery disease? A preliminary study*, Cardiology Research and Practice, 2019, 2019, 6921315.
64. Silvello D., Narvaes L.B., Albuquerque L.C., Forgiarini L.F., Meurer L., Martinelli N.C., Andrades M.E., Clausell N., dos Santos K.G., Rohde L.E., *Serum levels and polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMPs) in carotid artery atherosclerosis: higher MMP-9 levels are associated with plaque vulnerability*, Biomarkers, 19(1), 2014, s. 49-55.

65. Li T., Li X., Feng Y., Dong G., Wang Y., Yang J., *The role of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic plaque instability*, Mediators of Inflammation, 2020, 2020, 3872367.
66. Sapa-Wojciechowska A., Rak-Pasikowska A., Pormańczuk K., Czapla B., Bil-Lula I., *Extracellular matrix remodeling factors as markers of carotid artery atherosclerosis*, Cardiology Research and Practice, 2020, 2020, 9036157.
67. Martinez-Aguilar E., Gomez-Rodriguez V., Orbe J., Rodriguez J.A., Fernández-Alonso L., Roncal C., Páramo J.A., *Matrix metalloproteinase 10 is associated with disease severity and mortality in patients with peripheral arterial disease*, Journal of Vascular Surgery, 61(2), 2015, s. 428-435.
68. Owolabi U.S., Amraotkar A.R., Coulter A.R., Singam N.S.V., Aladili B.N., Singh A., Trainor P.J., Mitra R., DeFilippis A.P., *Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction*, Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 49(2), 2020, s. 235-244.
69. Peeters S.A., Engelen L., Buijs J., Jorsal A., Parving H.-H., Tarnow L., Rossing P., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.A., *Plasma matrix metalloproteinases are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes: a 12-year follow-up study*, Cardiovascular Diabetology, 16, 2017, s. 55.
70. Kuliczowski W., Radomski M., Gąsior M., Urbaniak J., Kaczmarski J., Mysiak A., Negrusz-Kawecka M., Bil-Lula I., *MMP-2, MMP-9, and TIMP-4 and response to Aspirin in diabetic and nondiabetic patients with stable coronary artery disease: a pilot study*, BioMed Research International, 2017, 2017, 9352015.
71. Lindsey M.L., Iyer R.P., Jung M., DeLeon-Pennell K.Y., Ma Y., *Matrix metalloproteinases as input and output signals for post-myocardial infarction remodeling*, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 91, 2016, s. 134-140.
72. DeLeon-Pennell K.Y., Meschiari C.A., Jung M., Lindsey M.L., *Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure*, Progress in Molecular Biology and Translational Science, 147, 2017, s. 75-100.
73. Wang X., Khalil R.A., *Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease*, Advances in Pharmacology, 81, 2018, s. 241-330.
74. Lottus J.M., Naylor A.R., Bell P.R.F., *Matrix metalloproteinases and atherosclerotic plaque instability*, British Journal of Surgery, 89, 2002, s. 680-694.
75. Luttun A., Lutgens E., Manderveld A., Maris K., Collen D., Carmeliet P., Moons L., *Loss of matrix metalloproteinase-9 or matrix metalloproteinase-12 protects apolipoprotein E-deficient mice against atherosclerotic media destruction but differentially affects plaque growth*, Circulation, 109, 2004, s. 1408-1414.
76. Karowicz-Bilińska A., Kowalska-Koprek U., Estemberg D., Sikora-Szubert A., *Ocena stężenia tkankowych inhibitorów metaloproteinaz TIMP-2 i TIMP-4 w III trymestrze ciąży*, Ginekologia Polska, 10, 2015, s. 737-741.
77. Matrix Metalloproteinases: Its Implications in Cardiovascular Disorders
<https://pharmaxchange.info/2011/11/matrix-metalloproteinases-its-implications-in-cardiovascular-disorders/?fbclid=IwAR3vxFj817tjMd4OKugVHYPiOloLXrWaQp nVjnLqnL98q-KafE4i6ky8a8Q> [data dostępu: 03.01.2023].

Rola metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej w stanach fizjologicznych i wybranych stanach patologicznych

Streszczenie

Niniejsza praca przedstawia przegląd literaturowy w tematyce ról pełnionych przez metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej w procesach fizjologicznych i patologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem przedstawiciela klasy żelatynaz – metaloproteinazy 2. Zebrano informacje dotyczące zarówno ogólnej struktury, budowy, funkcji, jak i specyficznego opisu mechanizmów kierujących działaniem tych enzymów. Stanowi to szerokie spojrzenie na tematykę metaloproteinaz i może posłużyć jako wstęp do badań doświadczalnych, podsumowując dotychczasową wiedzę i wskazując na braki, które można uzupełnić.

Słowa kluczowe: metaloproteinazy, kolagenazy, choroby ludzkie, inhibitory metaloproteinaz

The role of matrix metalloproteinases in physiological and selected pathological conditions

Abstract

This paper presents a literature review on the roles played by matrix metalloproteinases in physiological and pathological processes, with particular emphasis on the representative of the gelatinase class – metalloproteinase 2. Information has been collected on both the general structure, formation and function as well as a specific description of the mechanisms controlling the action of these enzymes. This is a broad view on the subject of metalloproteinases and can be used as an introduction to experimental research, summarizing the existing knowledge and pointing to gaps that can be filled.

Keywords: metalloproteinases, collagenases, human diseases, metalloproteinase inhibitors

Wpływ palenia papierosów na stężenie metaloproteinazy 2 i 9 w surowicy

1. Wprowadzenie

Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMP) stanowią grupę zależnych od cynku endoproteaz – enzymów, których rolą jest przebudowa i degradacja białkowych składników wchodzących w skład macierzy pozakomórkowej [1]. Do rodziny tych enzymów należą również dwaj przedstawiciele żelatynaz, metaloproteinaza 2 (żelatynaza A, MMP-2) oraz metaloproteinaza 9 (żelatynaza B, MMP-9), wyróżniające się spośród innych MMP obecnością domeny katalitycznej przystosowanej do hydrolizy żelatyny. Składa się ona z trzech powtórzonych fibronektyn typu II umożliwiających wiązanie i proteolizę kolagenu oraz elastyny [2-4]. Ta właściwość sprawia, iż poza fizjologicznymi mechanizmami, przy nadmiernej ekspresji, mogą być one także zaangażowane w liczne procesy patologiczne. Do schorzeń wywołanych przez wzrost stężenia MMP-2 i MMP-9 należą m.in. idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc, rozszerzenie oskrzeli, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby układu krążenia oraz angiogenezę i przerzutowanie takich nowotworów, jak czerniak, rak piersi, jajnika, prostaty, płuc czy jelita grubego [5-13]. Zróznicowanie ścieżek oddziaływania metaloproteinaz na nasz organizm sprawia, iż istotne jest znalezienie czynników mogących wpłynąć na rozregulowanie ich wydzielania oraz określenie mechanizmów, na drodze których zmiany te zachodzą.

Jedną z potencjalnych przyczyn podejrzewanych o takie działanie są składniki dymu papierosowego inhalowanego poprzez palenie wyrobów tytoniowych – tak zwane palenie czynne lub ekspozycja na te składniki dymu uwolnione do przestrzeni – tzw. palenie bierne. Negatywne skutki obu rodzajów palenia są znane, jednak rządzące nimi mechanizmy wciąż stanowią przedmiot badań. Proponowanymi wyjaśnieniami wpływu dymu papierosowego na wzrost aktywności MMP-2 i MMP-9 są szlaki odpowiedzi immunologicznej. Wyindukowany stan zapalny pobudzać będzie makrofagi i limfocyty do wydzielania cytokin, interleukin i czynnika martwicy nowotworu, zwiększając tym samym ekspresję metaloproteinaz. Dodatkowo, uwolnione w trakcie palenia reaktywne formy tlenu, powodują zahamowanie wydzielania inhibitorów proteaz (TIMP, α 1-AT), pośrednio wzmagając jeszcze wzrost stężenia MMP [14-18]. Alternatywnym mechanizmem, który nie zakłada wystąpienia stanu zapalnego, jest aktywacja MMP-2 poprzez fibroblasty na drodze modulacji czynników transkrypcyjnych [19-21]. Innymi

¹ beata.gajewska@student.umed.wroc.pl, Studenckie Koło Naukowe Specjalistycznych Analiz Biologicznych, Katedra Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu.

² katarzyna.wadowska@student.umw.edu.pl, Katedra Analityki Medycznej, Zakład Chemii Klinicznej i Hematologii Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, <https://www.umw.edu.pl/pl/jednostki/katedra-analityki-medycznej>.

³ mariola.sliwinska-mosson@umw.edu.pl, Katedra Analityki Medycznej, Zakład Chemii Klinicznej i Hematologii Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, <https://www.umw.edu.pl/pl/jednostki/katedra-analityki-medycznej>.

wyjaśnieniami wpływu papierosów na MMP, niezwiązanymi z ich poziomami w surowicy, zgłaszanymi w dotychczasowych publikacjach, były: uruchomienie kaskady molekularnej osi EGFR/AKT/ERK/ β -katenina oraz S-nitrozylacja metaloproteinaz skutkująca uruchomieniem ścieżki proteolizy i w konsekwencji śmiercią komórek. Jednak oba te doniesienia wymagają szerszego poznania i dalszych badań [22-24].

2. Cel pracy

Celem opisywanego badania było określenie stężeń metaloproteinazy 2 oraz 9 u pacjentów podzielonych ze względu na status palenia papierosów (palący i niepalący) i określenie zależności pomiędzy otrzymanymi wynikami w obu tych grupach. Badanie to zrealizowano w ramach pracy mającej na celu określenie środowiskowych czynników mogących mieć wpływ na zmiany poziomów omawianych enzymów w organizmie. Stanowi ono również odtworzenie metodyki i porównanie w stosunku do wyników innych autorów.

3. Materiały i metody

Badanie zostało przeprowadzone na materiale pobranym od populacji 200 osób, podzielonych na grupę palących – 102 osoby oraz niepalących – 92 osoby, zróżnicowanych pod względem płci. Obie grupy były natomiast zbliżone do siebie pod względem takich parametrów, jak wiek i BMI. Ponadto, w grupie palących osób określono średni okres palenia papierosów wyrażony w latach. Dane te zostały zebrane w tabeli 1. Materiałem biologicznym użytym do badań była krew pełna, z której na drodze odwirowania uzyskano surowicę wykorzystaną w dalszych etapach. Wszystkie pobrane od osób próbki wraz z wywiadem medycznym pozyskano z BioBanku Sieci Badawczej Łukasiewicz – PORT Polskie Centrum Rozwoju Technologii we Wrocławiu.

Stężenia obu metaloproteinaz zostały oznaczone w surowicy za pomocą testów immunoenzymatycznych firmy R & D Systems:

- MMP-2: Total MMP-2 Quantikine ELISA Kit/Catalog Number: MMP200;
- MMP-9: Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit/Catalog Number: DMP900.

Materiał został wstępnie przygotowany zgodnie z zaleceniami producenta. Odczytu absorbancji dokonano na czytniku płytek THE SPARK® MULTIMODE MICROPLATE READER (Tecan Group Ltd.) przy długości fali 450 nm z korekcją długości fali 540 nm.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu pakietu oprogramowania Statistica. Wstępnie zbadano normalność rozkładu wartości otrzymanych w obu grupach dla MMP-2 i MMP-9 za pomocą testu Shapiro-Wilka, który wykazał, że wyniki nie podlegają rozkładowi normalnemu. Do dalszej analizy zastosowano więc nieparametryczny test Manna-Whitneya. Zależność statystyczną pomiędzy zmiennymi sprawdzono natomiast poprzez korelację rang Spearmana.

Tabela 1. Charakterystyka parametrów osób, od których pobrano materiał do badań, podzielonych ze względu na status palenia papierosów na niepalących i palących

Grupa niepaląca			Grupa paląca			
Płeć (mężczyźni : kobiety)	Wiek (lata), średnia ±SD	BMI (kg/m ²), średnia ±SD	Płeć (mężczyźni : kobiety)	Wiek (lata), średnia ±SD	BMI (kg/m ²), średnia ±SD	Okres palenia (lata), średnia ±SD
47 : 51	44,33 ±15,02	26,98 ±5,12	46 : 56	45,67 ± 15,51	27,54 ±4,75	19,17 ±12,38

Źródło: opracowanie własne.

4. Wyniki

Na podstawie otrzymanych wyników stężeń metaloproteiny 2 wskazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupą palących a niepalących osób ($p = 0,039032$). Nie wykazano jednak istotności statystycznej w przypadku metaloproteiny 9 pomiędzy tymi grupami ($p = 0,1236$) (rys. 1). Stwierdzono korelację pomiędzy stężeniem MMP-2 a czasem trwania okresu palenia w populacji ogólnej bez podziału na grupy ($p = 0,0060$), jednak nie została ona odtworzona w grupie obejmującej wyłącznie palaczy (palący obecnie, $p = 0,9795$). W przypadku MMP-9 stężenia tego enzymu były istotnie wyższe w grupie osób z historią palenia w wywiadzie w porównaniu do grupy, która nigdy nie paliła ($p = 0,038039$). Podobnej korelacji nie stwierdzono w przypadku MMP-2 ($p = 0,105503$) (rys. 2). Szczegółowa charakterystyka wyników w badanych grupach została przedstawiona w tabeli 2 i 3.

Tabela 2. Charakterystyka wyników stężenia metaloproteinaz w grupach osób niepalących i palących

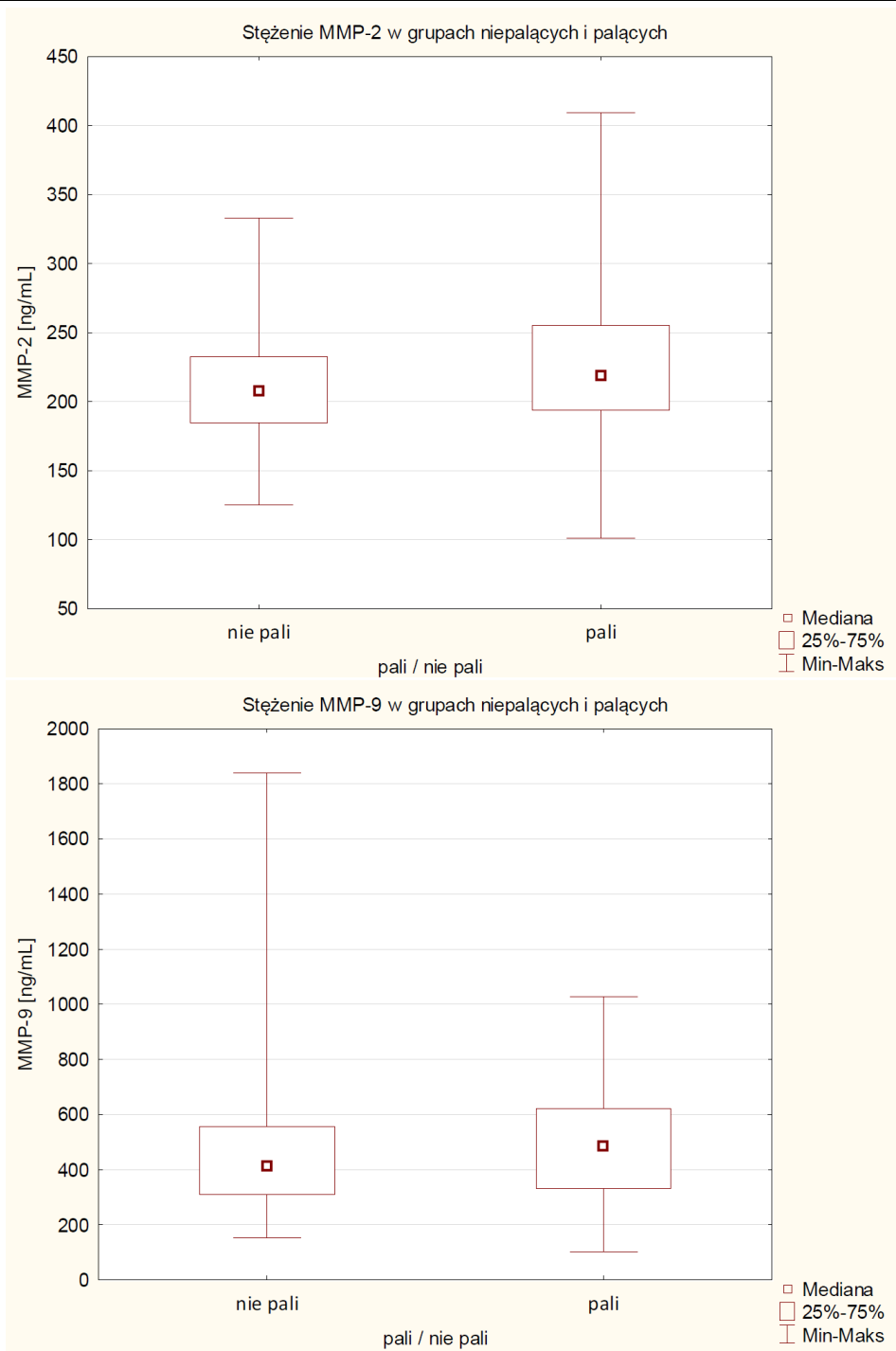
	Grupa niepaląca				Grupa paląca			
	Średnia ±SD	Mediana	Minimum	Maksimum	Średnia ±SD	Mediana	Minimum	Maksimum
MMP-2 [ng/mL]	209,81 ±38,00	207,33	125,03	332,97	227,62 ±57,41	218,96	101,00	409,23
MMP-9 [ng/mL]	456,85 ±227,12	412,73	152,14	1839,44	491,28 ±209,96	484,09	101,00	1027,79

Źródło: opracowanie własne.

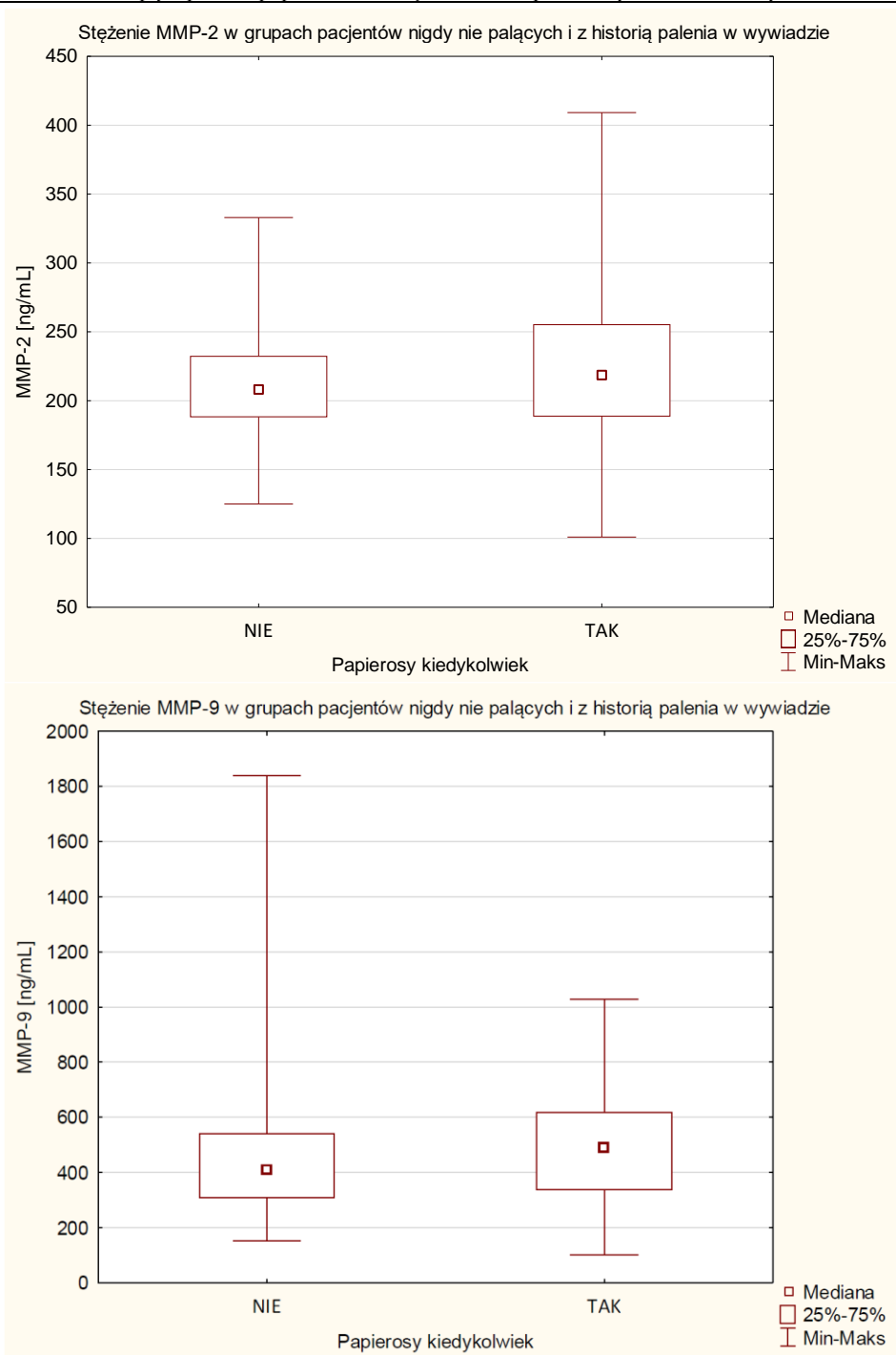
Tabela 3. Charakterystyka wyników stężenia metaloproteinaz w grupach osób nigdy niepalących i z historią palenia w wywiadzie medycznym

	Grupa niepaląca				Grupa paląca			
	Średnia ±SD	Mediana	Minimum	Maksimum	Średnia ±SD	Mediana	Minimum	Maksimum
MMP-2 [ng/mL]	210,46 ±36,66	207,99	125,03	332,97	227,32 ±58,73	218,19	101,00	409,23
MMP-9 [ng/mL]	453,94 ±231,93	407,17	152,14	1839,44	494,89 ±203,65	489,30	101,00	1027,79

Źródło: opracowanie własne.



Rysunek 1. Różnice w stężeniach [ng/mL] metaloproteinazy 2 i 9 w surowicy pomiędzy grupami osób niepalących i palących. Źródło: opracowanie własne przy wykorzystaniu pakietu oprogramowania Statistica



Rysunek 2. Różnice w stężeniach [ng/mL] metaloproteiny 2 i 9 w surowicy pomiędzy grupami osób nigdy niepalących i z historią palenia w wywiadzie medycznym. Źródło: opracowanie własne przy wykorzystaniu pakietu oprogramowania Statistica

5. Dyskusja

Wyniki, dotychczas opublikowane w literaturze naukowej, pochodzące z badań tą samą metodą i na takim samym materiale biologicznym co zastosowany w niniejszej pracy, wskazują na związek palenia papierosów z podwyższonymi stężeniami metaloproteiny 9 w surowicy. Były związane z równoczesnym wystąpieniem takich schorzeń, jak: przewlekłe zapalenie przyzębia, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niedrożność dróg oddechowych czy z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [25-31].

W przypadku metaloproteiny 2 oznaczonej w materiale pochodzącym od człowieka ukazało się jedno badanie, w którym autorzy stwierdzili wzrost stężenia tej żelatyny w surowicy w odpowiedzi na palenie papierosów tradycyjnych [31]. Doniesienie to potwierdza wcześniejsze badania na modelach zwierzęcych, gdzie również stwierdzano wzmożoną ekspresję MMP-2 po ekspozycji gryzoni na dym papierosowy [32-34] oraz po iniekcji jego ekstraktu [35] w tym w dwóch przypadkach obserwacji tej dokonano równoległe ze stwierdzeniem podwyższeniem poziomu MMP-9 [34, 35].

Wyniki otrzymane w przedstawionym badaniu nie powielają tych z opublikowanej dotychczas literatury, które mówią o podwyższeniu stężenia metaloproteiny 9 u pacjentów palących, nie stwierdzono bowiem różnic istotnych statystycznie pomiędzy tą grupą a grupą osób niepalących. W przypadku drugiego enzymu – metaloproteiny 2 otrzymano wynik, zgodny z dostępnymi publikacjami, mówiący o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami.

Interesującą obserwacją jest również fakt wystąpienia istotnej statystycznej różnicy w przypadku MMP-2 u pacjentów z historią palenia w wywiadzie w porównaniu do osób, które nigdy nie paliły czynnie. Brak jest danych w literaturze naukowej na temat długofalowych skutków palenia papierosów w postaci zmian w ekspresji MMP, które utrzymywałyby się już po zaprzestaniu stosowania tej używki. Istotne w tym przypadku byłoby również porównanie czasu, jaki minął od rzucenia palenia oraz okresu, przez jaki papierosy były użytkowane. Nie można więc wyników tych traktować jako jednoznacznych, stanowią one natomiast wstęp do dalszych badań.

6. Wnioski

Średnie stężenie MMP-2 w surowicy pacjentów palących papierosy było wyższe i wykazało istotną statystycznie różnicę w porównaniu do pacjentów z grupy niepalących ($p = 0,039032$), co może wskazywać na wpływ palenia na wzmożoną ekspresję tej żelatyny. W przypadku MMP-9 nie wykazano różnic pomiędzy grupami.

Istotnym aspektem, który należy wziąć pod uwagę podczas interpretacji uzyskanych wyników, jest możliwość interferencji zanieczyszczeń środowiskowych o podobnych patomechanizmach co dym papierosowy. Stanowi to utrudnienie przy badaniu wpływu izolowanych czynników na ekspresję metaloproteinaz. Przy ocenie wpływu palenia na opisywane enzymy należy również wziąć pod uwagę różnice w ich dystrybucji oraz nierównomierne oddziaływanie dymu z palenia na tkanki. Wśród innych materiałów biologicznych mogących stanowić podstawę przy oznaczaniu MMP można wymienić ślinę czy płyn uzyskany z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. Pozostałymi aspektami mogącymi mieć kluczowe znaczenie w analizie wyników jest równoległe badanie poziomów tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (TIMP) w celu uzyskania pełniejszego profilu biochemicznego oraz uwzględnienie polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w zmienności ekspresji metaloproteinaz u badanych osób.

Podziękowania

Próbki dostarczyła Grupa Badawcza Biobanku, Sieć Badawcza Łukasiewicz – PORT Polskie Centrum Rozwoju Technologii we Wrocławiu.

Literatura

1. Chang C., Werb Z., *The Many Faces of Metalloproteases: Cell Growth, Invasion, Angiogenesis and Metastasis*, Trends in Cell Biology, 11, 2001, s. 37-43.
2. Shipley J.M., Doyle G.A.R., Fliszar C.J., Ye Q.Z., Johnson L.L., Shapiro S.D., Welgus H.G., Senior R.M., *The Structural Basis for the Elastolytic Activity of the 92-KDa and 72-KDa Gelatinases: Role of the Fibronectin Type II-like Repeats*, Journal of Biological Chemistry, 271, 1996, s. 4335-4341.
3. O'Farrell T.J., Pourmotabbed T., *The Fibronectin-like Domain Is Required for the Type V and XI Collagenolytic Activity of Gelatinase B*, Archives of Biochemistry and Biophysics, 354, 1998, s. 24-30.
4. Steffensen B., Wallon U.M., Overall C.M., *Extracellular Matrix Binding Properties of Recombinant Fibronectin Type II-like Modules of Human 72-KDa Gelatinase/Type IV Collagenase: High Affinity Binding to Native Type I Collagen but Not Native Type IV Collagen*, Journal of Biological Chemistry, 270, 1995, s. 11555-11566.
5. Mittal R., Patel A.P., Debs L.H., Nguyen D., Patel K., Grati M., Mittal J., Yan D., Chapagain P., Liu X.Z., *Intricate Functions of Matrix Metalloproteinases in Physiological and Pathological Conditions*, Journal of Cellular Physiology, 231, 2016, s. 2599-2621.
6. Koyama H., Iwata H., Kuwabara Y., Iwase H., Kobayashi S., Fujii Y.Y., *Gelatinolytic Activity of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Oesophageal Carcinoma; A Study Using in Situ Zymography*, European Journal of Cancer, 36, 2000, s. 2164-2170.
7. Björklund M., Koivunen E., *Gelatinase-Mediated Migration and Invasion of Cancer Cells*, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer, 1755, 2005, s. 37-69.
8. Fernandez-Garcia B., Eiró N., Marín L., González-Reyes S., González L.O., Lamelas M.L., Vizoso F.J., *Expression and Prognostic Significance of Fibronectin and Matrix Metalloproteases in Breast Cancer Metastasis*, Histopathology, 64, 2014, s. 512-522.
9. Li H., Huang J., Yang B., Xiang T., Yin X., Peng W., Cheng W., Wan J., Luo F., Li H., et al., *Mangiferin Exerts Antitumor Activity in Breast Cancer Cells by Regulating Matrix Metalloproteinases, Epithelial to Mesenchymal Transition, and β -Catenin Signaling Pathway*, Toxicology and applied pharmacology, 272, 2013, s. 180-190.
10. Liabakk N.B., Talbot I., Smith R.A., Wilkinson K., Balkwill F., *Matrix Metalloprotease 2 (MMP-2) and Matrix Metalloprotease 9 (MMP-9) Type IV Collagenases in Colorectal Cancer*, Cancer research, 56, 1996, s. 190-196.
11. Bekes E.M., Schweighofer B., Kupriyanova T.A., Zajac E., Ardi V.C., Quigley J.P., Deryugina E.I., *Tumor-Recruited Neutrophils and Neutrophil TIMP-Free MMP-9 Regulate Coordinately the Levels of Tumor Angiogenesis and Efficiency of Malignant Cell Intravasation*, The American journal of pathology, 179, 2011, s. 1455-1470.
12. Iochmann S., Bléchet C., Chabot V., Saulnier A., Amini A., Gaud G., Gruel Y., Reverdiau P., *Transient RNA Silencing of Tissue Factor Pathway Inhibitor-2 Modulates Lung Cancer Cell Invasion*, Clinical & experimental metastasis, 26, 2009, s. 457-467.
13. Safranek J., Pesta M., Holubec L., Kulda V., Dreslerova J., Vrzalova J., Topolcan O., Pesek M., Finek J., Treska V., *Expression of MMP-7, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA in Lung Tissue of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Benign Pulmonary Disease*, Anticancer research, 29, 2009, s. 2513-2517.
14. Lugg S.T., Scott A., Parekh D., et al., *Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease*, Thorax, 77, 2022, s. 94-101.

15. Davis L.C., Sapey E., Thickett D.R., Scott A., *Predicting the pulmonary effects of long-term e-cigarette use: are the clouds clearing?*, *European Respiratory Review* Mar, 31 (163), 2022, 210121.
16. Barnes P., *Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *Pharmacological reviews*, 56, 2005, s. 515-48.
17. Polosa R., Thomson N.C., *Smoking and asthma: dangerous liaisons*, *European Respiratory Journal* Mar, 41 (3), 2013, s. 716-726.
18. Wright J.L., Tai H., Wang R., Wang X., Churg A., *Cigarette smoke upregulates pulmonary vascular matrix metalloproteinases via TNF-alpha signaling*, *American journal of physiology, Lung cellular and molecular physiology*, 292(1), 2007, s. 125-133.
19. Ning W., Dong Y., Sun J., Li C., Matthay M.A., Feghali-Bostwick C.A., Choi A.M., *Cigarette smoke stimulates matrix metalloproteinase-2 activity via EGR-1 in human lung fibroblasts*, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 36(4), 2007, s. 480-490.
20. Perlstein T.S., Lee R.T., *Smoking, Metalloproteinases, and Vascular Disease, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26, 2006, s. 250-256.
21. Chen Q., Jin M., Yang F., Zhu J., Xiao Q., Zhang L., *Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling*, *Mediators of inflammation*, 2013, 928315.
22. Agrawal H., Yadav U.C.S., *MMP-2 and MMP-9 mediate cigarette smoke extract-induced epithelial-mesenchymal transition in airway epithelial cells via EGFR/Akt/GSK3 β / β -catenin pathway: Amelioration by fisetin*, *Chemico-biological interactions*, 314, 2019, 108846.
23. Gu Z., Kaul M., Yan B., Kridel S.J., Cui J., Strongin A., Smith J.W., Liddington R.C., Lipton S.A., *S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: signaling pathway to neuronal cell death*, *Science (New York, N.Y.)*, 297(5584), 2002, s. 1186-1190.
24. Ruta A., Mark B., Edward B., Jawaharlal P., Jianliang Z., *Nuclear localization of active matrix metalloproteinase-2 in cigarette smoke-exposed apoptotic endothelial cells*, *Experimental Lung Research*, 35(1), 2009, s. 59-75.
25. Khan N.A., Lawyer G., McDonough S., et al., *Systemic biomarkers of inflammation, oxidative stress and tissue injury and repair among waterpipe, cigarette and dual tobacco smokers*, *Tobacco Control*, 29, 2020, s. 102-109.
26. Nakamura T., Ebihara I., Shimada N., Koide H., *Effect of cigarette smoking on plasma metalloproteinase-9 concentration*, *Clinica Chimica Acta*, 276(2), 1998, s. 173-177.
27. Özcaka Ö., Bicakci N., Pussinen P., Sorsa T., Köse T., Buduneli N., *Smoking and matrix metalloproteinases, neutrophil elastase and myeloperoxidase in chronic periodontitis*, *Oral Diseases*, 17, 2011, s. 68-76.
28. Ilumets H., Ryttilä P., Demedts I., Brusselle G.G., Sovijärvi A., Myllärniemi M., Sorsa T., Kinnula V.L., *Matrix metalloproteinases -8, -9 and -12 in smokers and patients with stage 0 COPD*, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2(3), 2007, s. 369-79.
29. Nath D., Shivasekar M., Vinodhini V.M., *Smoking Induces the Circulating Levels of Matrix Metalloproteinase-9 and Its Association with Cardiovascular Risk in Young Smokers*, *Medeniyet medical journal*, 37(4), 2022, s. 306-312.
30. Ilumets H., Mazur W., Toljamo T., et al., *Ageing and smoking contribute to plasma surfactant proteins and protease imbalance with correlations to airway obstruction*, *BMC Pulmonary Medicine*, 11, 2011, s. 19.
31. Sgambato J.A., Jones B.A., Caraway J.W., Prasad G.L., *Inflammatory profile analysis reveals differences in cytokine expression between smokers, moist snuff users, and dual users compared to non-tobacco consumers*, *Cytokine*, 107, 2018, s. 43-51.

32. Morimoto Y., Tsuda T., Nakamura H., Hori H., Yamato H., Nagata N., Higashi T., Kido M., Tanaka I., *Expression of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, and extracellular matrix mRNA following exposure to mineral fibers and cigarette smoke in vivo*, *Environ Health Perspect*, 105, 1997, s. 1247-1251.
33. César Neto J.B., de Souza A.P., Barbieri D., Moreno H. Jr, Sallum E.A., Nociti F.H. Jr, *Matrix metalloproteinase-2 may be involved with increased bone loss associated with experimental periodontitis and smoking: a study in rats*, *Journal of periodontology*, 75(7), 2004, s. 995-1000.
34. Seagrave J., Barr E.B., March T.H., Nikula K.J., *effects of cigarette smoke exposure and cessation on inflammatory cells and matrix metalloproteinase activity in mice*, *Experimental Lung Research*, 30(1), 2004, s. 1-15.
35. Machida T., Kubota M., Saeki N., Takiguchi M., Yamaura A., Hiwasa T., *Increase in metalloproteinase activity in the plasma of smoke-extract-injected rats*, *International Journal of Molecular Medicine*, 14, 2004, s. 659-662.

Wpływ palenia papierosów na stężenie metaloproteiny 2 i 9 w surowicy

Streszczenie

Metaloproteiny macierzy pozakomórkowej mają istotny udział w przebiegu wielu chorób oraz wpływają na stopień ich zaawansowania. Ze względu na powszechność występowania tych schorzeń istotne jest określenie wpływu czynników zewnętrznych na zwiększanie ekspresji omawianych enzymów. Celem opisywanej pracy było więc zbadanie stężeń metaloproteiny 2 i 9 u pacjentów podzielonych na dwie grupy ze względu na status palenia papierosów i określenie zależności pomiędzy nimi. Badanie zostało przeprowadzone na populacji 200 pacjentów podzielonych na grupę palących – 102 osoby oraz niepalących – 92 osoby. Stężenia obu metaloproteinaz zostały oznaczone w surowicy za pomocą testu ELISA. Wartości stężenia metaloproteiny 2 były istotnie wyższe w grupie palących w porównaniu do grupy niepalącej. W przypadku metaloproteiny 9 nie wykazano znaczących różnic pomiędzy grupami palących i niepalących, natomiast jej stężenia były istotnie wyższe w grupie osób z historią palenia w wywiadzie w porównaniu do grupy, która nigdy nie paliła. Wyższe stężenia metaloproteiny 2 w grupie pacjentów palących mogą wskazywać na wzrost ekspresji tego enzymu wywołany dymem papierosowym, jednak do stwierdzenia zależności konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań na większej populacji w celu potwierdzenia uzyskanych rezultatów. Potrzeba jest również dokładniejszej analizy związku pomiędzy metaloproteinazą 9 a przewlekłymi zmianami wywołanymi paleniem w przeszłości w celu sprawdzenia tej zależności.

Słowa kluczowe: metaloproteiny, palenie papierosów

Effect of cigarette smoking on serum metalloproteinase 2 and 9 levels

Abstract

Matrix metalloproteinases play a significant role in the course of many diseases and affect their severity. Due to the common occurrence of these diseases, it is important to determine the influence of external factors on increasing the expression of the enzymes in question. The aim of this study was therefore to examine the concentrations of metalloproteinases 2 and 9 in patients divided into two groups according to smoking status and to determine the relationship between them. The study was conducted on a population of 200 patients divided into a group of smokers – 102 people and non-smokers – 92 people. The levels of both metalloproteinases were determined in serum by ELISA. Metalloproteinase 2 levels were significantly higher in the smoking group than in the non-smoker group. In the case of metalloproteinase 9, there were no significant differences between smokers and non-smokers, while its concentrations were significantly higher in the group of people with a history of smoking compared to the group that never smoked. Higher concentrations of metalloproteinase 2 in the group of smoking patients may indicate an increase in the expression of this enzyme induced by cigarette smoke, however, to confirm the relationship, further studies on a larger population are needed to confirm the obtained results. Further analysis of the relationship between metalloproteinase 9 and chronic smoking-induced changes in the past is also needed to test this relationship.

Keywords: metalloproteinases, cigarettes smoking

Indukcja ferroptozy w kokulturach keratynocytów z komórkami czerniaka pod wpływem erastyny

1. Wprowadzenie

Skóra to największy narząd człowieka, który pokrywa całe ciało. Zbudowana jest z kilku warstw, to jest naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej. Pełni ona wiele istotnych funkcji, takich jak ochrona organizmu przed patogenami, promieniowaniem świetlnym, czynnikami mechanicznymi, uczestniczy w regulacji temperatury ciała, przemianie materii oraz odbieranie bodźców ze środowiska zewnętrznego [1].

Czerniak złośliwy jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych, produkujących barwnik zwany melaniną. Czerniak zazwyczaj rozwija się w skórze, ale może również powstawać w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, odbytu lub błony naczyniowej oka [2, 3]. Czerniak złośliwy jest najbardziej agresywnym i opornym na leczenie rodzajem nowotworu skóry u ludzi, jego rozwój można podzielić na kilka etapów: inicjacja, promocja, postęp i przerzutowanie [4, 5]. Progresja czerniaka nie zależy tylko od wewnątrzkomórkowych czynników, ale także od interakcji pomiędzy komórkami nowotworowymi a mikrośrodowiskiem guza (TME, ang. *Tumor microenvironment*). Mikrośrodowisko guza tworzą takie elementy, jak komórki, cząsteczki sygnałowe oraz macierz pozakomórkowa. Keratynocyty, które są jednym z głównych elementów mikrośrodowiska guza, wpływają na proliferację, migrację i inwazję komórek czerniaka poprzez wydzielanie cytokin, czynników wzrostowych i enzymów proteolitycznych [6]. Ponadto oddziaływania pomiędzy keratynocytami a komórkami czerniaka mogą dodatkowo powodować aktywację szlaków sygnałowych, które stymulują proliferację i inwazję komórek nowotworowych. Efektem wpływu czerniaka na mikrośrodowisko może być również zahamowanie odpowiedzi immunologicznej na rozwijający się nowotwór [7, 8].

Wzrost liczby zachorowań na czerniaka skóry w ostatnich dziesięcioleciach jest wynikiem postępującego zmniejszania warstwy ozonowej, co zwiększa ekspozycję na promieniowanie UV. Według danych WHO odsetek zachorowań na czerniaka w Europie i Ameryce Północnej rośnie o około 3-7% rocznie. W Polsce również obserwuje się

¹ lc300844@student.polsl.pl, Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów, Politechnika Śląska, ul. Krzywoustego 8, 44-100 Gliwice.

² lo300681@student.polsl.pl, Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów, Politechnika Śląska, ul. Krzywoustego 8, 44-100 Gliwice.

³ jp300858@student.polsl.pl, Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów, Politechnika Śląska, ul. Krzywoustego 8, 44-100 Gliwice.

⁴ magdweg095@student.polsl.pl, Studenckie Koło Naukowe Biotechnologów, Politechnika Śląska, ul. Krzywoustego 8, 44-100 Gliwice.

⁵ malgorzata.adamiec@polsl.pl, Katedra Inżynierii i Biologii Systemów, Instytut Automatyki, Politechnika Śląska, ul. Akademicka 16, 44-100 Gliwice.

⁶ magdalena.skonieczna@polsl.pl, Katedra Inżynierii i Biologii Systemów, Instytut Automatyki, Politechnika Śląska, ul. Akademicka 16, 44-100 Gliwice.

wzrost liczby zachorowań, wynoszący około 10-15 przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. Jednak dzięki kampaniom edukacyjnym i zwiększonej świadomości społeczeństwa na temat czynników ryzyka i sposobów ochrony przed nimi, liczba zachorowań na czerniaka w niektórych krajach zaczyna się stabilizować lub nawet zmniejszać [9, 10].

Leczenie czerniaka jest zindywidualizowane i zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Metody terapeutyczne obejmują chirurgiczne usunięcie, chemioterapię, radioterapię, immunoterapię oraz terapie celowane z wykorzystaniem inhibitorów BRAF i MEK. Immunoterapia, która stymuluje układ odpornościowy pacjenta do zwalczania komórek nowotworowych, jest coraz bardziej powszechnie stosowana i skuteczna w leczeniu czerniaka, zwłaszcza terapia działająca na receptor PD-1, która zwiększa aktywność układu odpornościowego. Leki celowane, takie jak inhibitory BRAF i MEK, są skuteczne u pacjentów z mutacjami w genie *BRAF* i blokują sygnały prowadzące do wzrostu i podziału komórek nowotworowych [11-13].

Dodatkowo ekspozycja na czynniki zewnętrzne, w tym promieniowanie UV, komórki skóry są narażone na zarówno wewnątrzkomórkowe, jak i zewnątrzkomórkowe zaburzenia, co może prowadzić do aktywacji jednej z wielu kaskad transdukcji sygnałów śmierci [14, 15]. Regulowana śmierć komórki (RCD, ang. *regulated cell death*) odgrywa ważną rolę w homeostazie organizmu lub przywróceniu równowagi biologicznej po wystawieniu organizmu na działanie bodźców wywołujących stres. Brak kontroli regulacji mieszanych rodzajów śmierci komórek może przyczyniać się do powstawania chorób, takich jak nowotwory, choroby neurodegeneracyjne czy autoimmunologiczne [16, 17]. Regulowana śmierć komórki może przybierać różne formy, m.in. apoptozy, piroptozy, nekroptozy, ferroptozy czy autofagii [18, 19]. Wrażliwość na dany rodzaj śmierci zależy zarówno od rodzaju komórek (prawidłowe, nowotworowe), jak również od pochodzenia (skóra, jelito czy nerwowe).

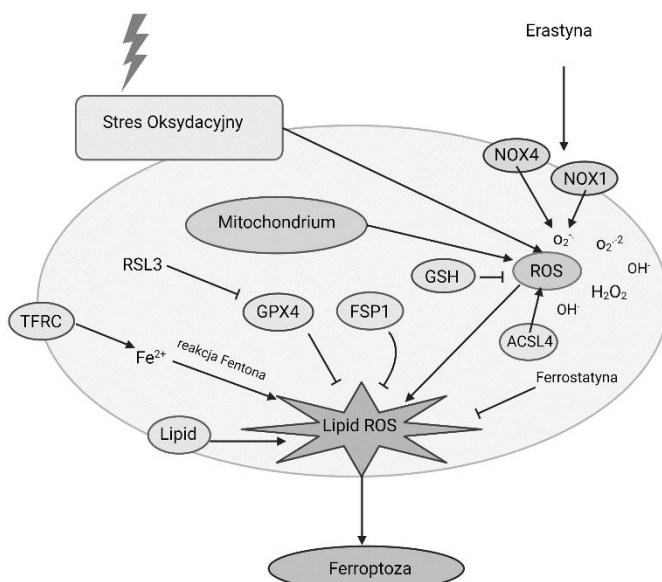
Ferroptozę należy do nieapoptycznych, programowanych śmierci komórkowych, jednak różni się ona genetycznie i biochemicznie od innych form RCD [20, 21]. Charakterystycznymi cechami ferroptozy jest zależność od żelaza i wynikające z niedostatecznej aktywności enzymu peroksydazy glutationowej 4 (GPX4), występowanie zwiększonej peroksydacji lipidów, co w ostateczności prowadzi do śmierci komórki. Do induktorów ferroptozy zaliczamy induktory klasy I (np. erastynę), które należą do inhibitorów transportujących cystynę przez układ xc-, co w konsekwencji prowadzi do wykorzystania glutationu (GSH) i śmierci komórki oraz induktory klasy II (np. RSL-3), czyli inhibitory kowalencyjne, które w sposób pośredni lub bezpośredni hamują aktywność peroksydazy glutationowej 4 [22-24]. Ze względu na wykorzystywanie glutationu przez GPX4 jako współsubstratu do redukcji wodoronadtlenkowych lipidów, obie klasy induktorów doprowadzają do utraty aktywności GPX4, a w następnej kolejności do podwyższenia poziomu reaktywnych form tlenu lipidów (RFT), co w konsekwencji powoduje śmierć komórki [23, 25, 26].

Enzym ACSL4 (ang. *acyl-CoA synthetase long-chain family member 4*) bierze udział w metabolizmie kwasów tłuszczowych i odgrywa główną rolę w przebiegu ferroptozy. Enzym jest odpowiedzialny za przyłączanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFAs, ang. *polyunsaturated fatty acids*) do fosfolipidów w wykonawczej ścieżce śmierci na drodze ferroptozy [27, 28]. ACSL4 uznawany jest za marker ferroptozy o wysokiej ekspresji w komórkach wrażliwych na ten rodzaj śmierci komórkowej [29].

Białko receptora transferyny (TFRC) odpowiada za transport żelaza do komórek ze środowiska pozakomórkowego za pośrednictwem transferyny. Wskutek czego w reakcji Fentona narasta wewnątrzkomórkowy poziom RFT, który przyczynia się do utleniania lipidów i śmierci komórki [30-32]. Ekspresja genu kodującego białko TFRC jest kluczowa dla początkowej fazy ferroptozy. W komórkach nowotworowych występuje zwiększona ekspresja tego receptora, co w konsekwencji prowadzi do akumulacji żelaza w komórkach.

Białko supresorowe ferroptozy (FSP1, ang. *ferroptosis suppressor protein 1*), znane również jako AIFM2 (ang. *apoptosis-inducing factor mitochondria-associated 2*), jest kluczowym składnikiem systemu antyoksydacyjnego bazującego na koenzymie Q₁₀ (CoQ). FSP1 redukuje ubichinon, czyli utlenioną postać CoQ do ubichinolu zredukowanej postaci CoQ, przez co jest uważany za ważny czynnik oporności na ferroptozę. Istnieje jako samodzielny system równoległy do szlaku GPX4, który współpracuje z nim i glutationem w celu zahamowania peroksydacji lipidów i ferroptozy. Sam CoQ jest flawoproteiną, silnym supresorem ferroptozy i reduktorem stresu oksydacyjnego. Szlak FSP1-CoQ(10)-NAD(P)H występuje jako niezależny system inhibicji ferroptozy. Szlak jest wydajniejszy w komórkach opornych na ferroptozę [33-35].

Efekt widza (ang. *bystander effect*), obserwuje się w komórce sąsiadującej z komórkami bezpośrednio aktywowanymi. Efekt ten jest bardzo ściśle związany z komunikacją międzykomórkową. Klasyczny efekt (typ I) wywołany jest molekularnymi sygnałami, które uwalniane są przez komórki traktowane i zwykle odnosi się do szkodliwych efektów m.in. tworzenia mikrojąder, indukcji apoptozy. Typ II, w przeciwieństwie do typu I, powoduje zwiększoną przeżywalność komórek koinkubowanych, z kolei typ III zwiększoną przeżywalność komórek bezpośrednio traktowanych. Duży wpływ na efekt obserwatora ma przede wszystkim tkankowe pochodzenie i typ komórek [36-38].



Rysunek 1. Schemat indukcji ścieżki ferroptozy w komórce, wraz z uwzględnieniem induktora, erastyny [opracowanie własne na podstawie: [20, 29, 33, 39, 40]]. Utworzono za pomocą BioRender.com; Skróty: NOX1/4 – oksydazy NADPH 1/4; ROS (ang. *reactive oxygen species*) – reaktywne formy tlenu; GSH – glutation; lipid – lipidy; lipid ROS – utlenione lipidy; GPX4 – peroksydaza glutationowa 4

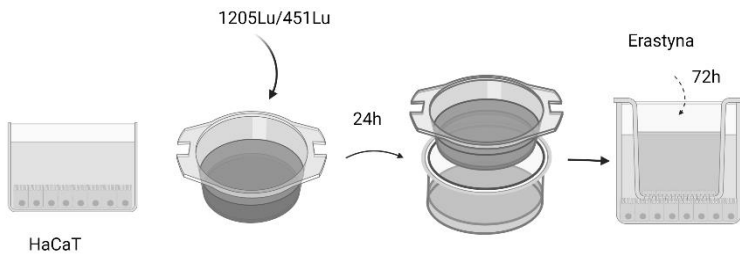
W przedstawionej pracy badano możliwość transdukcji sygnałów śmierci, ferroptozy w komórkach nowotworowych i prawidłowych ludzkich linii skóry w warunkach *in vitro* pod wpływem erastyny, w układzie koinkubacji (tzw. efekt widza, *bystander effect*).

2. Materiały i metody

2.1. Hodowla komórkowa

Badania przeprowadzone zostały na ludzkich liniach komórkowych, prawidłowych HaCaT (keratynocyty, CSL Cell Line Service GmbH (Eppelheim, Germany)) oraz nowotworowych 1205Lu i 451Lu (czerniak, zostały zakupione w American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, Wirginia, USA)) różniących się stopniem zaawansowania i złośliwością. Hodowla komórkowa była prowadzona w butelkach o powierzchni 25 cm² w 6 ml medium w standardowych warunkach (37°C, 5% CO₂ oraz przy wilgotności atmosfery 80%). Komórki hodowane były w pożywce DMEM (komórki keratynocytów w zwiększonej ilości glukozy do 4,5 g/l) z dodatkiem 10% surowicy bydlęcej FBS i antybiotyku (Penicillin-Streptomycin, Sigma Aldrich). Hodowla była prowadzona w sterylnych warunkach w komorze z laminarnym przepływem powietrza. Prawidłowe komórki hodowane były na płytce 6-dołkowej (Sarstedt), natomiast komórki czerniaka wysiano na insert (Falcon) i po upływie 24 godzin dodano medium z erastyną w dwóch dawkach 5 μM i 10 μM.

2.2. *Bystander effect*

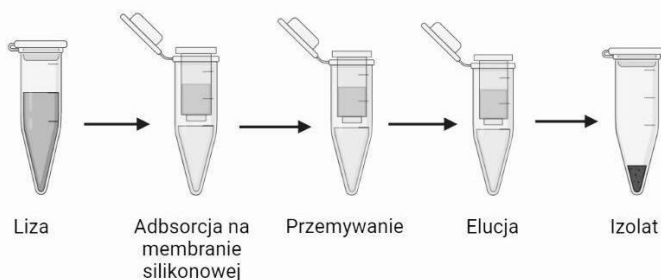


Rysunek 2. Schemat eksperymentu koinkubacji do badania sygnalizacji międzykomórkowej. Utworzono za pomocą BioRender.com

W eksperymentalnym układzie zbadano odpowiedź biologiczno-chemiczną w komórkach, które nie były bezpośrednio poddane działaniu erastyny. W tym przypadku induktorem ferroptozy była erastyna podana bezpośrednio do insertów z czerniakami. Po upływie 24 godzin od wysiania komórek, inserty z czerniakami połączono z płytką, gdzie hodowano prawidłowe keratynocyty – dalszą koinkubację prowadzono przez 72 godziny. Po zbadaniu ekspresji genów markerowych, w populacjach bezpośrednio traktowanych erastyną (czerniakach) i koinkubowanych (keratynocytach) oceniono charakter sygnalizacji międzykomórkowej [40, 41].

2.3. Pomiar ekspresji genów markerowych

Po koinkubacji komórki zebrano przez trypsynizację, odwirowano, a osady zawieszono w FenoZolu i wykonano izolację RNA według protokołu producenta (Total RNA Mini, A & A Biotechnology).



Rysunek 3. Skrócony schemat izolacji RNA. Na podstawie: [30]. Utworzono za pomocą BioRender.com

Uzyskane RNA z komórek poddano procesowi odwrotnej transkrypcji w celu zsyntezowania cDNA, potrzebnego do oznaczenia poziomu ekspresji genów. Do odwrotnej transkrypcji wykorzystano zestaw NG dART RT firmy EURx.

W celu sprawdzenia zmian profili ekspresji genów po koinkubacji i określenia czynników sygnałowych w aktywacji ferroptozy wykonano reakcję RT-qPCR, gdzie określono poziomy ekspresji wybranych genów markerowych: receptora TRFC i enzymu ACSL4 oraz supresora ferroptozy FSP1. Zastosowano startery o sekwencji:

ACSL4: F: 5'-GCTATCTCCTCAGACACACCGA-3',
R: 5'-AGGTGCTCCA ACTCTGCCAGTA-3';
TRFC: F: 5'-GGAGACTGTCCCTCTGACTGG-3',
R: 5'-GCTTCACATTCTTGCTTTCTGAG-3';
FSP1: F: 5'-CTGCCCTTCTCTCATCTTATCCT-3',
R: 5'-CTGCCTCACCATGTCCTCATAG-3'.

Do reakcji RT-qPCR zastosowano protokół i zestaw Real-Time 2xPCR Master Mix SYBR A firmy A & A Biotechnology.

2.4. Test MTT

Za pomocą testu MTT oceniono żywotność (aktywność mitochondrialną) i proliferację komórek czerniaków i prawidłowych keratynocytów. Na 96-dółkową płytkę wysiano po 10 000 komórek na dołek w medium (DMEM bezbarwny wraz z 10% FBS). Płytkę podzielono na dołki dla populacji kontrolnych i badanych. Do komórek badanych dodano erastynę w dawce 5 μ M lub 10 μ M, żywotność oceniono po upływie 24 godzin przez dodanie odczynnika MTT; oznaczenie wykonano wg protokołu producenta (Promega).

2.5. Analiza otrzymanych wyników

2.5.1. Ocena zmian ekspresji genów metodą RT-qPCR

Na podstawie wartości progowych cykli Ct, zebrano dane amplifikacji badanych genów, a następnie, korzystając z programu CFX Manager 3.1 firmy Bio-Rad, obliczono względny poziom ekspresji genów. Dla populacji komórek kontrolnych, jak i badanych obliczono względny poziom ekspresji, stosując metodę $R = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ [42].

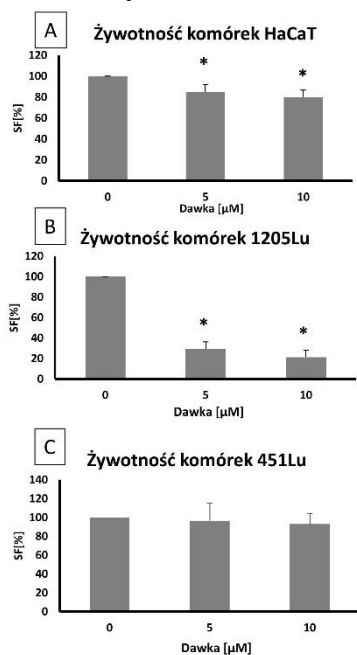
2.5.2. Analiza statystyczna

Wyniki przedstawiono na wykresach jako średnie z trzech eksperymentów biologicznych, gdzie zmiany w próbach badanych odniesiono do nietraktowanej próby kontrolnej,

do słupków średnich dodano odchylenie średnie. Testem Dixona, wyeliminowano wartości odstające. Poziom istotności zmian względem kontroli (próby nietraktowanej), wyznaczono za pomocą testu T-studenta, gdzie istotność statystyczną oznaczono „*”, przy wartości $p < 0,05$.

3. Wyniki i dyskusja

3.1. Żywotność komórkowa i aktywność mitochondrialna



Rysunek 4. Żywotność komórek HaCaT (A), 1205Lu (B) oraz 451Lu (C) 24 godziny po dodaniu induktora ferroptozy, erastyny; test MTT, 24 godziny

Analiza aktywności mitochondrialnej, która wiąże się bezpośrednio z żywotnością i proliferacją komórek wykazała, że dodanie induktora ferroptozy w dwóch dawkach 5 μM , jak i 10 μM do prawidłowych keratynocytów (HaCaT) spowodowała spadek żywotności do około 80% (rys. 4A). Może to świadczyć o oporności keratynocytów (małym stopniu podatności) na bezpośrednią indukcję ferroptozy.

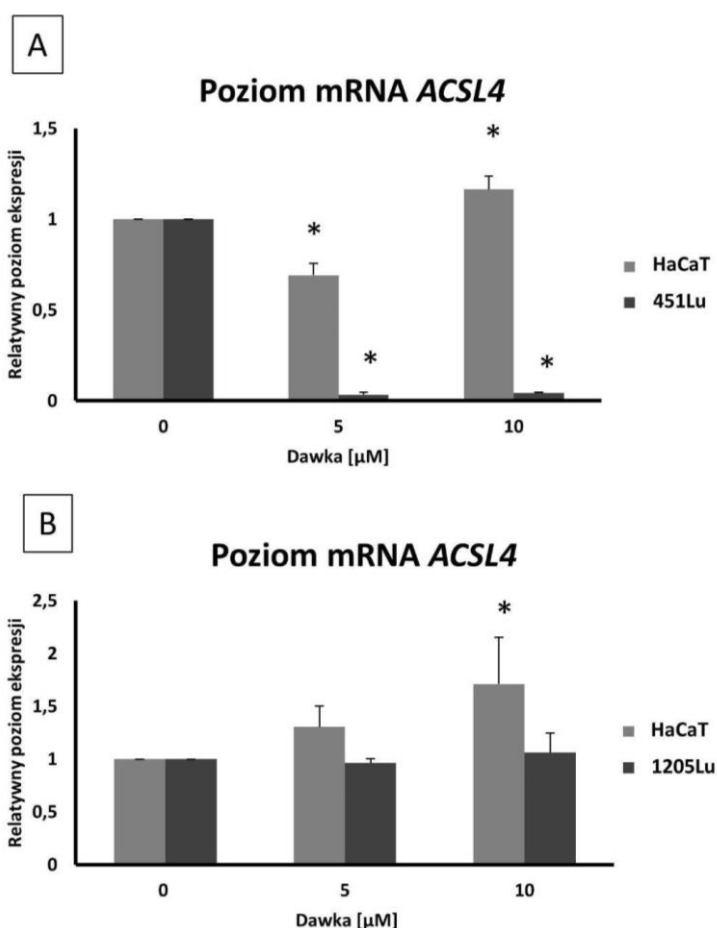
W przypadku komórek czerniaka, w pierwszym stadium złośliwości, 1205Lu zaobserwowano znaczny spadek żywotności do około 20% (rys. 4B). Erastyna dodana w dawkach 5 μM i 10 μM obniżyła aktywność mitochondrialną tych komórek. Świadczyć to może o tym, że komórki 1205Lu są w znacznym stopniu bardziej podatne na regulowaną śmierć komórkową opartą na akumulacji związków peroksydacji lipidów i akumulacji żelaza niż prawidłowe keratynocyty. Natomiast dla komórek czerniaka w czwartym stadium złośliwości, 451Lu można zaobserwować nieznaczny spadek aktywności mitochondrialnej do około 85-90% (rys. 4C). Dodanie induktora ferroptozy, erastyny w dwóch dawkach 5 μM i 10 μM obniżyła nieznacznie aktywność mitochondrialną tych komórek. Oznaczać to może, że komórki 451Lu są bardziej odporne na ferroptozę, nie reagują one na akumulację oksydowanych lipidów i akumulację żelaza, podobnie do prawidłowych komórek HaCaT, a w przeciwieństwie do czerniaka z guza pier-

wotnego 1205Lu. Oporność lub wrażliwość linii czerniaka może wynikać ze stopnia złośliwości nowotworu.

3.2. Ekspresja genów markerowych ferroptozy

Poziom ekspresji genów markerowych dla ferroptozy może przekładać się na biologiczne efekty, jakie są obserwowane w komórkach. Poziom transkryptu w komórkach nie odzwierciedla jednak zarówno aktywności, jak i poziomu białek kodowanych przez badane geny. Analizując dane transkryptomyczne, należy wziąć pod uwagę istnienie pętli zwrotnych (inhibujących lub indukujących), które mogą mieć wpływ zwrotny na samą ekspresją badanych genów. W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy ekspresji wybranych genów markerowych: receptora TRFC i enzymu ACSL4 oraz supresora ferroptozy, FSP1. Uzyskane wyniki porównywano między koinkubacją komórek prawidłowych HaCaT a komórkami nowotworowymi o różnym stopniu złośliwości.

3.2.1. Ekspresja genu ACSL4

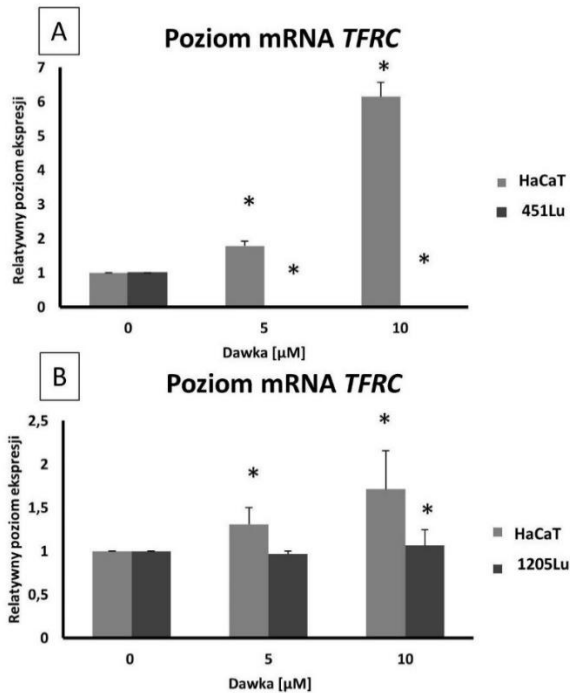


Rysunek 5. Zmiany ekspresji genu ACSL4, będącej markerem ferroptozy [29] w komórkach HaCaT koinkubowanych z komórkami 451Lu (A) oraz komórkami HaCaT koinkubowanych z komórkami 1205Lu (B) 72 godziny po dodaniu induktora ferroptozy, erastyny

Wyższą ekspresję *ACSL4* obserwuje się w komórkach, które wykazują wrażliwość na ferroptozę, natomiast wyciszona ekspresja tego genu występuje w komórkach niewrażliwych na ten rodzaj regulowanej śmierci komórkowej [16]. Komórki prawidłowych keratynocytów (HaCaT), które były koinkubowane z czerniakiem w czwartym stadium (451Lu) wykazują spadek poziomu relatywnej ekspresji *ACSL4* przy niższej dawce 5 μM , natomiast przy dawce 10 μM obserwowany jest wzrost (rys. 5A). Może to świadczyć o większej oporności na ferroptozę komórek prawidłowych przy niższej dawce erastyny, jednakże przy dawce 10 μM stają się one bardziej wrażliwe na indukcję śmierci. Poziom *ACSL4* w komórkach nowotworowych 451Lu przy dawce zarówno 5 μM , jak i 10 μM spada do poziomu zerowego. Całkowite wyciszenie ekspresji tego genu może świadczyć o tym, że komórki czerniaka 451Lu są odporne na ferroptozę.

Koinkubowane z czerniakiem w pierwszym stadium (1205Lu) komórki prawidłowych keratynocytów (HaCaT), wykazują wzrost relatywnej ekspresji genu *ACSL4* korelujący z dawką erastyny (rys. 5B). Świadczy to prawdopodobnie o przekazaniu przez komórki czerniaka bodźców powodujących włączenie śmierci komórkowej związanej z akumulacją produktów peroksydacji lipidów w koinkubowanych komórkach prawidłowych HaCaT. Poziom ekspresji *ACSL4* w komórkach 1205Lu przy dawce 5 μM wykazuje niewielki spadek natomiast przy dawce 10 μM obserwowany jest nieznaczny wzrost. Oznacza to, że komórki czerniaka 1205Lu wykazują większą wrażliwość na ferroptozę.

3.2.2. Ekspresja genu *TFRC*

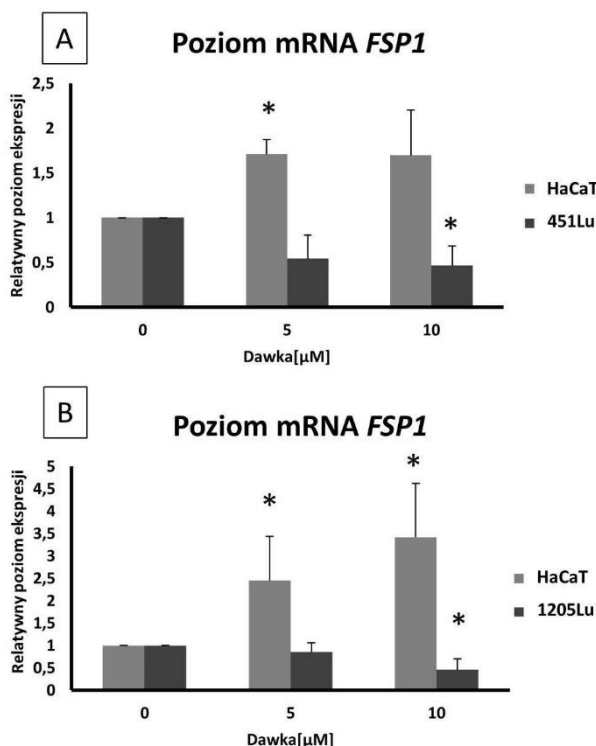


Rysunek 6. Zmiany ekspresji genu receptora transferyny *TFRC*, sprzyjającego ferroptozie, w komórkach HaCaT koinkubowanych z komórkami 451Lu (A) oraz komórkami HaCaT koinkubowanych z komórkami 1205Lu (B) 72 h po dodaniu induktora ferroptozy, erastyny

Receptor transferyny (*TFRC*) odpowiada za pobieranie żelaza znajdującego się w otoczeniu komórki, przy jego nadekspresji dochodzi do nagromadzenia jonów katalizujących powstanie RFT i w konsekwencji ferroptozy. W komórkach HaCaT, koinkubowanych z melanomą w czwartym stadium choroby 451Lu zaobserwowano wzrost ekspresji tego genu przy dawce erastyny 5 μM i 10 μM (rys. 6A). Natomiast w przypadku komórek 451Lu, ekspresja *TFRC* została wyciszona (rys. 6A).

Koinkubowane z melanomą w pierwszym stadium (1205Lu) komórki HaCaT, wykazały niewielki wzrost ekspresji genu *TFRC* (rys. 6B). Komórki czerniaka praktycznie nie wykazały zmiany ekspresji po zastosowaniu induktora ferroptozy w badanych dawkach, natomiast pokazały ekspresję zbliżoną do poziomu kontrolnego.

3.2.3. Ekspresja genu *FSP1*



Rysunek 7. Zmiany ekspresji genu *FSP1*, będącego białkiem supresorowym ferroptozy w komórkach HaCaT koinkubowanych z komórkami 451Lu (A) oraz komórkach HaCaT koinkubowanych z komórkami 1205Lu (B), 72 godziny po dodaniu induktora ferroptozy, erastyny

FSP1 uważany jako ważny czynnik oporności na ferroptozę, wykazuje zwiększoną ekspresję w komórkach opornych na ten rodzaj śmierci. W prawidłowych komórkach skóry HaCaT, koinkubowanych z komórkami czerniaka w czwartym stadium choroby 451Lu, zauważono prawie dwukrotny wzrost ekspresji tego genu przy dawce erastyny 5 μM i 10 μM (rys. 7A). Wzrost ten oznacza, że białko supresorowe *FSP1* wykazuje działanie hamujące peroksydację lipidów i ferroptozę, świadcząc o oporności keratynocytów na ten rodzaj śmierci. W przypadku komórek 451Lu ekspresji genu *FSP1* przy obu zastosowanych dawkach znacznie spada.

Komórki prawidłowych keratynocytów HaCaT, koinkubowanych z melanomą w pierwszym stadium choroby 1205Lu (rys. 7B), podobnie jak w przypadku koinkubacji z 451Lu, wykazują znaczny wzrost poziomu ekspresji genu *FSP1*. Natomiast komórki czerniaka 1205Lu w porównaniu do poziomu ekspresji tego genu w próbie kontrolnej, wykazały jego spadek przy obu dawkach erastyny (rys. 7B).

4. Podsumowanie

Komórki mogą być wrażliwe lub odporne na dany rodzaj śmierci, ma to kluczowe znaczenie w leczeniu nowotworów. Regulacja poprzez włączenie danego typu śmierci w komórkach daje wiele możliwości. Komórki traktowane induktorem ferroptozy wykazały różną wrażliwość na indukcję śmierci. Zarówno komórki HaCaT, jak i 451Lu nie wykazały znaczącego spadku przeżywalności po zastosowaniu erastyny. Spadek żywotności zaobserwowano natomiast w komórkach 1205Lu po indukcji ferroptozy, co może świadczyć o zubożeniu poziomu naturalnych antyoksydantów, np. glutationu spowodowanych brakiem cysteiny niezbędnej do jego syntezy (erastyna jest też blokerem receptora i wymiennika błonowego dla cysteiny) [24]. Bazując na informacjach uzyskanych z literatury oraz z otrzymanych wyników, można wnioskować, że komórki, które wykazywały oporność na ferroptozę, mogą nabywać i/lub przekazywać czynniki wzmacniające oporność po koinkubacji, co wykazują keratynocyty o nieznacznym stopniu wrażliwości. W panelu komórek bezpośrednio traktowanych erastyną wykazano tkankowo-specyficzną oporność keratynocytów i nieznaczny spadek żywotności HaCaT (rys. 4). Stąd, w panelu eksperymentalnym w kokulturach z czerniakami przyjęto, że wyindukowane efekty pochodziły od komórek bezpośrednio traktowanych erastyną, a nie był to wpływ erastyny, która mogła przeniknąć przez pory w insertach do dołków z keratynocytami. Obserwowane zmiany w ekspresji genów markerowych są następstwem przekazanych między komórkami sygnałów, jest to klasyczny efekt sąsiedztwa.

Przedstawione wyniki sugerują, że komórki nowotworowe, które miały bezpośredni kontakt z induktorem śmierci erastyną, rozpowszechniły bodźce, powodując tym samym uruchomienie szlaku ferroptozy w komórkach prawidłowych skóry. Indukcja ferroptozy w komórkach prawidłowych HaCaT wywołana erastyną, pozostaje niewidoczna przy bezpośredniej ekspozycji, w przeciwieństwie do komórek nowotworowych z guza pierwotnego 1205Lu (rys. 4). Natomiast komórki czerniaka 451Lu nadal wykazywały oporność, która wynikała z wyciszonej ekspresji *TFRC* oraz *ACSL4*. Zaobserwowano wzrost ekspresji inhibitora *FSP1* w prawidłowych keratynocytach, HaCaT po koinkubacji z komórkami nowotworowymi traktowanymi induktorem ferroptozy (rys. 7), co również potwierdza oporność komórek prawidłowych na ten rodzaj śmierci. W komórkach HaCaT koinkubowanych z 451Lu (rys. 6A) poziom ekspresji *TFRC* koreluje z dawką erastyny. Obserwujemy to również w przypadku HaCaT koinkubowanych z melanomą w pierwszym stadium złośliwości (1205Lu) (rys. 6B), gdzie również obserwowano niewielki wzrost ekspresji korelujący z dawką induktora. Wzrost ten, przy koinkubacji z obydwojema liniami melanomy świadczy o przekazaniu bodźca komórkom prawidłowym, co zastymulowało w nich wzrost ekspresji markerów ferroptozy. Natomiast transdukcja czynników sygnałowych pomiędzy różnymi populacjami, prawidłowymi i nowotworowymi spowodowała obniżenie ekspresji w samych komórkach nowotworowych.

Indukcja ścieżki śmierci zależy od transmitowanych międzykomórkowo sygnałów wzmocnienia lub osłabienia, a charakter induktora lub inhibitora zależy od stopnia złośliwości nowotworu, wokół którego obserwuje się efekt widza dla tkanek zdrowych. Obustronna i wzajemna regulacja sekrecji czynników sygnałowych może okazać się ważnym celem terapeutycznym w chorobach skóry, nie tylko nowotworowych.

Podziękowania

Prace zostały wykonane dzięki dofinansowaniu Kształcenia opartego na projektach – PBL (Inicjatywa Doskonałości – program Uczelni Badawczej), zgodnie z zarządzeniem nr 54/2020 oraz 55/2020 Rektora Politechniki Śląskiej z dnia 13 marca 2020 r.; oraz przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego POWR-03.05.00-00-Z098/17-00, IX edycja. oraz 02/040/BK_23/1035 (M.S. i M.A.O.) z subwencji badawczej Politechniki Śląskiej.

Literatura

1. Maranduca M.A., Branisteanu D., Serban D.N., Branisteanu D.C., Stoleriu G., Manolache N., Serban I.L., *Synthesis and physiological implications of melanic pigments*, *Oncology Letters*, 17(5), 2019, s. 4183-4187.
2. Liu Y., Sheikh M.S., *Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management*, *Molecular and cellular pharmacology*, 6(3), 2014, s. 228.
3. Mihajlovic M., Vljakovic S., Jovanovic P., Stefanovic V., *Primary mucosal melanomas: a comprehensive review*, *International journal of clinical and experimental pathology*, 5(8), 2012, s. 739-753.
4. Tsao H., Atkins M.B., Sober A.J., *Management of cutaneous melanoma*, *The New England Journal of Medicine*, 351(10), 2004, s. 998-1012.
5. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., Buzaid A.C., Cochran A.J., Coit D.G., Ding S., Eggermont A.M., Flaherty K.T., Gimotty P.A., Kirkwood J.M., McMasters K.M., Mihm M.C. Jr., Morton D.L., Ross M.I., Sober A.J., Sondak V.K., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*, *Journal of Clinical Oncology*, 27(36), 2009, s. 6199-206.
6. Villanueva J., Herlyn M., *Melanoma and the tumor microenvironment*, *Current Oncology Report.*, 10(5), 2008, s. 439-446.
7. Josiah A.J., Twilley D., Pillai S.K., Ray S.S., Lall N., *Pathogenesis of Keratinocyte Carcinomas and the Therapeutic Potential of Medicinal Plants and Phytochemicals*, *Molecules*, 26(7), 2021, s. 1979.
8. Upadhyay P.R., Ho T., Abdel-Malek Z.A., *Participation of keratinocyte- and fibroblast-derived factors in melanocyte homeostasis, the response to UV, and pigmentary disorders*, *Pigment Cell & Melanoma Research*, 34(4), 2021, s. 762-776.
9. Linos E., Swetter S.M., Cockburn M.G., Colditz G.A., Clarke C.A., *Increasing burden of melanoma in the United States*, *The Journal of Investigative Dermatology*, 129(7), 2009, s. 1666-1674.
10. GLOBOCAN 2018 (2021), *Cancer Today. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization*, Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home> [data dostęp: 7.03.2023].
11. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocho E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbé C., Charles J., Mihalciou C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A., *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation*, *New England Journal of Medicine*, 372, 2015, s. 320-330.

12. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., Ribas A., O'Day S.J., Sosman J.A., Kirkwood J.M., Eggermont A.M., Dreno B., Nolop K., Li J., Nelson B., Hou J., Lee R.J., Flaherty K.T., McArthur G.A., *Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation*, New England Journal of Medicine, 364(26), 2011, s. 2507-2516.
13. Kuryk L., Bertinato L., Staniszevska M., Pancer K., Wieczorek M., Salmaso S., Caliceti P., Garofalo M., *From Conventional Therapies to Immunotherapy: Melanoma Treatment in Review. Cancers (Basel)*, 12(10), 2020, s. 3057.
14. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P., Alnemri E.S., Altucci L., Amelio I., Andrews D.W., Annicchiarico-Petruzzelli M., Antonov A.V., Arama E., Baehrecke E.H., Barlev N.A., Bazan N.G., Bernassola F., Bertrand M.J.M., Bianchi K., Blagosklonny M.V., Blomgren K., Borner C., Boya P., Brenner C., Campanella M., Candi E., Carmona-Gutierrez D., Cecconi F., Chan F.K., Chandel N.S., Cheng E.H., Chipuk J.E., Cidlowski J.A., Ciechanover A., Cohen G.M., Conrad M., Cubillos-Ruiz J.R., Czabotar P.E., D'Angiolella V., Dawson T.M., Dawson V.L., De Laurenzi V., De Maria R., Debatin K.M., DeBerardinis R.J., Deshmukh M., Di Daniele N., Di Virgilio F., Dixit V.M., Dixon S.J., Duckett C.S., Dynlacht B.D., El-Deiry W.S., Elrod J.W., Fimia G.M., Fulda S., García-Sáez A.J., Garg A.D., Garrido C., Gavathiotis E., Golstein P., Gottlieb E., Green D.R., Greene L.A., Gronemeyer H., Gross A., Hajnoczky G., Hardwick J.M., Harris I.S., Hengartner M.O., Hetz C., Ichijo H., Jäättelä M., Joseph B., Jost P.J., Juin P.P., Kaiser W.J., Karin M., Kaufmann T., Kepp O., Kimchi A., Kitsis R.N., Klionsky D.J., Knight R.A., Kumar S., Lee S.W., Lemasters J.J., Levine B., Linkermann A., Lipton S.A., Lockshin R.A., López-Otín C., Lowe S.W., Luedde T., Lugli E., MacFarlane M., Madeo F., Malewicz M., Malorni W., Manic G., Marine J.C., Martin S.J., Martinou J.C., Medema J.P., Mehlen P., Meier P., Melino S., Miao E.A., Molkenin J.D., Moll U.M., Muñoz-Pinedo C., Nagata S., Nuñez G., Oberst A., Oren M., Overholzer M., Pagano M., Panaretakis T., Pasparakis M., Penninger J.M., Pereira D.M., Pervaiz S., Peter M.E., Piacentini M., Pinton P., Prehn J.H.M., Puthalakath H., Rabinovich G.A., Rehm M., Rizzuto R., Rodrigues C.M.P., Rubinsztein D.C., Rudel T., Ryan K.M., Sayan E., Scorrano L., Shao F., Shi Y., Silke J., Simon H.U., Sistigu A., Stockwell B.R., Strasser A., Szabadkai G., Tait S.W.G., Tang D., Tavernarakis N., Thorburn A., Tsujimoto Y., Turk B., Vanden Berghe T., Vandenabeele P., Vander Heiden M.G., Villunger A., Virgin H.W., Vousden K.H., Vucic D., Wagner E.F., Walczak H., Wallach D., Wang Y., Wells J.A., Wood W., Yuan J., Zakeri Z., Zhivotovsky B., Zitvogel L., Melino G., Kroemer G., *Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018*, Cell Death & Differentiation, 25(3), 2018, s. 486-541.
15. Fuchs Y., Steller H., *Live to die another way: modes of programmed cell death and the signals emanating from dying cells*, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 16, 2015, s. 329-344.
16. Fuchs Y., Steller H., *Programmed Cell Death in Animal Development and Disease*, Cell, 147, 2011, s. 742-758.
17. Galluzzi L., Maiuri M.C., Vitale I., Zischka H., Castedo M., Zitvogel L., Kroemer G., *Cell Death Modalities: Classification and Pathophysiological Implication*, Cell Death & Differentiation, 14, 2007, s. 1237-1243.
18. Cui J., Zhao S., Li Y., Zhang D., Wang B., Xie J., Wang J., *Regulated cell death: discovery, features and implications for neurodegenerative diseases*, Cell Communication and Signaling, 19(1), 2021, s. 120.
19. Tang D., Kang R., Berghe T.V., Vandenabeele P., Kroemer G., *The Molecular Machinery of Regulated Cell Death*, Cell Research, 29, 2019, s. 347-364.

20. Yang W.S., Stockwell B.R., *Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation*, Trends in Cell Biology, 26, 2016, s. 165-176.
21. Jiang X., Stockwell B.R., Conrad M., *Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease*, Nature Reviews Molecular Cell Biology, 22, 2021, s. 266-282.
22. Yu H., Guo P., Xie X., Wang Y., Chen G., *Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumourous diseases*, Journal of Cellular and Molecular Medicine, 21(4), 2017, s. 648-657.
23. Nie Q., Hu Y., Yu X., Li X., Fang X., *Induction and application of ferroptosis in cancer therapy*, Cancer Cell International, 22, 2022, s. 12.
24. Sato M., Kusumi R., Hamashima S., Kobayashi S., Sasaki S., Komiyama Y., Izumikawa T., Conrad M., Bannai S., Sato H., *The ferroptosis inducer erastin irreversibly inhibits system x_c⁻ and synergizes with cisplatin to increase cisplatin's cytotoxicity in cancer cells*, Scientific Reports, 8(1), 2018, s. 968.
25. Weaver K., Skouta R., *The Selenoprotein Glutathione Peroxidase 4: From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutic Opportunities*, Biomedicines, 10(4), 2022, s. 891.
26. Liao D., *Chapter 8 – Ferroptosis: lipids, iron, cellular defense mechanisms and opportunities for drug development*, [w:] Liao D. (red.), *Mechanisms of Cell Death and Opportunities for Therapeutic Development*, Academic Press, 2022, s. 261-277.
27. Grube J., Weitok M.M., Mohs A., Erschfeld S., Lynen C., Trautwein C., Otto T., *ACSL4-dependent ferroptosis does not represent a tumor-suppressive mechanism but ACSL4 rather promotes liver cancer progression*, Cell Death and Disease, 13, 2022, s. 704.
28. Wang Y., Zhang M., Bi R., Su Y., Quan F., Lin Y., Yue C., Cui X., Zhao Q., Liu S., Yang Y., Zhang D., Cao Q., Gao X., *ACSL4 Deficiency Confers Protection against Ferroptosis-Mediated Acute Kidney Injury*, Redox Biology, 51, 2022, s. 102262.
29. Yuan H., Li X., Zhang X., Kang R., Tang D., *Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis*, Biochemical Biophysical Research Communications, 478(3), 2016, s. 1338-1343.
30. Bebbler C.M., Müller F., Prieto Clemente L., Weber J., von Karstedt S., *Ferroptosis in Cancer Cell Biology*, Cancers (Basel), 12(1), 2020, s. 164.
31. Torti S.V., Torti F.M., *Iron and cancer: more ore to be mined*, Nature Reviews Cancer, 13, 2013, s. 342-355.
32. Ying J.F., Lu Z.B., Fu L.Q., Tong Y., Wang Z., Li W.F., Mou X.Z., *The role of iron homeostasis and iron-mediated ROS in cancer*, American Journal of Cancer Research, 11(5), 2021, s. 1895-1912.
33. Su J., Bian C., Zheng Z., Wang H., Meng L., Xin Y., Jiang X., *Cooperation effects of radiation and ferroptosis on tumor suppression and radiation injury*, Frontiers in Cell and Developmental Biology, 10, 2022, s. 951116.
34. Doll S., Freitas F.P., Shah R., Aldrovandi M., da Silva M.C., Ingold I., Goya Grocin A., Xavier da Silva T.N., Panzilius E., Scheel C.H., Mourão A., Buday K., Sato M., Wanninger J., Vignane T., Mohana V., Rehberg M., Flatley A., Schepers A., Kurz A., White D., Sauer M., Sattler M., Tate E.W., Schmitz W., Schulze A., O'Donnell V., Proneth B., Popowicz G.M., Pratt D.A., Angeli J.P.F., Conrad M., *FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor*, Nature, 575, 2019, s. 693-698.
35. Bersuker K., Hendricks J.M., Li Z., Magtanong L., Ford B., Tang P.H., Roberts M.A., Tong B., Maimone T.J., Zoncu R., Bassik M.C., Nomura D.K., Dixon S.J., Olzmann J.A., *The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis*, Nature, 575(7784), 2019, s. 688-692.
36. Tang Y.T., Huang Y.Y., Zheng L., Qin S.H., Xu X.P., An T.X., Xu Y., Wu Y.S., Hu X.M., Ping B.H., Wang Q., *Comparison of isolation methods of exosomes and exosomal RNA from cell culture medium and serum*, International Journal of Molecular Medicine, 40(3), 2017, s. 834-844.

37. Hall E.J., *The bystander effect*, Health Physics, 85(1), 2003, s. 31-5.
38. Widel M., *Radiation Induced Bystander Effect: From in Vitro Studies to Clinical Application*, International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology, 5, 2016, s. 1-17.
39. Yang W.S., Sriramaratnam R., Welsch M.E., Shimada K., Skouta R., Viswanathan V.S., et al., *Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4*, Cell, 156, 2014, s. 317-331.
40. Cao J.Y., Dixon S.J., *Mechanisms of ferroptosis*, Cellular and Molecular Life Sciences, 73, 2016, s. 2195-2209.
41. Dębska M., Drabik J., *Porównanie efektywności różnych form izolacji genomowego DNA ze śladów biologicznych*, PROBLEMY KRYMINALISTYKI, 264, 2009, s. 11-25.
42. Livak K.J., Schmittgen T.D., *Analysis of Relative Gene Expression Data Using RealTime Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method*, METHODS, 25, 2001, s. 402-408.

Indukcja ferroptozy w kokulturach keratynocytów z komórkami czerniaka pod wpływem erastyny

Streszczenie

Jednym z rodzajów regulowanej śmierci komórkowej (RCD, ang. *regulated cell death*) jest ferroptoz. Jest ona nieapoptyczną śmiercią zależną od żelaza. Jej główną cechą jest akumulacja produktów peroksydacji lipidów. Może być ona wywoływana poprzez transdukcję sygnałów stresu oksydacyjnego, w tym RFT (reaktywne formy tlenu) czy oksydowane lipidy. Kontrola indukcji RCD jest kluczowa dla zachowania prawidłowego poziomu redox i stanu fizjologicznego komórki. Zainicjowane procesy i propagacja sygnałów śmierci mogą być przekazywane pomiędzy komórkami, a ich skutki obserwowane jako efekt sąsiedztwa (ang. *bystander effect*). W pracy skupiono się na obserwacji markerów ferroptozy w prawidłowych keratynocytach HaCaT pod wpływem koinkubacji z komórkami nowotworowymi skóry 1205Lu i 451Lu. Badano poziom ekspresji genów receptorów błonowych dla transportera żelaza (*TFRC*), enzymu wykonawczego ferroptozy (*ACSL4*) oraz jej inhibitora (*FSP1*). W liniach melanomy, 1205Lu i 451Lu indukowano ferroptozę za pomocą Erastyny (5 i 10 μM), następnie komórki koinkubowano przez 72 godziny z keratynocytami, HaCaT. Efekt sąsiedztwa oceniono jako indukcję ekspresji genów markerowych ferroptozy (*TRFC*, *ACLS4* i *FSP1*) ilościową reakcją RT-qPCR. Żywołność komórek walidowano testem MTT. Bezpośrednia indukcja ferroptozy erastyną nie jest widoczna w żadnej z badanych linii skóry (test MTT). Wrażliwość na ferroptozę można zauważyć na poziomie ekspresji jej markerów, gdzie w nowotworowych liniach skóry odwrotnie koreluje do stopnia złośliwości: 451Lu wykazują oporność przy wyższej ekspresji inhibitora, *FSP1*, podczas gdy wrażliwe 1205Lu raczej nie. Wrażliwość 1205Lu zaznacza się wyższą ekspresją receptora *TRFC* i enzymu *ACLS4*. Efekt sąsiedztwa w koinkubowanych keratynocytach przejawia się podwyższoną ekspresją markerów ferroptozy, jednak jej modulacja zależy od stopnia złośliwości linii nowotworowej: odporne 451Lu hamują ekspresję *TRFC* i *ACLS4* przy wzmożonej ekspresji inhibitora ścieżki, *FSP1*. Może to oznaczać propagację oporności międzykomórkowej na RCD pod wpływem różnych terapii, tkanka nowotworowa steruje sygnalizacją i odpowiedzią komórkową w układzie sąsiedztwa w komórkach prawidłowych.

Słowa kluczowe: efekt sąsiedztwa, regulowana ścieżka śmierci, ferroptoz, koinkubacja, nowotwory skóry

Induction of ferroptosis in co-cultures of keratinocytes with melanoma cells under the influence of erastin

Abstract

One of the type of regulated cell death is ferroptosis. It is a non-apoptotic death depended on iron. Its main feature is the accumulation of lipid peroxidation products. It can be induced by transduction of oxidative stress signals, including RFT (reactive oxygen species) or oxidized lipids. RCD induction control is essential to maintain the correct level of redox and physiological condition of cell. Initiated processes and propagation of death signals can be transmitted between cells and their effects observed, as a bystander effect. The study aimed on the observation of markers of ferroptosis in normal keratinocytes, HaCaT under the influence of co-incubation with skin cancer cells, 1205Lu and 451Lu. The expression level of membrane receptor genes for iron transporter (*TFRC*), an implementing enzyme of ferroptosis (*ACSL4*) and its inhibitor (*FSP1*). In the melanoma lines, 1205Lu and 451Lu ferroptosis was induced by Erastin (5 and 10 μm), then the cells were co-incubated for 72 h with keratinocytes, HaCaT. Bystander effect was

assessed as an induction of the expression of ferroptosis marker genes (TRFC, ACLS4 and FSP1) RT-qPCR reaction. Cell viability was validated with MTT test.

Direct induction of ferroptosis with Erastin is not visible in any of the studied skin cell lines (MTT test).

Sensitivity to ferroptosis can be noted at the level of expression of markers, where in neoplastic lines of the skin inversely correlates to the degree of malignancy: 451Lu exhibit resistance with higher inhibitor expression, *FSP1*, while sensitive 1205Lu is rather not. Sensitivity 1205Lu is indicated by higher expression of *TRFC* receptor and *ACLS4* enzyme. Bystander effect in co-incubated keratinocytes is manifested by increased expression of ferroptosis markers, however, its modulation depends on the degree of malignancy of the tumor line: resistant 451Lu inhibit TRFC and ACLS4 expression with increased pathway inhibitor expression, FSP1. This may indicate the propagation of intercellular resistance to RCD under the influence of various therapies, cancer tissue controls the signalling and cellular response in the bystander system in normal cells.

Keywords: bystander effect (BE), regulated cell death (RCD), ferroptosis, co-incubation, skin cancers

Handel ludzkimi narządami – wciąż aktualny problem

1. Wprowadzenie

Nieobjęte chorobami komórki, tkanki i wreszcie całe narządy są podstawą prawidłowego funkcjonowania każdego organizmu, stanowią bowiem nieodzowny element zdrowia i dobrego samopoczucia. Niewątpliwie jest, iż obfitujący w niezdrowe nawyki tryb życia ogółu społeczeństwa w połączeniu z coraz gorszą jakością środowiska niechybnie przyczyniają się do pogorszenia stanu zdrowia człowieka i częstszego występowaniu chorób, a to z kolei nierzadko prowadzi do nieodwracalnej dysfunkcji narządów. Dynamiczny rozwój medycyny – w tym transplantologii – pozwala na ratowanie życia pacjentów wówczas, gdy jedyną i ostateczną formą leczenia pozostaje przeszczepienie narządu.

Choć niektóre narządy, np. nerka lub płat wątroby mogą być pozyskane od żywego dawcy, sytuacja komplikuje się w przypadku narządów, takich jak serce, płuca czy rogowka – te pobiera się od osób zmarłych, po rozpoznaniu śmierci mózgu [1]. Niestety, największym problemem współczesnej transplantologii jest bardzo duży popyt na organy do przeszczepu przy stosunkowo niskiej ich podaży. Taki stan rzeczy poskutkował rozwojem nielegalnego obrotu materiałami ludzkiego pochodzenia na czarnym rynku, zarówno wśród dawców żywych, jak i nieżyjących [2].

Teoretycznie prawie wszystkie kraje na świecie dysponują prawnymi regulacjami zakazującymi handlu organami i tkankami oraz penalizującymi sprzedaż organów. Niektóre z nich jednak zdają się nie mieć interesu w tym, aby to prawo było przestrzegane [3]. Pacjenci wymagający przeszczepu, pochodzący najczęściej z bogatej Europy podróżują w tym celu do krajów azjatyckich, wykorzystując fakt mniej restrykcyjnych kontroli pochodzenia organów do przeszczepów w tamtym rejonie świata [4]. Czołowym krajem turystyki transplantacyjnej stały się Indie, gdzie kwitnie czarny rynek organów do przeszczepów, głównie nerek [5].

Proceder ten nie jest „dziełem” jednostek, lecz zorganizowanych grup przestępczych, do których należą m.in. specjaliści ze świata medycyny i logistyki, dysponujący obiektami, takimi jak laboratoria, sale operacyjne czy też całe kliniki [6]. Pośrednicy i handlarze

¹ s61329@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

² s82946@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

³ s84074@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁴ s78511@365.sum.edu.pl, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁵ karolina.lau@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

⁶ jkasperczyk@sum.edu.pl, Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

organami często lokują swoje bazy operacyjne w niepowiązanych krajach, co komplikuje wykrycie procederu [7].

Na oddanie własnego organu za określoną kwotę decydują się przeważnie osoby w trudnej sytuacji życiowej i ekonomicznej, często pozbawione pracy i godnych warunków bytowych. Nierzadko dochodzi do oszustw, gdzie sami dawcy otrzymują nieporównanie mniejszą kwotę pieniędzy od tej, którą zapłacił biorca [8] lub która została im obiecana. Ponadto, wiele ofiar tego procederu cierpi z powodu komplikacji i powikłań wskutek źle przeprowadzonych operacji, płacąc za to ostatecznie utratą zdrowia lub życia [6]. Co gorsza, dochodzi także do morderstw w celu pozyskania organów – takie incydenty potwierdzono w RPA, Uzbekistanie, Tajlandii, Argentynie i Kolumbii [9]. W Chinach natomiast, gdzie kara śmierci jest szczególnie często stosowana, odnotowano przypadki celowej egzekucji więźniów z konkretną grupą krwi celem jej pobrania [10, 11]. Pobrane nielegalnie komórki, tkanki czy całe narządy, poprzez sfałszowanie dokumentów, trafiają najczęściej do państw wysoko uprzemysłowionych [10].

Niniejsza praca ma na celu przybliżenie tematyki handlu narządami, który – pomimo wprowadzenia licznych regulacji prawnych w większości państw – stale rozwija się, przybierając wymiar globalny. Problem ten dotyka w szczególności państwa rozwijające się. W pracy wykorzystano materiały pochodzące z wybranych publikacji oraz aktów prawnych.

2. Problem nielegalnej transplantacji narządów w skali globalnej

Transplantacje są skuteczną terapią schyłkową w leczeniu pacjentów z terminalną niewydolnością narządową. Terapia ta wciąż staje się coraz bardziej powszechna na świecie [12]. Według WHO (ang. *World Health Organization*) przeszczepów dokonuje się już w 91 krajach. W 2021 roku na całym świecie wykonano około 144 tysiące przeszczepów w tym 34 tysiące przeszczepów wątroby, 92 tysiące przeszczepów nerek, 8 tysięcy przeszczepów serca i 2 tysiące przeszczepów trzustki [13]. W Polsce Poltransplant (Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji) prowadzi statystyki dotyczące legalnego przeszczepiania narządów za pomocą rejestrów, do których dostęp mają wybrane osoby np.: lekarze lub pielęgniarki [14]. Według tych statystyk w ubiegłym roku łącznie przeszczepiono 1402 narządy od zmarłych dawców, w tym 93 płuca, 173 serca, 334 wątroby, 784 nerki, 18 łącznych przeszczepień nerek-trzustek, trzustek i wysp trzustkowych. Od żywych dawców przeszczepiono łącznie 73 nerki i 28 części wątroby [15].

Wraz z udoskonalaniem technik i technologii używanych w medycynie transplantacyjnej liczba pozytywnych wyników dla dawców i biorców jest coraz większa [12]. Wiąże się to z ciągłym wzrostem popytu na to leczenie, które jednak nie idzie w parze z jego dostępnością. Dostęp pacjentów do przeszczepów jest różny w różnych krajach, ale niedobór narządów jest powszechnym problemem [16]. Przykładowo, w 2019 roku w Stanach Zjednoczonych wykonano 39 718 transplantacji, jednak ponad 112 tysięcy pacjentów wciąż znajdowało się na liście oczekujących, ponieważ średnio co 10 minut na listę dodawane były nowe osoby. W 2007 roku, Komisja Europejska oszacowała, że ponad 40 000 pacjentów oczekiwało na transplantację. Ze względu na małą liczbę dawców i niewystarczającą liczbę narządów, codziennie w krajach należących do Unii Europejskiej umiera średnio 10 osób [17]. Obecnie na całym świecie nie ma wystarczającej liczby narządów, które całkowicie pokryłyby zapotrzebowanie oczekujących na prze-

szczęp pacjentów. Szacuje się, że legalnie wykonane przeszczepy pokrywają jedynie 10% zapotrzebowania pacjentów na listach oczekujących na całym świecie [12]. Różnica między liczbą dawców i narządów do transplantacji, a liczbą osób oczekujących stale się zwiększa [17].

Niedobór narządów doprowadził do rozwoju lukratywnego handlu narządami lub ludźmi w celu wykorzystania ich do transplantacji. Praktykę tę umownie nazywa się „handel narządami”. Mimo że praktyki te są zakazane przez prawo międzynarodowe w ramach ogólnego zakazu handlu ludźmi, problem sprzedaży ludzkich narządów stał się stale aktualnym, globalnym problemem [18, 19]. Szacuje się, że w 10% wszystkich przeszczepów przeprowadzanych na świecie stosuje się narządy będące przedmiotem nielegalnego handlu, a zyski z takich procedur szacuje się z ostrożnością na 840-1,7 mld USD (dolarów amerykańskich) rocznie [20]. Przeszczepiane organy to głównie: rogowka, płuca, serce, wątroba i nerki. Najczęściej przeszczepianym narządem są jednak nerki, które stanowią około 75% narządów na czarnym rynku. WHO szacuje, że rocznie około 10 tysięcy nerek jest przemycających globalnie w celach nielegalnych transplantacji. Oznacza to, że więcej niż 1 nerka jest pobrana nieetycznie z ludzkiego ciała, co godzinę każdego dnia [17]. Raport *Global Financial Integrity* z 2017 roku szacuje, że w 2014 roku na całym świecie przeprowadzono około 12 000 nielegalnych przeszczepów, z czego dwie trzecie dotyczyło nerek. W tym samym raporcie oszacowano, że kupujący narząd może zapłacić od 50 000 do 120 000 USD za nerkę na czarnym rynku [12]. Wartość poszczególnych narządów zależy od aktualnego zapotrzebowania, a także od ich dostępności na rynku [17].

2.1. Turystyka transplantacyjna

Najpopularniejszym i zarazem najczęstszym sposobem transgranicznego handlu narządami jest tzw. turystyka transplantacyjna. Określenie to dotyczy biorców, którzy wyjeżdżają za granicę w celu poddania się przeszczepianiu narządów [16]. Należy odróżnić nielegalną turystykę transplantacyjną, która obejmuje na przykład podróż pacjenta z Polski do innego kraju w celu komercyjnego uzyskania narządu od zagranicznego dawcy poza oficjalnie regulowanym programem przeszczepu narządów, od prawidłowej podróży w celu dokonania transplantacji. Przykładem prawidłowej podróży w celu dokonania przeszczepu byłby biorca o podwójnym obywatelstwie – kraju, w którym mieszka i kraju docelowego, w którym znajduje się jego krewny, zdecydowany zostać żywym dawcą [12]. „Turystyka transplantacyjna” obejmuje nie tylko sprzedaż i zakup narządów, ale też inne elementy związane z komercjalizacją przeszczepów. Rekrutacja potencjalnych biorców jest organizowana przez pośredników i świadczeniodawców, którzy organizują podróż i rekrutują dawców. Kilka stron internetowych oferuje kompleksowe „pakiety przeszczepów” – cena pakietu przeszczepu nerki waha się w granicach 70 000 do 160 000 USD [17]. Przypadki handlu narządami są zgłaszane na całym świecie. Według Biura ds. Narkotyków i przestępczości Organizacji Narodów Zjednoczonych (UNODC, ang. *United Nations Office on Drugs & Crime*) handel narządami w latach 2003-2016 wykryto w 25 krajach, głównie w Afryce i na Bliskim Wschodzie. Przypadki zaobserwowano również w Europie Zachodniej, Środkowej i Wschodniej, a także w Ameryce Środkowej i Południowej [21]. Kraje, które najczęściej odwiedzają obcokrajowcy w celu transplantacji to m.in.: Indie, Pakistan, Filipiny i Chiny [16].

Powszechnie znanym krajem eksportującym narządy – czyli umożliwiającym sprzedaż i zakupów narządów przez obcokrajowców – są Indie. Mimo wprowadzenia w 1994 roku w Indiach ustawy zakazującej handlu narządami, podziemny rynek narządów dalej istnieje i odradza się w tym kraju. Dobrowolne Stowarzyszenie Zdrowia w Indiach (VHAI, ang. *Voluntary Health Association of India*) szacuje, że rocznie ok. 2000 Hindusów sprzedaje nerkę [16].

W Pakistanie wg *Sindhi Institute of Urology* w 2005 roku wykonano ok. 2000 przeszczepów nerek, z czego prawie dwie trzecie wykonano u obcokrajowców [22]. Natomiast na Filipinach wg danych uzyskanych z Departamentu Zdrowia Narodowego Instytutu Transplantacji Nerek, spośród 468 przeszczepów nerek w 2003 roku aż 110 dotyczyło pacjentów z zagranicy [16].

W Chinach w 2005 roku wykonano około 12 000 przeszczepów nerek i wątroby. Niestety ze względu na małą ilość informacji o nielegalnych przeszczepach, liczba zagranicznych biorców w Chinach jest trudna do oszacowania. Jednak analiza medialnych doniesień pozwala na określenie, że niemalże połowa z 900 przeszczepów nerek i wątroby przeprowadzanych w jednym dużym ośrodku transplantacyjnym w 2004 roku, dotyczyła obywateli spoza Chin z 19 innych krajów.

Pozostałe kraje, w których potencjalnie można zakupić narządy, to: Boliwia, Brazylia, Izrael, Iran, Republika Mołdawii, Peru i Turcja [23]. Należy wspomnieć, że w Iranie odpłatne oddawanie nerek jest praktykowane legalnie, a kwestie przydzielania narządów obywatelom zagranicznym jest ściśle regulowane prawnie. Dzięki temu w tym kraju ograniczony jest międzynarodowy nielegalny handel narządami [24].

Praktykę podróŜowania za granicę w celu komercyjnego przeszczepu odnotowano głównie wśród obywateli: Australii, Kanady, Japonii, Korei Południowej, Stanów Zjednoczonych oraz krajów Bliskiego Wschodu i Europy Zachodniej [12, 16]. Dane dotyczące turystyki przeszczepowej dostępne są z ankiet przeprowadzonych przez władze do spraw zdrowia oraz stowarzyszenia zawodowe w określonych regionach. Gruntowne przeprowadzenie analizy problemu komercyjnych przeszczepów jest trudne ze względu na małą ilość porównywalnych danych z różnych regionów świata. Dostępne dane sugerują jednak większą aktywność krajów azjatyckich i Bliskiego Wschodu [16].

W Polsce również istnieje problem nielegalnych, komercyjnych przeszczepów. W 2020 roku Prokuratura Krajowa w Polsce dostarczyła informacje, że liczba osób, której dotyczył handel ludźmi, wynosi 269, w tym 1 osoba została wykorzystana w celu pozyskania tkanek lub narządów [25]. Są to tylko dane zgłoszone, natomiast faktyczna liczba nielegalnych transplantacji z dużym prawdopodobieństwem była znacznie wyższa [25].

Należy mieć na uwadze, że obecnie wciąż nie są dostępne wystarczające zasoby informacji dotyczące nielegalnego handlu narządami, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Mimo uzupełniania braków informacji w artykułach naukowych danymi z doniesień medialnych, to wciąż większość informacji dotyczących nielegalnych transplantacji jest niepewna i domniemana. Jest to efekt przebiegłych metod stosowanych przez handlarzy. Wśród różnych form handlu ludźmi, handel narządami wciąż jest najbardziej ukrytą formą, która wykorzystuje liczne luki prawne. Wiele krajów nie posiada również solidnych praw i przepisów, które pozwoliłyby kontrolować lub nawet zidentyfikować sprawców i handlarzy, a ślady przestępcze w zakresie handlu narządami łatwo się niszczą. Przekłada się to na skąpe ilości informacji dotyczące tego procederu [16].

3. Międzynarodowe inicjatywy na rzecz walki z problemem handlu ludzkimi narządami

Walka z nieetycznym pobieraniem i wykorzystaniem ludzkich narządów stanowi niemałe wyzwanie dla polityków, organizacji międzynarodowych, ekspertów z dziedziny medycyny i prawa. Ich współpraca zaowocowała przyjęciem licznych oświadczeń, konwencji i deklaracji. W pracy przedstawiono najważniejsze z nich.

3.1. Konwencja o ochronie praw człowieka i godności istoty ludzkiej w odniesieniu do zastosowań biologii i medycyny – 4 kwietnia 1997 roku

Z punktu widzenia handlu narządami ważne miejsce wśród opublikowanych konwencji stanowi ta z 4 kwietnia 1997 roku z Oviedo w Hiszpanii. Jest to konwencja o prawach człowieka i biomedycynie, mająca chronić *prawa człowieka i godność istoty ludzkiej w odniesieniu do zastosowań biologii i medycyny*. Odwołując się do wcześniej przyjętych dokumentów, takich jak Powszechna deklaracja praw człowieka z 10 grudnia 1948 roku czy Europejska Konwencja o ochronie praw i wolności z 1950 roku, sygnatariusze Konwencji z Oviedo świadomi, iż *niewłaściwe wykorzystanie biologii i medycyny może zagrażać godności ludzkiej* uzgodniły, że:

pobranie narządów lub tkanek od żyjącego dawcy w celu dokonania przeszczepu może być przeprowadzone jedynie dla uzyskania terapeutycznej korzyści biorcy i tylko wtedy, gdy nieosiągalny jest odpowiedni narząd lub tkanka od osoby zmarłej, a nie istnieje alternatywna metoda.

Zgodnie z artykułem 21 Konwencji z Oviedo *ciało ludzkie i jego części nie mogą, same w sobie, stanowić źródła zysku*. Ponadto zwrócono uwagę na niebezpieczeństwa związane z niewłaściwym przeprowadzaniem przeszczepów narządów, zwłaszcza na te, które mogą stanowić zagrożenie dla życia i zdrowia lub godności osoby ludzkiej [26].

3.2. Deklaracja Stambulska

Jednym z dokumentów prawnie określających sprawę handlu narządami i turystyki transplantacyjnej jest Deklaracja Stambulska. Dokument ten został wydany podczas Międzynarodowego Szczytu na temat Turystyki Transplantacyjnej i Handlu Narządami, zwołanego przez Towarzystwo Transplantacyjne i Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologiczne w Stambule w Turcji w 2008 roku. Deklaracja Stambulska powstała dzięki inicjatywie Światowej Organizacji Zdrowia, która w 2004 roku wezwała państwa członkowskie *do podjęcia działań w celu ochrony najuboższych i najbardziej narażonych grup przed turystyką transplantacyjną oraz sprzedażą tkanek i narządów*. Było to związane z narastającymi problemami sprzedaży narządów, turystyki transplantacyjnej w kontekście światowego niedoboru narządów do transplantacji [27]. W 2010 roku powstała Deklaracja Stambulskiej Grupy Custodian (DICG, ang. *Declaration of Istanbul Custodian Group*), której celem jest nadzorowanie rozpowszechniania Deklaracji Stambulskiej oraz reagowanie na nowe wyzwania w handlu narządami i turystyce transplantacyjnej [28]. DICG opublikowała nową wersję Deklaracji w 2018 roku po konsultacjach społecznych z odpowiednimi zainteresowanymi stronami.

Ogólnym celem Deklaracji Stambulskiej, zgodnie z jej preambułą, jest wyrażenie determinacji profesjonalistów zajmujących się dawstwem i transplantacją oraz ich współpracowników w pokrewnych dziedzinach, aby zmaksymalizować korzyści płynące

z przeszczepów i zapewnić sprawiedliwy podział z potrzebującymi, bez polegania na nieetycznych i opartych na wyzysku praktykach, które zaszkodziłyby biednym i bezsilnym ludziom na całym świecie [29].

Deklaracja Stambulska jest pierwszą międzynarodową deklaracją odróżniającą turystykę transplantacyjną od podróży w celu przeszczepienia. Należy jednak pamiętać, że Deklaracja ma być raczej przewodnikiem dla osób decydujących się na przeszczep i pracowników służby zdrowia, niż prawnie wiążącym dokumentem. Liczne krajowe i międzynarodowe towarzystwa medyczne oraz organy rządowe zajmujące się transplantacją narządów poparły (tzn. zgodziły się przestrzegać zasad) deklarację [29]. Polska również zgodziła się na wykonywanie konwencji stambulskiej. Została ona podpisana przez Polskę 18 grudnia 2012 roku, a ratyfikowana w kwietniu 2015 roku [30].

Konwencja Stambulska określa 11 zasad. Część z nich skupia się na profilaktyce, jak na przykład Zasada 1, która wzywa rządy do *opracowania i wdrożenia etycznie i klinicznie uzasadnionych programów zapobiegania i leczenia niewydolności narządów* i Zasada 6, która wzywa rządy do zapewnienia przejrzystości i odpowiedzialności w praktykach dawstwa, przydzielania i przeszczepiania narządów [31]. Celem innych jest skupienie się na prohibicji, w tym kryminalizacji handlu narządami i ludźmi w celu pobrania narządów (Zasada 3) oraz wdrażania strategii, których celem jest zniechęcenie pacjentów do turystyki transplantacyjnej lub jej zapobieganie (Zasada 10). Zasady konwencji podkreślają również znaczenie sprawiedliwego dostępu do usług dawstwa i transplantacji (Zasada 7) oraz potrzebę dążenia krajów do osiągnięcia samowystarczalności w zakresie dawstwa i przeszczepiania narządów (Zasada 11) [31].

Deklaracja Stambulska została uznana i zatwierdzona przez około 115 światowych instytucji zajmujących się kwestią transplantacji narządów. Dzięki temu wiele krajów stworzyło i wprowadziło w życie ścisłe przepisy związane z dawstwem narządów, co przełożyło się na skuteczniejszą kontrolę procedur związanych z transplantacją na całym świecie [17].

3.3. Zalecenia w sprawie zakazu, zapobiegania i eliminacji handlu narządami w Azji (Deklaracja z Tajpej)

W 2008 roku prace grupy zadaniowej *Asia Task Force on Organ Trafficking* – 14 niezależnych badaczy, ekspertów z dziedzin, takich jak medycyna, etyka czy prawo, powołanych przez *National Taiwan University* [32] – zaowocowały przyjęciem zaleceń dotyczących zapobiegania, zakazu i eliminacji handlu narządami w Azji (tzw. Deklaracja z Tajpej). Za cel, podobnie, jak w przypadku Deklaracji Stambulskiej, postawiono dbałość o etykę i sprawiedliwość w zakresie donacji i przeszczepów narządów, a także eliminację ryzyka zagrożeń w tej sferze. Specjaliści położyli bowiem nacisk m.in. na konieczność uchwalenia w poszczególnych krajach przepisów jasno regulujących praktyki dotyczące transplantacji narządów, jak również potrzebę przyjęcia międzynarodowego traktatu umożliwiającego skuteczne wdrożenie międzynarodowych norm związanych z oddawaniem i pobieraniem narządów. Wezwano także przywódców państw azjatyckich do działań na rzecz poprawy sytuacji ekonomicznej swych obywateli celem ograniczenia liczby przypadków handlu narządami [33].

3.4. Oświadczenie Światowego Towarzystwa Medycznego (WMA)

W związku z Deklaracją Stambulską, Światowe Towarzystwo Medyczne wydało przyjęte w 2012 roku na 63. Zgromadzeniu Ogólnym WMA i poprawione w 2017 roku oświadczenie w sprawie donacji narządów i tkanek [34]. Kluczowe punkty oświadczenia zawierają m.in.: zdecydowane potępienie handlu ludzkimi narządami, wezwanie krajowych stowarzyszeń medycznych do współpracy z rządami państw i odpowiednimi instytucjami celem zapewnienia należytego przestrzegania protokołów etycznych i klinicznych związanych z donacją, a także apel skierowany bezpośrednio do chirurgów zajmujących się transplantacją o uczciwość w tych kwestiach.

3.5. Oświadczenia przywódców religijnych

Wspólna Deklaracja Przywódców Religijnych Przeciwko Współczesnemu Niewolnictwu z 2014 roku oraz Magisterium Papieskie w 2016 roku na Szczycie Sędziów w sprawie Handlu Ludźmi Przystępczości Zorganizowanej także poparły ww. inicjatywy. W roku 2017 w Rzymie 77 głównych liderów opinii międzynarodowej społeczności transplantacyjnej uczestniczących w Szczycie Papieskiej Akademii Nauk w Sprawie Handlu Narządami zgodnie poparło stanowisko uczestników Watykańskiego Szczytu Burmistrzów z 2015 roku, uznając handel ludźmi i handel narządami ludzkimi za *prawdziwe zbrodnie przeciwko ludzkości* i wyrażając chęć współpracy w zwalczaniu tego typu przestępstw [35]. Dodatkowo zgromadzenie przedstawiło szereg zaleceń dla rządów państw, wymiarów sprawiedliwości, przywódców religijnych, ministerstw zdrowia, stowarzyszeń medycznych, a także społeczeństwa ogółem. Postulowano m.in.: aby wszystkie narody i kultury uznały za przestępstwo handel ludźmi dla narządów, handel narządami, wykorzystanie narządów od straconych więźniów czy też płatności na rzecz dawców bądź bliskich krewnych zmarłych dawców. Miałoby to wiązać się jednocześnie z pociąganiem do odpowiedzialności prawnej osób dopuszczających się tych czynów. Ponadto – zdaniem ekspertów – rządy państw ustanowić powinny ramy prawne zapewniające wyraźną podstawę do zapobiegania i ścigania podobnych przestępstw oraz zapewniające ochronę ofiarom [35].

3.6. Oświadczenia organów ONZ

Konwencja Narodów Zjednoczonych przeciwko międzynarodowej przestępczości zorganizowanej z 2000 roku (tzw. Konwencja z Palermo; ratyfikowana przez 191 państw [36]) oraz Konwencje Rady Europy przeciw handlowi ludźmi z 2005 roku (ratyfikowana przez 48 państwa Europy [37]) i przeciw handlowi organami ludzkimi z 2015 roku również potępiają omawiane zjawiska, uznając je za przestępstwo. Wskazują konieczność pociągnięcia do odpowiedzialności prawnej dopuszczających się bądź podżegających do nich profesjonalistów z dziedziny transplantacji. Dokumenty te zyskały szerokie poparcie, są bowiem kluczowe dla innowacyjnej polityki zwalczania nierówności społecznych. Zarówno handel ludźmi w celu pobrania narządów, jak i handel samymi narządami stoi w sprzeczności z Agendą Zgromadzenia Ogólnego Narodów Zjednoczonych na rzecz zrównoważonego rozwoju 2030. Osoby ubogie wykorzystywane do pobrania narządów nie mają bowiem szansy na uzyskanie przeszczepu w razie potrzeby, a taka sytuacja godzi w prawa człowieka i ideę sprawiedliwości społecznej [35].

4. Podsumowanie

Nielegalny handel ludzkimi narządami to poważny i wciąż aktualny problem ogólnoswiatowy, którego nie udało się wyeliminować mimo licznych regulacji prawnych i którego rzeczywista skala nie została do końca poznana [45]. Stanowi on naruszenie praw człowieka, ludzkiej godności i nietykalności cielesnej. Pomimo prawnego zakazu sprzedaży organów w znacznej części świata, na czarnym rynku wciąż zakupić można chociażby nerkę czy serce. W związku z faktem, iż transplantologia zmagą się z deficytem narządów, zapotrzebowanie na tego typu „towary” nie zmniejszy się. Dlatego ważne jest uświadamianie społeczeństwa, że dobrowolne dawstwo narządów odgrywa istotną rolę w ratowaniu życia ludzkiego. Potrzebna jest także jednomyślność państw w przyjęciu ujednoliconych przepisów prawnych, aby skutecznie przeciwdziałać tym nielegalnym procederom.

Literatura

1. Szmyt D., *Postawy wobec alokacji narządów do przeszczepów*, Magazyn Pielęgniarki Położnej, 12, 2012, s. 38.
2. Buczyński S.M., Snopek P., *Aspekty kryminologiczne nielegalnego obrotu narządami, tkankami oraz komórkami ludzkimi*, Hygeina Public Health, 49, 2013, s. 229-234.
3. McGuinness S., Mchale J.V., *Transnational crimes related to health: How should the law respond to the illicit organ tourism?*, Legal Studies, 34, 2014, s. 684.
4. Ghahramani N., Rizv S., Padilla B., *Paid Donation: A Global View*, Advances in Chronic Kidney Disease, 19, 2012, s. 262-268.
5. Chmiel S., *Spoleczne i kulturowe bariery martwego dawstwa narządów w opinii koordynatorów transplantacyjnych, praca doktorska napisana pod kierunkiem dr. hab. Waltera Żelaznego, prof. UwB*, Uniwersytet w Białymstoku, Wydział Historyczno-Socjologiczny, Białystok 2014.
6. <https://sztetl.org.pl/pl/slownik/przestepczosc> [data dostępu: 16.02.2023].
7. Reuter P., Truman E.M., *Chasing dirty money: The fight against money laundering*, Institute for International Economics, Washington D.C. 2004, s. 36-38.
8. Anuj Chopra, *Organ-Transplant Black Market Thrives in India*, www.sfgate.com/crime/article/Organ-transplant-black-market-thrives-in-India-3228883.php [data dostępu: 15.05.2023].
9. Pugilese E., *Organ Trafficking and the TVPA: Why One Word Makes a Difference in International Enforcement Efforts*, Journal of Contemporary Health Law & Pol, 24, 2007, s. 181-208.
10. Schwark D., *Organ Conscriptio: How The Dead Can Save The Living*, Journal of Law and Health, 24, 2011, s. 323-336.
11. www.rp.pl/swiat/art13831631-chinczycy-przestana-zabierac-organy-wiezniom#ap-1 [data dostępu: 15.02.2023].
12. Duguay J.P., Hermon B., Smith A., *Trafficking in Human Organs: An Overview (Background Paper)*, Library of Parliament, Canada, Ottawa 2021.
13. www.transplant-observatory.org/2021-global-report-5/ [data dostępu: 15.05.2023].
14. www.poltransplant.org.pl/statystyka_2022.html [data dostępu: 13.05.2023].
15. www.poltransplant.org.pl/statystyka_2021.html [data dostępu: 19.12.2022].
16. Shimazono Y., *The state of the international organ trade: a provisional picture based on integration of available information*, Bulletin of the World Health Organization, 85, 2007, s. 955-962.
17. Alnour H., Sharma A., Halawa A., Alalawi A., *Global Practices and Policies of Organ Transplantation and Organ Trafficking*, Exp Clin Transplant, 20, 2022, s. 717-731.

18. Norris S., *Organ Donation and Transplantation in Canada: Statistics, Trends and International Comparisons*, Publication No. 2020-28-E.
19. United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], *Assessment Toolkit: Trafficking in Persons for the Purpose of Organ Removal*, Vienna 2015, s. 10.
20. May Ch., *Transnational Crime and the Developing World*, Global Financial Integrity, marzec 2017, s. 29.
21. UNODC, 2018, s. 30.
22. Rizvi A., *Pakistan: Legislative framework on transplantation. Second global consultation in human Transplantation*, Genewa marzec 2007.
23. Scheper-Hughes N., *Prime numbers: organs without borders*, Foreign Policy, luty-marzec 2005.
24. Ghods A.J., Nasrollahzadeh D., *Transplant tourism and the Iranian model of renal transplantation program: ethical considerations*, Experimental and Clinical Transplantation, 3, 2005, s. 351-354.
25. *Raport Handel ludźmi 2020 r.*, Departament Analiz i Polityki Migracyjnej Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji, 2020, s. 19.
26. www.poltransplant.org.pl/konwencja_o_prawach.html [data dostępu: 15.02.2023].
27. International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking, *The Declaration of Istanbul on Organ Trafficking and Transplant Tourism*, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 3, 2008, s. 1227-1231.
28. www.theisn.org/declaration-of-istanbul-custodian-group/ [data dostępu: 14.05.2023].
29. Deklaracja Stambulska – wydanie z 2018 r., „Preambuła”, s. 1.
30. www.gov.pl/web/rodzina/wykonywanie-konwencji-stambulskiej-przez-polske [data dostępu: 15.05.2023].
31. Deklaracja Stambulska – wydanie z 2018 r., s. 3.
32. United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC, *Trafficking In Persons for the Purpose of Organ Removal, Assessment Toolkit*, United Nations, Vienna 2015.
33. Asian Task Force on Organ Trafficking, *Recommendations on the prohibition, prevention and elimination of organ trafficking in Asia, Taipei Recommendations*, January 2008.
34. World Medical Association. WMA Statement on Organ and Tissue Donation [Internet]. France: WMA; 2017 Oct 17. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-organ-and-tissue-donation/> [data dostępu: 20.12.2022].
35. Malek-Hosseini S.A., *Statement of the Pontifical Academy of Sciences Summit on Organ Trafficking and Transplant Tourism*, International Journal of Organ Transplantation Medicine, 2, 2017, s. 33-34.
36. https://treaties.un.org/pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=XVIII-12&chapter=18&clang=_en [data dostępu: 15.05.2023].
37. www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=signatures-by-treaty&treatynum=197 [data dostępu: 15.05.2023].

Nadal aktualny problem – handel ludzkimi narządami

Streszczenie

Stale brakuje narządów do przeszczepów, a liczba potrzebujących wciąż rośnie, co powoduje, że kwitnie nielegalny handel ludzkimi narządami. Problem ten dotyczy całego świata, ponieważ dawcami są przede wszystkim ludzie pochodzący z krajów rozwijających się, a biorcami obywatele państw zamożnych. Handel narządami jest bardzo dochodowy, co spowodowało powstanie zorganizowanych sieci przestępczych, które wykorzystują trudne warunki materialne swoich ofiar. Skala tego problemu mogłaby się zmniejszyć, gdyby społeczeństwo posiadało większą wiedzę na temat transplantacji, a tym samym chętniej oddawało narządy na ten cel.

Praca ma na celu przybliżenie tematyki handlu ludzkimi narządami, ponieważ pomimo że jest on zabroniony prawnie i nieetyczny, to stanowi znaczną część czarnego rynku.

Słowa kluczowe: handel ludzkimi narządami, przeszczepy, prawa człowieka

Still an ongoing problem – trafficking in human organs

Abstract

There is a constant shortage of organs for transplantation, and the number of those in need continues to grow, causing the illegal trade in human organs to flourish. This problem affects the whole world, as the donors are mostly people from developing countries and the recipients are citizens of wealthy countries. Organ trafficking is very profitable which has resulted in the emergence of organized criminal networks that take advantage of the difficult material conditions of their victims. The scale of this problem could be reduced if the public had more knowledge about transplantation, and thus would be more willing to donate organs for this purpose.

The paper aims to introduce the subject of human organ trafficking, because although it is prohibited by law and unethical, it is a significant part of the black market.

Keywords: human organ trafficking, transplantation, human rights

Indeks Autorów

Adamiec-Organisziok M.	84
Bil-Lula I.	62
Cienciała Ł.	84
Cogiel K.	19, 29, 40, 99
Gajewska B.	62, 75
Goławski M.	29, 40
Grudnik K.	29, 40
Grussy K.	62
Janaszczyk A.	49
Kapałka M.	19
Kasperczyk J.	19, 29, 40, 99
Kociuba Sz.	62
Krawiec M.	19
Lau K.	19, 29, 40, 99
Lecnar A.	99
Ochocka L.	84
Olchowska-Kotala A.	9
Pawlikowski J.	84
Prokurat M.	19, 29, 40, 99
Skonieczna M.	84
Sobczak K.	49
Strzadała A.	9
Śliwińska-Mossoń M.	75
Wadowska K.	75
Węgrzyn M.	84
Ziółkowska G.	99