

**Odbor za primijenjenu genomiku  
Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti**

**Strategija razvoja primijenjene genomike u Hrvatskoj**

**Sadržaj**

Uvod

Biomedicina

Biosigurnost i biozaštita

Forenzička genomika

Etička načela primijenjene humane genomike

Biotehnologija

Bioinformatika i računalna biologija

Dodatak. Izrada Strategije

**Uvod**

Iznimno brz napredak genomike, znanja i tehnologije učinio je genomiku široko dostupnom i primjenjivom u brojnim domenama ljudske djelatnosti. Sekvencioniranje ljudskog genoma za koje je trebalo u projektu humanog genoma 13 godina uz trošak veći od 300 milijuna američkih dolara, danas je izvedivo tijekom par dana uz cijenu od manje od 1 000 američkih dolara. Ujedno su razvijene nove metode manipulacije genima, primjerice gensko editiranje, koje će u skoroj budućnosti pružiti neslućene mogućnosti mijenjanja genske osnove organizama. Takvi zahvati pružiti će nove mogućnosti genske terapije ili novih biotehnoloških postupaka, ali su i prijetnje koje donose nekontrolirano ili zlonamjerno upletanje u genomska svojstva organizama, od ljudi do bakterija i virusa. Stoga ćemo istovremeno biti suočeni s brojnim etičkim i pravnim pitanjima primjene genomike.

Genomika je temelj personalizirane ili precizne medicine koja podrazumijeva dizajniranje individualne medicinske skrbi (prevencije, dijagnoze, liječenja) sukladno precizno određenim osobnim molekularnim obilježjima (genomskim i ostalima), ponašanja i okolišnih čimbenika te osobnih vrjednota. Poznavanje genomskih osobina bolesti sve će više farmaceutska industrija koristiti za dizajniranje lijekova usmjerenih definiranom cilju. Republika Hrvatska (RH) je i potpisnica Deklaracije „Towards access to at least 1 million sequenced genomes in the European Union by 2022“ što je obvezuje da sudjeluje u prikupljanju genomskih podataka, primjenjuje genomiku u medicinskoj praksi i promiče koncept personalizirane medicine.

Osim njene primjene u kliničkoj medicini, primijenjena genomika imat će ulogu u proizvodnim procesima koji uključuju biotehnološke postupke što će doprinijeti učinkovitom korištenju energijskih izvora, održivom proizvodnom razvoju i zaštiti okoliša. Isto tako, primijenjena genomika je nužna za razvoj novih biotehnoloških procesa te praćenja i razumijevanja nastanka ekoloških promjena.

Za sigurnost zemlje nužna je suvremena forenzika, biosigurnost i biozaštita u kojima je primjena genomike nezaobilazna za identifikaciju osoba ili bioloških štetnih čimbenika.

Primjena genomike generira ogroman broj veoma raznovrsnih informacija (tzv. *big data*) koje dobivaju svoje puno značenje kada se integriraju s fenotipskim, okolišnim i drugim relevantnim značajkama. Za pohranu, razmjenu, analizu i interpretaciju ovako ogromnog broja složenih podataka potrebno je razviti bioinformatičke platforme koje će zadovoljavati pojedine domene primijenjene genomike.

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti potakla je 2019. godine postupak za priključenje RH konzorciju Elixir. Očekujemo da će sljedeće godine Hrvatska postati punopravna članica konzorcija Elixir što će omogućiti pohranu i razmjenu genomičkih i drugih bioznanstvenih podataka, korištenje bioinformatičkih alata, međunarodnu suradnju i edukaciju. Članstvo u

konzorciju Elixir biti će značajan iskorak u strukturi genomičkih istraživanja, ali i obveza u generiranju znanstvenih podataka i sudjelovanju u njihovoj izmjeni i obradi. Da bi tome Hrvatska bila dorasla i konkurentna s ostalim državama članicama, nužno je stalno promicanje vrsnoće genomičkih istraživanja.

## **Biomedicina**

Izuzetno brzi razvoj genomike i genomičke tehnologije (primjerice sekvenciranje nove generacije, gensko uređivanje) omogućuje učinkovitu primjenu genomike u svim područjima biomedicine uključujući i sve oblike zdravstvene skrbi, prevencije, dijagnostike i liječenja. Primjerice, ističemo genomsku dijagnostiku nasljednih bolesti koja omogućuje u određenim bolestima i usmjereno liječenje, genomsku karakterizaciju tumora i prema tome usmjerenu terapiju, farmakogenomičku karakterizaciju koja omogućuje optimalno doziranje brojnih lijekova, utvrđivanje genomičkih biljega kao rizičnih čimbenika mnogih kroničnih neinfektivnih bolesti, što omogućuje pravodobne preventivne mjere te danas nezaobilaznu genomsku mikrobiološku dijagnostiku. Zbog svoje dijagnostičke i predskazujuće snage, kao i opće primjenjivosti, očekuje se da će genomska medicina široko utjecati na sustav zdravstvene skrbi te dovesti do njezove preobrazbe.

Primijenjena genomika u biomedicini obuhvaća potpodručja genetike, transkriptomike i epigenetike, a bavi se korištenjem informacija iz navedenih područja u dijagnostičke, prognostičke i terapijske svrhe. Razvoj primijenjene genomike u biomedicini je od vitalne važnosti za hrvatsko zdravstvo, gospodarstvo i društvo u cjelini. Ključni čimbenici koji će odrediti smjer razvoja biti će pronalaženje ekonomski održivog modela, obrazovanje i zadržavanje stručnjaka, interdisciplinarni pristup, primjena novih tehnologija te integracija sa znanstvenim aktivnostima.

Trenutačno je primijenjena genomika u biomedicini u Republici Hrvatskoj ograničena na nekoliko središta koja su uglavnom tehnološki slabije razvijena. Mnogi aspekti primijenjene genomike ovise djelomično ili potpuno o suradnji sa središtima i laboratorijima u inozemstvu. Strategija razvoja primijenjene genomike u biomedicini bi trebala povećati kapacitete Republike Hrvatske u samostalnoj primjeni različitih aspekata genomike, a sve treba biti zasnovano na jasnim ekonomskim postavkama.

Napredak primijenjene genomike u biomedicini je usko povezan sa znanstvenim aktivnostima u području genomike i nerijetko proizlazi iz takvih znanstvenih aktivnosti. Poticanje snažnije integracije primijenjene genomike i genomike u znanosti donijet će višestruku korist ovim područjima. S jedne strane će olakšati povezivanje sa svjetskim središtima izvrsnosti kroz europske i multinacionalne znanstvene projekte, što će doprinijeti stručnom napredovanju pojedinaca i poticanju izvrsnosti. Nadalje, integracija aktivnosti u znanosti i u primijenjenoj genomici omogućiti će racionalan utrošak sredstava prilikom nabave i održavanja skupe opreme, izobrazbe stručnjaka te praćenja suvremenih saznanja ovog područja. Ovo bi se trebalo postići sinergijskim djelovanjem sredstava iz strukturnih fondova, znanstvenih zaklada i drugih javnih sredstava. Konačno definiranje ustrojstva i funkcioniranja javnog sustava primijenjene genomike treba biti doneseno nakon dubinske analize financijske održivosti i u suradnji s domaćim i inozemnim stručnjacima iz ovog područja.

Jedan od glavnih pokretača razvoja primijenjene genomike u biomedicini trebalo bi biti **nacionalno središte (institut) za primijenjenu genomiku**, a koje bi djelovalo u sklopu postojeće ustanove koja ima kadrovski i tehnologijski potencijal, poput medicinskog fakulteta ili kliničkog bolničkog centra ili integriran s više takvih ustanova. To integrirano središte bi pružalo složene dijagnostičke i konzultacijske usluge svim zdravstvenim ustanovama u RH, a i šire. Pored toga u sklopu središta bi se odvijala i edukacija stručnjaka u području primijenjene genomike u biomedicini. Središte bi se bavilo i znanstvenim aktivnostima, čime bi se osigurala i izvrsnost te međunarodna prepoznatljivost samog središta i RH. Nacionalno središte (institut)

za primijenjenu genomiku bi razvijalo i personaliziranu medicinu, medicinsku biotehnologiju i nanotehnologiju zajedno s odgovarajućim drugim središtima. Središte bi bilo rasadište genomske tehnologije s prijenosom znanja nužnoga za razvoj područnih laboratorija koji bi primjenjivali genomičku tehnologiju u opsegu rutinskog rada. Također, središte bi udomilo bazu pohrane bioloških uzoraka. Baza genomičkih podataka s odgovarajućim bioinformatičkim platformama omogućila bi prikupljanje i obradu genomičkih podataka i njihovu međunarodnu dostupnost (primjerice putem konzorcija Elixir).

Pored nacionalnog središta, primijenjenom genomikom u biomedicini bi se bavili i povezani laboratoriji koji bi bili fokusirani na manje složena ili određena područja. Jedan od ključnih problema u razvoju složenih tehnologija, što uključuje primijenjenu genomiku u biomedicini, je nedostatak i odljev stručnjaka. Nužno je promijeniti sustav financijskog nagrađivanja takvih stručnjaka, što bi uz povoljne uvjete profesionalnog napredovanja omogućilo ostanak visokoobrazovanih stručnjaka.

Bavljenje primijenjenom genomikom u biomedicini nije moguće bez timskog rada i interdisciplinarnog pristupa. Timovi bi trebali biti sačinjeni od liječnika specijalista odgovarajućih grana medicine, specijalista i visokoobrazovanih stručnjaka biomedicinske tehnologije, bioinformatičara, biomedicinskih matematičara te tehničkog osoblja. Zakonskim aktima je potrebno regulirati tko je ovlašten interpretirati rezultate genomičkih analiza i koja je uloga pojedinih članova tima u skladu s najboljim praksama u svijetu i kompetencijama pojedinih profesija u zdravstvu. Obzirom na najnovije rezultate (prvo do sada objavljeno sekvenciranje cijelog genoma), a koje je nedavno publicirao The Telomere-to-Telomere (T2T) Consortium, nužno je predvidjeti tehnologije i postupke (sekvenciranje dugih sekvenci (*engl. long-read sequencing*) koji će pored analize eukromatina istodobno analizirati i dio genoma koji sadrži uzastopno ponavljajuće dijelove DNA, uglavnom u centromernim i telomernim regijama (heterokromatin).

Specifična uloga bioinformatičara i biomedicinskih matematičara te sličnih struka bi bila u analizi i rukovanju velikim podacima (*engl. big data*). Timski pristup bi omogućio lakšu primjenu strojnog učenja i umjetne inteligencije, pristupa za koje se očekuje da bi značajno mogli unaprijediti zdravstvenu skrb. Osim toga, središte i institucije pri kojima bi djelovali laboratoriji za primijenjenu genomiku u biomedicini bi morali imati podršku stručnjaka za pravna i etička pitanja vezana uz primijenjenu genomiku. Nužna je i izrada primjerenih zakona koji bi regulirali ovo osjetljivo područje, uključujući vlasništvo nad genomskim podacima pacijenata, pohranjivanje, rukovanje i pristup tim podacima.

Brz napredak biomedicinskih znanosti neizostavno uključuje nužnost izobrazbe svih zanimanja u ovom sektoru, ali i građanstva općenito. Planiranje ovakve izobrazbe u rano životno doba (srednja škola i gimnazija) neminovno stvara povoljne uvjete bolje informiranosti na općoj razini stanovništva, informirano sudjelovanje u društvenim aktivnostima i odlučivanjima javnosti u ovom području, te činjenično utemeljena razmišljanja i razložno prihvaćanje novina u zdravstvenoj skrbi koje će donijeti već aktualno razdoblje personalizirane medicine.

U dodiplomskoj i poslijediplomskoj edukaciji profesija u biomedicini i informatici, potrebno je osuvremenjivanje postojećeg kurikula novim saznanjima iz područja primijenjene genomike u biomedicini. Ovi sadržaji moraju biti zastupljeni i u poslijediplomskim i specijalističkim poslijediplomskim studijima. Potrebno je predvidjeti da za potrebe naše populacije ovi oblici nastave mogu zajedno povezati više profesija u biomedicini i zdravstvu, radi ekonomiziranja postojećeg nastavnog kadra, ali i ostvarivanja interprofesionalnih komunikacija i suradnje. Edukacija na diplomskoj i poslijediplomskoj razini mora biti poticana u smislu razmjene studenata, nastavnika i stručnjaka u okviru međunarodne razmjene, a što će doprinijeti dodatno

prijenosu znanja, vještina, tehnologija i suradnje.

Vrlo važno je poticati osnivanja nacionalnih stručnih društava stručnjaka u području genomike i svih zainteresiranih radi cjeloživotne edukacije, razvoja struke, boljeg povezivanja ovih stručnjaka i učinkovitog povezivanja i suradnje sa sličnim društvima u Europi i svijetu.

Navedena strategija primijenjene genomike u medicini i zdravstvu je neprijeporna, a uključujući i izravnu korist u zdravstvenoj skrbi, tj. redovitoj i rutinskoj primjeni su realne i brzo ostvarive. To se odnosi na sva područja medicine i zdravstva, te strategija mora sadržavati okvire koji upravo omogućuju podjednaku primjenu ovih saznanja sukladno postojećim znanstvenim dokazima u medicini. Vrlo je važno je na razini Ministarstva zdravstva i medicinskih fakulteta osnovati povjerenstva sa savjetodavnim ulogom, sastavljena od stručnjaka iz RH i Europe (s dokumentiranom relevantnom ekspertizom), radi potrebe davanja stručnog kompetentnog mišljenja pri donošenju odluka o prijenosu i primjeni saznanja ovog područja sa svrhom suvremene i učinkovite zdravstvene skrbi stanovništva RH. Ovaj dio strategije uključuje i osnivanje, upravljanje i zaštitu baza biomedicinskih podataka te registara bolesnika.

### **Nacionalna i EU regulativa za genomiku u biomedicini i zdravstvu**

Na razini EU legislative postoje propisi i zakoni koji se odnose na genomiku, genska istraživanja i dijagnostičke genetičke pretrage u ljudi, te je potrebno poznavati EU legislativu za ovo područje i prilagoditi u budućnosti nacionalne zakone onima u EU. Potrebna je suradnja odgovarajućih stručnjaka pravnika za provjeru i prilagodbu postojećih EU propisa u izradi strategije primijenjene genomike u RH. Također je nužno upoznavanje profesija u biomedicini sa sadržajem, značenjem i primjenom ovih propisa u EU, radi njihove pravovremene primjene i sprječavanje namjerne ili nehotične ugroze prava i privatnosti korisnika i djelatnika u ovom području. Važno je osigurati mogućnosti povezivanja s industrijom u okviru postojećih nacionalnih i EU propisa.

Ustav RH omogućuje pružanje zdravstvenih usluga i promicanje zdravlja ljudi u području Biomedicine i zdravstva. Europska unija (EU) ima strateški utjecaj na ekonomsku i socijalnu stabilnost. Zemlje EU i svijeta povezuju se radi digitalne transformacije zdravstvene skrbi, uvođenjem novih genomske tehnologije. Etičke i pravne implikacije, poput zaštite osobnih podataka, sigurnosti pohranjenih podataka i jasna pravila vlasništva nad genetičkim podacima važan je dio genomike. Integriranje genomike u zdravstvo je globalna odgovornost.

Povezivanje genomske baza podataka milijuna genoma u EU do 2022. "*Towards access to 1 million Genomes in the EU by 2022*" potpisalo je 20 država članica uključujući RH. Sekvenciranje milijun genoma omogućit će korisnicima pretraživanje i pristup podacima putem učinkovite strukture upravljanja podacima. Osigurati će se da istraživači, zdravstveni djelatnici, djelatnici koji pružaju usluge u dijagnostici i terapiji, udruge pacijenata, građani i parlamenti u zemljama EU-a mogu imati koristi od punog potencijala genomike za unaprjeđenje personalizirane medicine, ciljanih zdravstvenih intervencija koje vode boljoj prevenciji, ranoj dijagnozi i liječenju ljudskih bolesti, od (rijetkih) monogenetskih bolesti do zloćudnih i zaraznih bolesti. To je putokaz za razmjenu strategija, standarda i podataka na međunarodnoj razini kako bi se ubrzale i prihvatile promjene kroz globalno učenje za europsko digitalno tržište (engl. *Learning health system*). Suvremeni model online edukacije uključuje edukaciju za konkurentnost na tržištu.

Treba implementirati strojno učenje i umjetnu inteligenciju (engl. *machine learning/artificial intelligence, ML/AI*) za stratifikaciju i personalizaciju-kliničkih entiteta i preciznu medicinu. Prioritet je interdisciplinarnost i relevantna ekspertiza za implementaciju validnih rješenja kako bi se olakšala dijagnostika i terapija, te smanjili troškovi u zdravstvu.

## **Zakon o primijenjenoj genomici**

Cilj je regulirati genetičko testiranje u zakonodavnom okviru, podržati odgovorno, jednako i sigurno korištenje genetičkih podataka u korist dobrobiti i zdravlja, uspostaviti nacionalnu centraliziranu bazu podataka gena, egzoma i genoma, podržati upotrebu genetičkih podataka u istraživačke i zdravstvene svrhe radi usklađenog elektroničkog zdravstvenog kartona za svakog građanina EU-a.

(Overview of EU National Legislation on Genomics, 2018. )

Strategija podržava i promiče oblikovanje zdravstvene politike utemeljene na dokazima. Neophodna je izravna suradnja s kreatorima politika i stručnjacima, te suradnja s istraživačkim središtima, međunarodnim organizacijama na analizi zdravstvenih sustava i trendova politike. Predlaže se povezivanje sa sljedećim institucijama: Svjetska zdravstvena organizacija, Europska komisija, Svjetska banka, Nacionalna i međunarodna središta izvrsnosti, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Odbor za primijenjenu genomiku i vlada RH.

Nacrt nacionalne Strategije usredotočen na relevantnost politike i provedbu opcija politike biti će upućen vladi RH. Integriranje genomike u zdravstvo multidisciplinarna je suradnja akademije, vlasti, istraživača, specijalista pojedinih područja, industrije i građana.

## **Biosigurnost i biozaštita**

Problem biosigurnosti i biozaštite je izrazito složen i pokriva čitav spektar segmenata u kojima zdravlje ljudi može biti ugroženo – od klimatskih promjena preko bioterorizma do visokopatogenih mikroorganizama i mnogih drugih rizičnih okolnosti. Vjerojatno nikada kao danas ova tema nije bila tako aktualna, s obzirom na globalnu opasnost od terorizma, ali i brojne ratove i prirodne katastrofe, migracije kojima svakodnevno svjedočimo te pandemiju COVID-19. Posljednjih godina suočeni smo s naglim razvojem genomike i njenog ulaganja u široka područja ljudskog djelovanja, tako i u područje biosigurnosti i biozaštite. Suvremene tehnologije primijenjene genomike važne su u brzom identifikaciji infektivnih uzročnika, osobito onih visokopatogenih, kao i za otkrivanje do sada još nepoznatih, ali i genetički izmijenjenih mikroorganizama. Stoga je vrijednost genomike i njezina primjena u strategiji razvoja biosigurnosti i biozaštite od iznimne važnosti.

### **Biosigurnost i biozaštita kroz pandemiju COVID-19**

Kada je prije tri godine započela pandemija uzrokovana SARS-CoV-2 u Kini, malo je tko mogao predvidjeti da će tako dugo trajati te da će poprimiti ovakve svjetske razmjere i posljedice. Bez obzira na modernu tehnologiju i u novije vrijeme neviđenu sinergiju znanosti, industrije i ekonomske potpore istraživanjima i inovaciji u razvoju dijagnostike, cjepiva i lijekova, svijet se suočio sa snagom virusa koji je unatoč svim svjetskim naporima napravio ne samo razorne poremećaje u zdravstvenim sustavima, nego i u ekonomskim, društvenim i financijskim sferama.

Hrvatska i svjetska infektologija se gotovo cijelo stoljeće nije bila suočila s ovakvom velepošašću kao što je predstavljao COVID-19, još od pandemija kolere te španjolske gripe kada se pretpostavlja da je umrlo više od 50 milijuna ljudi. Tijekom 20. stoljeća je možda najveći sličan izazov bila epidemija velikih boginja, gdje su i djelatnici Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ bili uključeni u liječenje bolesnika na Kosovu.

Odmah na početku pandemije započelo se sa širom edukacijom zdravstvenih djelatnika te je Hrvatsko društvo za biosigurnost i biozaštitu, Hrvatskog liječničkog zbora u suradnji s Klinikom za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ i Hrvatskom akademijom znanosti i umjetnosti organiziralo simpozij „Novi koronavirus iz Kine: biosigurnosna prijetnja i izazov za zdravstvene djelatnike“, koji je ujedno bio prvi simpozij održan na ovu temu u Hrvatskoj.

Ono što je definitivno bila početna hrvatska prednost u liječenju i zbrinjavanju bolesnika s COVID-19 su klinike i odjeli za infektivne bolesti raspoređeni u cijeloj Hrvatskoj. Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Zagreb kao referentni centar za infektivne bolesti RH i stožerna institucija za liječenje i dijagnostiku infektivnih bolesti, imenovana je odmah na početku pandemije od strane Ministarstva zdravstva RH, središnjom kliničkom ustanovom za liječenje i zbrinjavanje bolesnika s COVID-19, osobito najtežih koji su zahtijevali liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja. Izniman doprinos tijekom epidemije je donijelo i uspostavljanje PCR-dijagnostičkog testa u Klinici oko tjedan dana nakon što je prvi test postavljen u Njemačkoj, a mjesec dana prije prvog slučaja COVID-19 u RH. Vrlo brzo u dijagnostiku se uključuje i Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) te dvije institucije usko surađuju u daljnjem širenju dijagnostičkih središta za dokazivanje COVID-19 u RH. Liječenje i zbrinjavanje bolesnika u klinikama i odjelima za infektivne bolesti doprinijelo je sprječavanju značajnog širenja intrahospitalnih infekcija uzrokovanih SARS-CoV-2 u velikim kliničkim centrima i scenarije koje smo vidjeli u Italiji i drugim zemljama u Svijetu. Time se dobilo na vremenu za dodatnom organizacijom kliničkog rada, nabavkom dijagnostičke i zaštitne opreme. Svoj veliki obol svemu dala je i Klinička bolnica Dubrava, koja je zbog potrebe širenja kliničkih kapaciteta organizirana kao COVID-19 bolnica s velikom dinamikom prijema bolesnika. Vrlo brzo se u sve uključuju i djelatnici svih kliničkih bolničkih centara (KBC) u Hrvatskoj te klinika i bolnica, postupno organizirajući izolacijske odjele, a jedno vrijeme su bolesnici kratkotrajno premješteni i u „Arena“ centar kojim je koordinirao KBC „Sestre milosrdnice“. Definitivno snažnu potporu u liječničkom i sestrinskom kadru te potrebnoj infrastrukturi su u daljnjem razvoju epidemije dali KBC Zagreb, Split, Rijeka i Osijek. Nemjerljiv je bio doprinos hrvatskih epidemiologa kroz HZJZ i druge zavode za javno zdravstvo u uspostavi i praćenju epidemioloških mjera, praćenju kretanja bolesti, organizaciji cijepljenja i brojnim drugim aktivnostima, kao i svih drugih zdravstvenih djelatnika koji su se aktivno uključili u borbu protiv COVID-19.

### **Hrvatsko društvo za biosigurnost i biozaštitu – važan čimbenik u kreiranju i provođenju strategije biosigurnosti i biozaštite**

Hrvatsko društvo za biosigurnost i biozaštitu (HDBIB) Hrvatskog liječničkog zbora osnovano je 2014. godine. Zamišljeno je kao neprofitna organizacija koja ima za glavni cilj pružiti platformu za svoje članstvo u razmatranju i rješavanju pitanja koja su vezana za biosigurnost i biozaštitu na nacionalnoj i međunarodnoj razini. Osim liječnika različitih struka, a u prvom redu infektologa, mikrobiologa, epidemiologa i javnozdravstvenih stručnjaka, HDBIB kontinuirano radi na okupljanju multidisciplinarnih znanstvenih, zdravstvenih i akademskih zajednica, uključujući i farmaceutsku i biotehnološku industriju, veterinare, biologe, forenzičare, stručnjake tehničkih struka koji rade na dizajniranju laboratorija za opasne infektivne uzročnike te stručnjake iz oblasti regulatornih poslova, poslova nacionalne sigurnosti i sve druge srodne struke koje za cilj imaju unaprjeđenje nacionalne i međunarodne biosigurnosti i biozaštite.

Osobita važnost u HDBIB-u je posvećena povezivanju različitih struka na načelima „Inicijative jedno zdravlje“ („One Health Initiative“). Osnivanjem HDBIB-a, hrvatski stručnjaci iz oblasti biosigurnosti i biozaštite su u mogućnosti kroz članstvo svog nacionalnog društva (HDBIB) sudjelovati aktivno u radu Europske udruge za biosigurnost (European Biosafety Association - EBSA) i Međunarodne federacije udruge za biosigurnost (International Federation of Biosafety Associations – IFBA) kroz međunarodne projekte, konferencije i različite oblike međunarodne suradnje. Na taj način hrvatski stručnjaci mogu implementirati u Hrvatsku dobru međunarodnu praksu iz oblasti biosigurnosti, ali i svojim aktivnim djelovanjem doprinijeti daljnjem razvoju

dobre međunarodne prakse ugrađujući u nju specifičnosti i izvrsnosti hrvatske nacionalne prakse iz oblasti biosigurnosti i biozaštite.

### **Hrvatska kao članica NATO-a i strategija biosigurnosti i biozaštite**

Za domovinsku i nacionalnu sigurnost RH te pozicioniranje RH kao važnog partnera NATO-a, potrebno je razvijati strategiju biosigurnosti i biozaštite u cilju obrane od namjernih ili nenamjernih bioloških ugroza u ratnim djelovanjima, ali i prirodnih bioloških katastrofa koje mogu rezultirati pojavom epidemija/pandemija novih i starih opasnih uzročnika infektivnih bolesti. RH ima iznimno važan geopolitički i strateški položaj („vrata Europe“) koji može značajno utjecati na obranu ne samo zemalja u regiji nego i cijele Europe, pa tako i zaštite od potencijalnih bioloških ugroza.

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ sa svojom tradicijom od 130 godina uspješnog liječenja i sprječavanja zaraznih bolesti je ključna ustanova u RH, a zasigurno i lider u širem području jugoistočne Europe, koja na najvišoj razini može pružiti dijagnostičke i kliničke kapacitete za zbrinjavanje vojske i civila pogođenih epidemijama zaraznih bolesti nastalih prirodnim putem ili kao rezultat vojnih i bioterorističkih aktivnosti. Pri tome bi dragocjena bila suradnja s drugim zdravstvenim ustanovama na temelju iskustava u pandemiji COVID-19. Također je od iznimnog interesa za problematiku biosigurnosti i biozaštite započeta rekonstrukcija i nadogradnja kliničkih i dijagnostičkih kapaciteta Klinike koja će trajati nekoliko sljedećih godina uz potporu Vlade RH i različitih EU fondova.

Opasnost od kemijskog, biološkog, radioaktivnog i nuklearnog (CBRN) oružja predstavlja značajan izazov za članice NATO-a tijekom operacija širom svijeta. Snaga ovog oružja, osobito biološkoga, je u njegovoj mogućnosti da izazove velik pobol među pogođenim stanovništvom/vojskom te visoku stopu smrtnosti. U ovakvim situacijama iznimno je važno poznavati i imati spremne kapacitete i infrastrukturu za odgovor na CBRN oružje, na nacionalnoj i međunarodnoj razini.

Stoga je iznimno važna spremnost u planiranju i djelovanju prije, tijekom i nakon namjernog ili nenamjernog incidenta s biološkim oružjem ili patogenima koji se mogu upotrijebiti kao biološko oružje. Svjesnost ovakve potencijalne situacije zahtijeva svakako kapacitete i medicinsku C2 arhitekturu (Command and Control) u koordinaciji s civilnim medicinskim ustanovama na nacionalnoj i međunarodnoj razini. U tu svrhu, osobito kad se radi o biološkoj ugrozi i opasnosti od visokopatogenih, opasnih uzročnika, važni su infrastruktura i obučeni stručnjaci koji će biti spremni u najkraćem roku na prihvata, zbrinjavanje i liječenje bolesnika zaraženih opasnim, često karantenskim patogenima. To dakako uključuje planove evakuacije (MedEvac) i MASCAL (Mass Casualty) plan za krajnje zbrinjavanje i liječenje bolesnika zaraženih opasnim patogenima uz mjere izolacije, ali i mjere osobne zaštite osoblja na terenu, tijekom evakuacije i u prihvatnoj ustanovi (COLPRO - Colective Protection). S obzirom na moguće epidemije širih razmjera, potrebno je nerijetko i planiranje proširenja kapaciteta u kojima bi se zbrinjavala ne samo vojska, nego i opća populacija i civili jer najčešće same epidemije i tijekom biološkog rata počinju u općoj populaciji. U okviru planiranja, edukacije, treninga i implementacije potrebne infrastrukture za odgovor na ugrozu infektivnim patogenima, važna je uspostava tima za rješavanje nejasnih bolesti i epidemija (RDOIT- „Rapidly Deployable Outbreak Investigation Teams“) te tima specijaliziranoga za postupke intenzivnog liječenja kritično ugroženih bolesnika „CCAST-Critical Care Air Support Team).

Klinika infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ raspolaže vrhunskim stručnjacima, zdravstvenim djelatnicima i znanstvenicima te značajnom bolničkom i laboratorijskom infrastrukturom (uključujući Laboratorij BSL3+ s „Glove box“ mikrobiološkim kabinetom klase 3, Odjel za izolacije). Međutim, da bi Klinika mogla u potpunosti pružiti potrebne kapacitete biosigurnosti u službi nacionalne i domovinske sigurnosti te postati ključna ustanova NATO-a za prihvata, liječenje i zbrinjavanje tijekom potencijalne ugroze biološkim infektivnim

uzročnicima potrebna je već spomenuta rekonstrukcija/nadogradnja s modernim kliničkom i dijagnostičkom infrastrukturom te dodatna i kontinuirana edukacija i trening djelatnika.

Na taj način bi Klinika za infektivne bolesti mogla sudjelovati u multinacionalnoj medicinskoj potpori u zajedničkim akcijama saveznica NATO-a, u smislu zajedničkog planiranja i implementacije mjera za provođenje zdravstvene zaštite i zbrinjavanja bolesnika te primjene adekvatne kliničke prakse pri ugrozi infektivnim patogenima u okviru CBRN opasnosti te zadovoljiti zahtjeve NATO Role 3 i 4, uz ekspertizu i pripravne eksperte za potencijalno djelovanje na razini Role 2.

### **Osnovne postavke strategije biosigurnosti i biozaštite u RH**

Strategija biosigurnosti i biozaštite danas ima ključnu ulogu u strateškim dokumentima brojnih država, državnih asocijacija te međunarodnih političkih, vojnih, znanstvenih, stručnih i strateških tijela. Osnovne smjernice na kojima bi se trebala kreirati strategija biosigurnosti i biozaštite u RH su navedene u donjem tekstu. Svoje temelje ova strategija nalazi i u Zakonu o sustavu domovinske sigurnosti (NN 108/2017).

### **Ciljevi**

1. Definiranje, uspostavljanje i koordinacija mreže institucija važnih za obranu od bioterorizma i prirodnih bioloških katastrofa;
2. Nadogradnja infrastrukturnih kapaciteta važnih za obranu od bioterorizma i prirodnih bioloških katastrofa;
3. Dodatna i kontinuirana izobrazba kadrova – eksperata u oblasti biosigurnosti i biozaštite;
4. Definiranje izvora financiranja i održivost uspostavljenog sustava obrane od bioterorizma i prirodnih bioloških katastrofa;
5. Suradnja s relevantnim međunarodnim čimbenicima u obrani od bioterorizma i prirodnih bioloških katastrofa;
6. Definirati hodograme i odgovornosti u slučaju pojave karantenski bolesti.

### **Definiranje, uspostavljanje i koordinacija mreže institucija važnih za obranu od bioterorizma i prirodnih bioloških katastrofa**

Poučeni iskustvima COVID-19 te prijašnjim strateškim promišljanima, koordinacija mreže ustanova važnih za biosigurnost i biozaštitu bi trebala sačinjavati sljedeće ustanove:

- Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević” Zagreb
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo
- Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar” i drugi ZJZ
- Imunološki zavod, Zagreb
- Klinički bolnički centri
- Veterinarski fakultet, Zagreb
- Veterinarski institut, Zagreb
- Šumarski fakultet, Zagreb
- Agronomski fakultet Zagreb
- Medicinski fakulteti u Hrvatskoj
- Institut „Ruđer Bošković”
- Institut za medicinska istraživanja
- Po potrebi druge zdravstvene, znanstvene i akademske ustanove u javnom i privatnom sektoru
- Hrvatska vojska, policija, civilna zaštita
- Ministarstvo zdravstva, Ministarstvo unutarnjih poslova, Ministarstvo obrane



## **Nadogradnja infrastrukturnih kapaciteta važnih za obranu od bioterorizma i prirodnih bioloških katastrofa**

- Analiza smještajnih bolničkih kapaciteta, uključujući jedinice za izolaciju bolesnika i definiranje potreba u slučaju bioterorističkih napada i prirodnih katastrofa te potreba za nadogradnjom kapaciteta;
- Analiza laboratorijske opremljenosti i potrebe za nadogradnjom i validacijom te kupovinom nove opreme (multipleks tehnologija) uz nabavku pratećih bioinformatičkih alata.

## **Dodatna izobrazba kadrova**

- Dodatna i kontinuirana izobrazba postojećih kadrova u području obrane od bioterorizma na načelima forenzičke mikrobiologije;
- Definiranje potrebe za dodatnim kadrovima, zapošljavanje i izobrazba novih kadrova u području obrane od bioterorizma na načelima forenzičke mikrobiologije.

## **Definiranje izvora financiranja i održivost uspostavljenog sustava**

- Sustavno planiranje financiranja i financiranje od strane relevantnih ministarstava
- Povlačenje sredstava iz infrastrukturnih fondova:
  - Obnavljanje opreme
  - Izgradnja i renoviranje prostora
  - Edukacija kadrova
- Povlačenje sredstava kroz projekte relevantnih međunarodnih institucija
- Strateško lobiranje kroz EU, European Defence Agency, i NATO.

## **Suradnja s relevantnim međunarodnim čimbenicima**

- Suradnja s međunarodnim institucijama u EU (osobito HERA - Health Emergency Preparedness and Response Authority), regiji i ostalim dijelovima svijeta na:
  - Zajedničkom definiranju opasnosti od bioterorizma i prirodnih bioloških katastrofa
  - Korištenju iskustva, znanja i infrastrukture potrebne za sprječavanje, otkrivanje i suzbijanje bioterorizma i prirodnih bioloških katastrofa
  - Kontinuiranoj edukaciji naših stručnjaka u međunarodnim institucijama, kao i međunarodnih stručnjaka u našim institucijama
  - Uključivanju naših stručnjaka u relevantna međunarodna tijela u borbi protiv bioterorizma i prirodnih bioloških katastrofa.

## **Forenzička genomika**

Nedvojbeno je da RH treba zadržati jednu od liderskih pozicija u području forenzičke genomike te je stoga nužno da aktivno sudjeluje u razvoju i primjeni novih tehnologija primijenjene genomike u forenzici. Posebno ističemo razvoj niza metoda i postupaka koje treba sustavno integrirati u područje forenzičke genomike:

- sekvenciranja nove generacije (engl. Next-generation sequencing),
- mtDNA tehnika linearnih vrpčica sa svrhom brze analize informativnih polimorfizama u

cjelokupnom mitohondrijskom genomu u svrhu forenzičkih vještačenja,

- forenzičke fenotipizacije,
- utvrđivanja starosti biološkog traga,
- forenzičke analize RNK,
- forenzičke analize biljne DNA,
- forenzičke analize životinjske DNA,
- novog koncepta „molekularne obdukcije“,
- farmakogenomike,
- brze (rapidne) DNA tehnologije,
- brze rapidne detekcije mikroorganizama.

Značajan zadatak forenzike genomike u RH je identifikacija žrtava Domovinskog rata koju treba intenzivno nastaviti do konačnog rješenja pitanja nestalih i smrtno stradalih osoba u Domovinskom ratu.

Postojeću organizaciju forenzičke genomike u RH valja podržavati i unaprjeđivati u skladu s razvojem modernih forenzičkih znanosti, a to podrazumijeva suradnju među institucijama, međunarodnu suradnju, razvoj kadrova i timskog rada te razmjenu podataka.

Primjena forenzičke genomike posebno zahtijeva i razvoj etičkih načela i odgovarajućeg pravnog okvira.

Prethodno spomenuta tehnika sekvenciranja nove generacije ima potencijal riješiti najproblematičnije zadatke u forenzici s gledišta tehničke i statističke obrade, a to je analiza miješanih tragova. S druge strane, iako će biti neizbježno u određenim slučajevima raditi sekvenciranje mtDNA, razvoj metoda poput mtDNA tehnika linearnih vrpčica, može omogućiti rapidnu analizu mtDNA počinitelja kaznenog djela, za što je inače potrebno puno dulje vremensko razdoblje koristeći standardan postupak sekvenciranja.

Moderna forenzika je napravila golem iskorak po pitanju forenzičke fenotipizacije koja predstavlja postupak određivanja fenotipskih obilježja pojedinca na temelju informacija zapisanih u ljudskom genomu. Ova analiza je od iznimnog značaja u forenzici i istragama kada se pronađe biološki trag na mjestu događaja, a nemamo potencijalne počinitelje s kojima bi mogli usporediti rezultate analize DNA spornog traga. Tako je u posljednjih nekoliko godina razvijen je „Snapshot Forensic DNA Phenotyping System“ koji na temelju bioinformatičke analize podataka desetaka tisuća genotipova predviđa fenotip, tj. izgled osobe. Sustav koristi tzv. duboko rudarenje podataka (engl. *data mining*) i napredne algoritme strojnog učenja za točno predviđanje genetičkog podrijetla, boje očiju, kose, kože, pjegavosti i morfologije lica u pojedinaca različitih etničkih skupina, čak i onih miješanog podrijetla.

Nadalje, u cilju određivanja starosti biološkog traga nužni su razvoj i primjena odgovarajućih metoda (analize glikana ili promjene metilacije).

Forenzična analiza RNA nov je postupak u forenzičkoj genetici, nužan za identifikaciju tjelesnih tekućina (krv, menstruacijska krv, slina, mokraća, znoj, ejakulat, vaginalni materijal), jer postojeće metode temeljene na kemijskim, enzimskim i imunskim reakcijama nisu dovoljno specifični te zahtijevaju izvođenje višestrukih testova koji dovode do uništenja uzorka koji ionako postoji u ograničenoj (maloj) količini.

Forenzične primjene analize biljne DNA značajno unaprjeđuje forenzičku botaniku.- Tragovi biljnog podrijetla mogu biti forenzički dokazi. Forenzičkoj palinologiji (identifikacija peludi), zbog specifičnosti atraktivnost značenje iznimno raste kao i utvrđivanja kanabinoidnih profila. S druge strane, analiza DNA životinjskog podrijetla omogućuje pouzdano nedvojbeno utvrđivanje tragova životinjskog podrijetla, primjerice dlake određene životinjske jedinke što može biti značajni forenzički dokaz.

Molekularna obdukcija prvenstveno opisuje metodu genetičkog testiranja koje se radi na tkivima uzetima tijekom obdukcije kako bi se potvrdila povezanost određenih genskih mutacija

povezanih s npr. iznenadnom srčanom smrću.

Farmakogenomička analiza u forenzici ima ključnu ulogu u tumačenju individualnog reagiranja na lijek, uključujući toksičnost lijeka koji može dovesti do smrtnog ishoda.

Razvoj brzih tehnika DNA predviđa nekoliko promjena koje će u cijelosti promijeniti primjenu forenzičnih tehnika DNA. Brzi instrumenti u konačnici će biti integrirani u policijske stanice omogućujući policiji da brzo razvija pretraživanja prema CODIS-u (Combined DNA Index System) ili lokalnim bazama podataka kako bi se ispravno identificirao počinitelj kaznenog djela.

Forenzička mikrobiologija ima ključnu ulogu u detekciji potencijalnih bioloških agensa, posebice koristeći postupke PCR, jer brzo te s velikom preciznošću i točnošću daje rezultate.

Identifikacije žrtava Domovinskog rata

Prema stanju evidencija na dan 31. prosinca 2021. godine otvorena su 1 454 zahtjeva za traženje osoba nestalih u Domovinskom ratu te 398 zahtjeva za traženje posmrtnih ostataka smrtno stradalih osoba za koje nije poznato mjesto ukopa, što ukupno čini 1 852 neriješena slučaja iz razdoblja Domovinskoga rata. RH mora iskazati bezuvjetnu predanost i posvećenost rješavanju pitanja nestalih i smrtno stradalih osoba u Domovinskom ratu za koje nije poznato mjesto ukopa. Posebno se treba intenzivirati rad *Radne skupine za prikupljanje saznanja o nestalim osobama i neregistriranim grobnim mjestima*, sastavljene od predstavnika Ministarstva, Ministarstva unutarnjih poslova, sigurnosno - obavještajnih agencija i Državnoga odvjetništva RH, uz čiji se doprinos na dnevnoj razini prikupljaju, razmjenjuju i raščlanjuju relevantna saznanja.

Organizacija forenzike u RH

Uspješna primjena forenzičke genomike zahtijeva interakciju između znanstveno-nastavnih ustanova (Sveučilišni Odjel za forenzične znanosti, Sveučilišta u Splitu, Stručni studij – Kriminalistika pri Policijskoj akademiji, pravni fakulteti hrvatskih sveučilišta), Zavoda za sudsku medicinu, MUP-a, Centra za forenzička vještačenja i ispitivanja "Ivan Vučetić" pri MUP-u, MORH-a, sigurnosno-obavještajnih agencija (SOA, VSOA), Ureda Vijeća za nacionalnu sigurnost, Instituta za antropološka istraživanja, Genos d.o.o. itd. Suradnja s brojnim sličnim ustanovama iz inozemstva, Američkom Akademijom za forenzičke znanosti, Međunarodnim društvom primijenjenih bioloških znanosti (ISABS) itd., nužna je kako bi se hrvatski forenzičari upoznali s najnovijim dostignućima iz područja forenzičke genetike, ali prezentirali i rezultate vlastitog rada i istraživanja.

Edukacija budućih kadrova treba biti usmjerena na osposobljavanje stručnjaka za laboratorijsku analizu bioloških i kemijskih tragova s ciljem pružanja dodatnih informacija istražnim i sudskim tijelima, ispitivanju kontrole kvalitete te primjeni akreditacijskih standarda u forenzičnim laboratorijima. Edukacija treba obuhvatiti provedbu forenzično-bioloških i forenzično kemijskih metoda u obradi bioloških tragova ljudskoga, životinjskog i biljnog podrijetla, kao i kemijskih tragova.

Primjena forenzičke genomike zahtijeva timski rad i interdisciplinarni pristupi. U timovima moraju sudjelovati stručnjaci iz područja molekularne biologije, medicinske biokemije, specijalisti laboratorijske medicine, specijalisti patologije i sudske medicine, specijalisti i subspecijalisti iz medicinske genetike, bioinformatičari itd. Posebno mjesto u razvoju moderne forenzičke genetike imaju stručnjaci za kazneno i građansko pravo, kriminalisti, stručnjaci iz područja medicinske etike i drugi.

Uspješna primjena forenzičke genomike zahtijeva razmjenu podataka između država. Neosporno je da bez razmjene podataka nema niti uspješne borbe protiv međunarodnog kriminala, trgovine ljudima, bioterorizma itd.

Etička pitanja u forenzičkoj genomici

Ključna etička pitanja forenzičke genomike uključuju pravednost, privatnost, povjerljivost, informirani pristanak, dobročinstvo i korisnost. S druge strane u redosljedu postupaka u forenzičkoj genomike iznimno je važno pratiti sljedivost uzorka te se stoga poseban naglasak stavlja na prikupljanje uzorka s mjesta događaja i uzorkovanja uz suglasnost, ali i dobivanja uzoraka DNADNA iz medicinskih izvora ili od istraživača. Posebno je zanimljivo dobivanje uzoraka DNA iz medicinskih izvora ili od istraživača, gdje etička pitanja proizlaze iz mogućnosti korištenja genetičkih informacija ili uzoraka prikupljenih za medicinske i druge svrhe u svrhu kriminalističke istrage. S druge strane moderna forenzička genetika i dalje treba pronaći odgovore na sljedeća pitanja:

- Koja kaznena djela trebaju aktivirati pretraživanje DNA baza podataka?
- U kojem trenutku bi se uzorci trebali prikupljati (nakon podizanja optužnice ili nakon pritvora ili pak po rođenju za osnivanje široke - preventivne populacijske baze podataka)?
- Koje lokuse u genomu treba analizirati da bi se generirali genetički profili nužni za forenzičku obradu?
- Tko bi trebao imati pristup uzorcima i profilima DNA i u koje svrhe?
- Koliko dugo profile DNA i uzorke treba zadržati u DNA bazi podataka?

## **Etička načela primijenjene humane genomike**

**Cilj** ovoga dokumenta je odrediti etička načela primijenjene genomike u Hrvatskoj.

**Razlog** za izradu ovih načela nalazi se u razvoju genomike, što predstavlja područje novih izazova i neizvjesnosti. Prikupljanje cjelogenomskih podataka za populaciju pruža golemu količinu podataka iz kojih je moguće bolje precizirati fenotipsko-genotipske odnose. Takve i druge spoznaje iz područja genomike mogu dodatno utjecati na planiranja u zdravstvu, na reproduktivne odluke, obiteljske i druge društvene odnose, manipuliranje genima i na promjenu granice između zdravlja i bolesti.

**Svrha** etičkih načela je pružiti pisana temeljna pravila za postupanje u području primijenjene genomike. Načela trebaju spriječiti zlouporabu podataka, zlouporabu uzoraka za genske testove i drugo postupanje u području genomike koje može imati negativne posljedice kao i stigmatizaciju osoba na temelju genetičkih obilježja.

Riječi i pojmovni sklopovi koji imaju rodno značenje odnose se na jednak način na muški i ženski rod.

## **Uvod**

U ljudskom genomu se nalazi „upisana“ njegova prošlost, sadašnjost i budućnost. Genetičko obilježje, bolest ili poremećaj razlikuje se od ostalih zbog mogućnosti ponavljanja bolesti u srodnika, specifičnih psiholoških problema te društvenih implikacija i pravnih problema. Ljudski genom je nazvan baštinom čovječanstva. Promjene gena mogu imati neizvjesne posljedice na potomke. Uporaba životinjskog materijala u humanoj genomici upleće se u razna obilježja čovjeka, uključujući i identitet pripadnosti ljudskoj vrsti. Razvoj civilizacije osim za budućnost čovjeka ima odgovornost i za ostala živa bića i okoliš.

U primijenjenoj humanoj genomici mora biti poštovan mjerodavni pravni okvir: Konvencija Vijeća Europe iz Ovieda sa svojim protokolima, deklaracija UNESCO-a (<https://en.unesco.org/themes/ethics-science-and-technology/human-genome-and-human-rights>) kao i <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180>), preporuke Svjetske zdravstvene organizacije (*WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing*) i pozitivni nacionalni pravni propisi.

## **Načela**

Znanstvenici, kliničari i drugi djelatnici u području primijenjene genomike dužni su slijediti humanistička moralna načela. Ta načela su iznad znanstvenih i tehnoloških mogućnosti i dosega.

Etička načela primijenjene genomike temelje se na općim načelima humanosti, slobode i autonomije pojedinca u odlučivanju, jednakosti/jednakopravnosti, solidarnosti, društvenoj pravdi, pravu na privatnost, odgovornosti, sigurnosti, znanju, pravu na informiranost i općenito poštovanju ljudskih prava. Postupci u području primijenjene genomike moraju biti svima dostupni.

Postupanja u primijenjenoj genomici moraju štiti život, zdravlje i dostojanstvo čovjeka, ali i druga živa bića, okoliš i bioraznolikost.

Postupci u genomici moraju biti opravdani znanjem, a provoditi se smiju samo u medicinske ili znanstvene svrhe, uz dužan oprez pri novim i nepoznatim situacijama.

Ako se sumnje u to da će određeni postupak imati negativne posljedice ne mogu otkloniti, tada od takvog postupka treba odustati. Editiranje gena za sada nije etički prihvatljivo.

Primijenjena genomika predstavlja područje privatnosti osobe, a opća korist ili korist druge osobe samo iznimno mogu imati prednost u odnosu na privatnost osobe.

Potreban je pisani informirani pristanak osobe nad kojom se provode postupci u genomici. Osobi moraju biti primjereno objašnjeni rezultati genskih testova i drugih postupaka iz područja genomike i njihovo značenje. Osoba ima pravo i na odbijanje saznavanja takvih rezultata. Osobi treba objasniti moguće rizike za članove njegove obitelji s obzirom na dobivene rezultate genskog testa ili drugog postupka iz područja genomike.

Osoba i njezina obitelj ne smiju biti diskriminirani niti stigmatizirani na temelju rezultata genetičkog testiranja.

Podaci dobiveni postupcima u genomici su tajni i ne smiju se odavati drugim osobama bez pisanog odobrenja osobe na koju se odnose ili njegovog zakonskog zastupnika. Takvi podaci su vlasništvo osobe na koju se odnose i smiju se koristiti u medicinske, pravne, istraživačke ili druge svrhe samo uz vlasnikov pisani pristanak. Tajnost podataka i potreba suglasnosti vlasnika na njihovo dijeljenje proteže se i na sve sustave u kojima se prenose ili pohranjuju, a obvezujuća su i nakon vlasnikove smrti. Iznimno se u slučaju ugroženosti srodnika za koje se pretpostavlja da dijele genski zapis s osobom o čijim genskim podacima je riječ, tim srodnicima mogu takvi podaci otkriti bez pristanka osobe čiji su genski podaci.

Postupci promjene ljudskog genoma mogu se izvoditi samo u preventivne i terapijske svrhe i na način da se tako promijenjeni geni ne prenose na potomstvo.

Kloniranje, odnosno stvaranje genski identičnih ljudi nije etički prihvatljivo, kao ni stvaranje bića od različitih vrsta živih bića koja uključuju dijelove ljudskih gena.

Pri postupanju u genomici moraju se poštovati životinje, biljke i drugi okoliš. Postupci na životinjama moraju biti u skladu s načelom najmanje patnje, a treba težiti alternativnim postupcima i onima na što manje životinja. Ako postoji utjecaj postupaka u genomici na biljke i drugi okoliš, potrebno ga je procijeniti i postupke prilagoditi u skladu s načelom najmanje štete.

Postupke u području genomike mogu vršiti samo za to obrazovani i certificirani stručnjaci u za to akreditiranim laboratorijima i ustanovama.

Opravdano je voditi registar podataka iz genomike i uključiti se u razmjenu informacija na globalnoj razini. U međunarodnim projektima iz područja genomike Hrvatska može sudjelovati isključivo uz uvažavanje ovih načela.

Tko posumnja na kršenje Etičkih načela u primijenjenoj genomici, taj o tomu treba prijaviti nadležnim institucijama.

O ovim Etičkim načelima treba podučavati u okviru obrazovnih kurikula i o njima treba informirati javnost. O njima treba poticati trajnu širu javnu raspravu.

## Biotehnologija

Kao uvod u Strategiju primijenjene genomike za područje Biotehničkih znanosti, polje Biotehnologija, dana je definicija pojma Biotehnologija i to njezina kraća verzija (ovdje ispod), a proširena definicija može se naći na mrežnoj stranici Hrvatske enciklopedije (citiranje ovdje ispod).

### Definicija

Biotehnologija je znanost o biološkim procesima koji se primjenjuju za proizvodnju i pretvorbu tvari posredovanjem biokatalizatora, tj. enzima (enzimna tehnologija), mikroorganizama, posebno bakterija i kvasaca (mikrobna tehnologija) te životinjskih i biljnih stanica. Metodama genetičkog inženjerstva prenose se informacijske molekule iz stanica viših organizama u prikladne mikroorganizme, koji zatim, tako transformirani, omogućuju industrijsku proizvodnju ljudskih bjelančevina, hormona i drugih biološki aktivnih spojeva. Europska federacija za biotehnologiju (EFB) preporučila je 1989. sljedeću definiciju: „Biotehnologija je združivanje prirodnih i inženjerskih znanosti radi primjene organizama, stanica, njihovih dijelova i molekularnih analoga za proizvode i usluge“.

*(Citiranje: biotehnologija. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Pristupljeno 28. 2. 2023.*

*<<http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=7808>>.)*

### Dionici

Strategija primijenjene genomike za područje Biotehničkih znanosti, polje Biotehnologija zasniva se na potrebama i prioritetima u RH i EU, a obuhvaća izazove, koji se odnose na promjenu klime (npr. suše i poplave), zdravlje (npr. pandemija COVID-19) i geopolitičke događaje (npr. poremećaji lanaca opskrbe i druga krizna stanja).

Stoga bi se u ovu Strategiju uključili svi dionici, prvenstveno na nacionalnoj razini, ali i iz EU-a, koji bi sudjelovali u raspravi i definirali potrebe i prioritete, prije svega za primijenjenu genomiku u polju Biotehnologija ali i druga područja i polja u koja se Biotehnologija propulzivno integrira, i tako formirali ovaj polazni dokument, koji bi se zanao i prilagođavao sukladno zahtjevima s naglaskom na njegovu održivost.

### Načela i zakonski okviri

Strategija primijenjene genomike za polje Biotehnologija prije svega slijedi etička načela (pogl. Etička načela u biomedicinskoj genomici), a zatim i druge okvire, kao što su prioritete Europske komisije ([https://commission.europa.eu/system/files/2020-04/political-guidelines-next-commission\\_hr.pdf](https://commission.europa.eu/system/files/2020-04/political-guidelines-next-commission_hr.pdf)): (1) Europski zeleni plan, (2) Europa spremna za digitalno doba, (3) Gospodarstvo u interesu građana, (4) Snažnija Europa u svijetu, (5) Promicanje europskog načina života, i (6) Novi poticaj europskoj demokraciji; kao i Strategija biogospodarstva RH (ova bi Strategija trebala biti dostupna predvidivo u svibnju 2023.). Strategija primijenjene genomike za polje Biotehnologija poštuje sve relevantne zakonske odrednice, kao što je i Zakon o genetski modificiranim organizmima (NN 126/19).

### Tematska područja

U Strategiji primijenjene genomike za polje Biotehnologije obuhvaćeno je sedam (7) tematskih područja kako slijedi: (1) Agroekologija, (2) Sustavi proizvodnje i opskrbe hranom, (3) Lanci dodane vrijednosti šuma, (4) Upravljanje slatkovodnim i morskim i obalnim resursima, (5) Bioenergetika, (6) Napredne biokemikalije, farmaceutici i biomaterijali, i (7) Obrazovanje u području Biotehnologije.

## Izazovi

Strategija primijenjene genomike za polje Biotehnologija definira sedam glavnih izazova:

1. Poboljšanje infrastrukture u istraživanju i inovacijama, primjena rezultata istraživanja i inovacija u biotehnološkoj proizvodnji i tješnja suradnja između akademske zajednice i proizvođača biotehnoloških proizvoda i usluga.
2. Povećanje iskorištenosti biomase i cjelokupnih lanaca dodane vrijednosti primjenom inovativnih tehnologija i drugih rješenja, ali i modela investiranja i poslovanja s naglaskom na zasnivanje i razvoj malih i srednjih biotehnoloških tvrtki.
3. Reorganizaciju multidisciplinarnog koncepta bioekonomije u smislu integracije sektorski orijentiranih politika. Kako bioekonomija objedinjuje poljoprivredu, šumarstvo, ribarstvo, zatim proizvodnju hrane, energije i svih tzv. bioproizvoda, onda se ovdje pretpostavlja integracija svih politika povezanih s ovim sektorima, a koja je u skladu sa strategijom bioekonomije EU-a ([https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/environment/bioeconomy/bioeconomy-strategy\\_en](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/environment/bioeconomy/bioeconomy-strategy_en)).
4. Povećanje vidljivosti i uključivanje svih dionika: primarnih proizvođača i prerađivačke industrije, tzv. vlasnika robnih marki, potrošača, malih i srednjih tvrtki, istraživačkih i tehnoloških središta i sveučilišta, a posebice građanskog društva, u kreiranju i provođenju Strategije primijenjene genomike u polju Biotehnologija.
5. Dostupnost izvora financiranja i zasnivanje javno-privatnog partnerstva za istraživanje i razvoj u propulzivnom polju Biotehnologija.
6. Reorganizacija obrazovnog sustava s naglaskom na selekciju nadarenih pojedinaca i angažman nastavnika u cilju smanjivanja obima (kvantitete) klasičnih oblika podučavanja i povećanja zastupljenosti projektnog pristupa podučavanju, kao i uvođenje kontinuiranog (cjeloživotnog) učenja.
7. Depolitizacija koncepta bioekonomije i definiranje stvarnih (realnih) problema i izazova, kao i neovisnost istaknutih i dokazanih stručnjaka u cilju njihova djelovanja izvan okvira definiranih politika.

Ovih sedam glavnih izazova posebice se odnose na proizvodnju i izvoz ciljanih biotehnoloških proizvoda (hrane i pića kao i farmaceutskih proizvoda), kako je to utvrđeno za RH tijekom 2014. godine (Peruško i sur., 2018).

## Ciljevi

Cilj Strategije primijenjene genomike za polje Biotehnologija je unaprjeđenje kompetitivne bioekonomije u smislu kreiranja održive kvalitete života u budućnosti i to poštujući načela cirkularnosti, održivosti i planetarnih granica. Stoga su glavni ciljevi ove Strategije za polje Biotehnologija sljedeći:

- I. Ubrzati inovacije i razvoj kao i primjenu inovativnih rješenja.
  - I.1. Povećati opseg međudisciplinarnih istraživanja i inovacijskih aktivnosti, razviti i demonstrirati održiva rješenja na načelima biotehnologije.
  - I.2. Povećati i integrirati istraživački i inovacijski kapacitet, posebice u slabije zastupljenim sredinama.
  - I.3. Povećati istraživački i inovacijski kapacitet i razvoj održivih inovacija u polju Biotehnologija uz osiguranje održivosti i zaštite okoliša kroz cijeli inovacijski lanac.
- I.4. Povećati istraživački i inovacijski kapacitet i razvoj održivih inovacija u polju Biotehnologija uz pomoć najnovijih dostignuća na polju umjetne inteligencije (AI).
- I.5. Pozicionirati biotehnologiju kao ključno polje bioekonomije RH, bez kojega nije moguće graditi ekonomski razvoj niti istinski gospodariti stvarnim kompetitivnim prednostima RH (obradive površine i marginalno zemljište, zatim vodeni, morski i obalni resursi kao i šumska biomasa) i u skladu s time prioritizirati sva buduća ulaganja u razvoj znanstvene infrastrukture.

I.6. Definirati središta razvoja, istraživanja i inovacijskih aktivnosti na temelju jasnih pokazatelja uspješnosti (broj i kvaliteta publikacija, projekata, doktoranada i sl.) te sukladno tome rasporediti buduća sredstva za ulaganje u infrastrukturu najuspješnijima u polju Biotehnologija. Potaknuti širenje najuspješnijih središta u slabije zastupljene sredine kroz poticajne mjere, a bez otvaranja novih središta u sredinama koje nemaju održiv ljudski potencijal.

II. Informirati sve dionike, posebice krajnjeg potrošača i tako kreirati tržište biotehnoloških proizvoda i usluga.

II.1. Ojačati integraciju biotehnoloških istraživanja i inovacija u bioindustriju u RH i EU i povećati uključenost sudionika istraživanja i inovacija, kao i dobavljača sirovina. Omogućiti tehničku (pravnu) i financijsku pomoć institucijama koje ulažu u zaštitu intelektualnog vlasništva i financijski stimulirati pojedince - autore inovacija.

II.2. Smanjiti rizik ulaganja u istraživanje i inovacije u okviru projekata i biotehnoloških tvrtki. Bitno umanjiti ili potpuno ukloniti stopu PDV-a na ulaganja u istraživanje i razvoj.

Stimulirati privatne tvrtke iz biotehnološkog sektora da doniraju sredstva i opremu visokoškolskim ustanovama, koje obrazuju stručnjake neophodne za funkcioniranje ovih tvrtki, i definirati porezne odbitke za ove tvrtke. Omogućiti donacije u tehničkoj opremi bez oporezivanja donatora.

III. Osigurati zaštitu i očuvanje okoliša i bioraznolikost, posebice kod velikih proizvodnih sustava.

III.1. Osigurati kružnost pri razvoju i implementaciji biotehnoloških proizvodnih procesa i pružanja usluga vodeći računa o zaštiti okoliša, uključujući doprinose klimatskim promjenama i klimatskoj neutralnosti kao i nultom onečišćenju te društvenom prihvaćanju.

Uvesti tzv. ekološke mjere u formiranju stope PDV-a za tvrtke, pri čemu bi bilo moguće smanjiti porez za tvrtke koje se bave primarnom proizvodnjom, a pri tome ulažu u zbrinjavanje otpada, smanjivanje emisije CO<sub>2</sub> i sl.

## **Prioriteti**

Prioriteti Strategije primijenjene genomike za područje Biotehničkih znanosti, polje Biotehnologija mogu se raspodijeliti u četiri (4) kategorije: 1. Sirovine, 2. Proizvodnja, 3. Proizvodi i usluge, i 4. Komuniciranje, financije i održivost ekosustava. Sadržaj pobrojenih prioriteta dan je ovdje ispod.

### **1. Sirovine**

1.1. Osigurati održivu dostupnost i kvalitetu sirovina za biotehnološku industrijsku proizvodnju.

1.2. Zaštititi i unaprijediti bioraznolikost i ekosustave u lancu dobave sirovina.

1.3. Uključiti stručnjake iz visokoškolskih ustanova i istraživačkih instituta u kontinuirane ključne aktivnosti usmjerene na zaštitu i unaprijeđenje bioraznolikosti i ekosustava u lancu dobave sirovina (radne skupine za izradu strategija, zakonskih okvira, elaborata i dr.).

### **2. Proizvodnja**

2.1. Razviti inovativne postupke, tehnologije i bioprocese za proizvodnju biotehnoloških proizvoda i usluga.

2.2. Poboljšati učinak biotehnoloških proizvodnih sustava na okoliš.

### **3. Proizvodi i usluge**

3.1. Osmisliti, razviti i proizvesti inovativne biotehnološke proizvode i usluge.

3.2. Povećati mjerilo proizvodnje, prihvatljivost na tržištu i potražnju za inovativnim biotehnološkim proizvodima i uslugama.

### **4. Komuniciranje, financije i održivost ekosustava**

4.1. Komuniciranje



4.1.1. Poticati istraživačke aktivnosti u sredinama s nedovoljno razvijenim kapacitetima za istraživanje i inovacije u polju Biotehnologija na temelju prethodno izrađenog prioritetnog plana, koji sadrži mapu RH s naznačenim biotehnološkim potencijalom svih regija i ocjenom u kojemu se taj potencijal koristi odnosno može koristiti.

#### 4.2. Financije

4.2.1. Poboľjšati profil financijskog rizika istraživačkih, razvojnih i drugih projekata u polju Biotehnologija.

4.2.2. Razviti investicijske alate i pristupe koji ublažavaju rizik ulaganja u biotehnološke sustave.

#### 4.3. Održivost eko-sustava

4.3.1. Postaviti učinkovitu i robusnu ekološku održivost i cirkularnost biotehnoloških sustava kao glavni kriterij.

4.3.2. Inkorporirati ovaj glavni kriterij u biotehnološke sustave.

### Biorafinerija

Poseban dio Strategije primijenjene genomike za polje Biotehnologija odnosi se na biorafineriju. Biorafinerija se može definirati kao visokoorganizirana samoodrživa proizvodna struktura u kojoj se biomasa (sirovina) optimalno koristi u cilju njezina 100%-tnog iskorištenja i proizvodnje potrebnih i tržišno atraktivnih proizvoda (prvenstveno farmaceutika, hrane i dodataka hrani, biokemikalija, biomaterijala...) i energije i to bez štetnih posljedica po okoliš. Iako se koncept nekoliko biorafinerija provjerava i optimizira u nekoliko članica EU-a, nijedna biorafinerija za sada ne funkcionira na području RH. Optimalno funkcioniranje biorafinerije podrazumijeva primjenu robustnih biokatalizatora (stanica, dijelova stanica, organela, molekula, analogona i dr.), a što prvenstveno uključuje primjenu metoda genetičkog inženjerstva, ali i drugih metoda, alata i podataka, koji se koriste u modernoj biotehnologiji. Nadalje, među zemljama članicama EU-a, RH pripada skupini članica koje su izvrsni dobavljači biomase (sirovine). Stoga ovom Strategijom valja obuhvatiti i biorafineriju i to kao:

- inovativni koncept biotehnološke industrijske proizvodnje po svim pozitivnim gore pobrojenim načelima s mogućom lokacijom u RH;
- inovativni koncept ulaganja i poslovanja uz integraciju svih dionika u novostvorenim lancima vrijednosti u vezi s biorafinerijom s velikim utjecajem na bioekonomiju RH;
- kreiranje novih radnih mjesta;
- zasnivanje novih studijskih programa u polju Biotehnologija, kako bi se podržalo funkcioniranje biorafinerije;
- povećanje istraživačkog i inovacijskog kapaciteta u cilju daljnje optimizacije biorafinerije i/ili njezinih sastavnih (bio)procesu.

### Bioinformatika i računalna biologija

Tehnologija digitalizacije genetičke informacije – sekvenciranje nukleinskih kiselina, najbrže je rastuća tehnologija u povijesti čovječanstva. U samo pedeset godina od prve identifikacije slijeda DNA pa do danas, mogućnosti sekvenciranja skratile su postupak čitanja ljudskog genoma s deset godina na svega nekoliko sati, uz istovremeno smanjenje cijene od pet redova veličine sa stotinu milijuna eura na manje od tisuću.

Tehnologija sekvenciranja uvelike je promijenila pristup znanstvenom radu u području prirodnih znanosti, biotehnologija i biomedicine, te je utjecala na promjene u dijagnostičkim i kliničkim postupcima moderne medicine, veterine i agronomije. Neizmjerne količine brzo i ekonomski prihvatljivo dostupnih podataka o genetičkom zapisu brojnih vrsta, ne samo jedinki nego i cijelih populacija, omogućuju pristup neiscrpnom znanju i dubljem razumijevanju

mnogih životnih procesa. Time se otvara put ka mnogo učinkovitijem odgovoru na brojne probleme moderne civilizacije – održivoj hrani i energiji, bioraznolikosti, čistom okolišu, novim materijalima, sigurnosti, a napose i ljudskom zdravlju i dugovječnosti. Uključivanjem genomskih podataka u rutinske kliničke postupke možemo mnogo bolje razumjeti procese nastanka i tijeka mnogih bolesti, a zatim njima upravljati ili ih spriječiti mnogo brže, jeftinije i učinkovitije, koristeći personalizirani (ciljani) pristup svakom pojedinom pacijentu.

Nužan uvjet uspješnoj primjeni i korištenju genomskih podataka u svim navedenim područjima su digitalne tehnologije – razvoj i primjena računalnih metoda i podatkovnih znanosti kroz tehnologije pohrane, analize i prikaza velikih količina podataka (engl. *big data*) otvorile su mogućnost jednostavnog dohvata i upravljanja složenim genomskim podatcima i njihovu integraciju i translaciju u biotehnoške, biomedicinske i kliničke procese. Dostupnost genomskih podataka raste eksponencijalno upravo zahvaljujući strelovitom napretku tehnologije sekvenciranja, uz ujedno i drastičan pad cijene takvih postupaka. Stoga se usko grlo iskoristivosti genomike pomiče od prikupljanja podataka ka njihovoj analizi i tumačenju u relevantnom kontekstu primjene, za što su od kritičnog značenja upravo novonastale znanstvene discipline kao računalna biologija, bioinformatika i podatkovne znanosti.

Uz potporu adekvatne računalne infrastrukture, ljudskih resursa i potencijala, u suradnji sa svim dionicima od europskih i nacionalnih zakonodavaca, preko ciljanih skupina profesionalnih djelatnika i njihovih institucija, do krajnjih korisnika, strateški cilj računalne biologije i bioinformatike u RH je:

Razvoj nacionalne računalne infrastrukture - središta za prihvata, pohranu i obradu genomskih podataka, po uzoru na brojna nacionalna središta i inicijative diljem Europe i šire. Objedinjena nacionalna infrastruktura za prihvata i obradu genomskih podataka bi za cilj ujedno imala i okrupnjavanje ljudskog potencijala, djelovanje u svojstvu podrške dionicima u prikupljanju i analizi genomskih podataka (po uzoru na Europsku inicijativu Genome Data Infrastructure), ali i kao znanstveno-nastavna baza koja bi okupljala kritičnu masu stručnjaka u području računalne biologije, podatkovnih znanosti i srodnih disciplina. Nacionalno središta bi omogućilo puno viši stupanj sinergije i suradnje unutar nacionalnog istraživačkog prostora, pružajući razmjerno veći, multiplikativni učinak racionalnije uloženih financijskih sredstava za ljude i računalnu opremu.

Zadaće ovako oblikovanog središta bile bi sljedeće:

- Razvoj cjelokupnijih i bolje definiranih protokola koji omogućuju više strukturirano i ujednačeno prikupljanje i pohranu genetičke (i njoj istovrsne) informacije i pripadnih metapodataka, posebice u slučaju ljudskih genetičkih informacija i medicinski relevantnih i osobnih podataka. Razvoj takvih postupaka omogućuje bolje objedinjavanje, a samim time i iskoristivost podataka, nastalih iz različitih izvora i prikupljenih na različitim lokacijama, u različitim kontekstima. Posebice je važno raditi na sistematizaciji kliničkih i fenotipskih informacija i njihovoj sustavnoj integraciji s genomskim podatcima.
- Znanstveni rad, poglavito u primjeni novih tehnologija podatkovnih znanosti poput umjetne inteligencije i strojnog učenja (engl. *artificial intelligence / machine learning*) u području genomike. Ove tehnologije su neophodne u analizi i redukciji velike količine genomskih podataka, omogućujući time njihovu jednostavniju i sveobuhvatniju interpretaciju.
- Razvoj sustava podrške profesionalnim korisnicima (znanstvenicima izvan područja računalne biologije, liječnicima i slično) u analizi, tumačenju i prikazu genomskih podataka, te integraciji rezultata u ciljanom kontekstu njihove primjene (dijagnostici, liječenju, biotehnoškom postupku, forenzici i slično). Razvoj računalnih alata i postupaka dostupnih krajnjim korisnicima kao pomoć u interpretaciji rezultata analiza genomskih podataka. Razvoj sustava za potporu u odlučivanju (engl. *decision support*

*systems*) temeljenih na genomskim podacima i njihovoj integraciji s metapodacima iz pojedinih domena od interesa.

- Koordinacija aktivnosti u području genomskih informacija i pripadnih računalnih protokola pohrane, zaštite i analize na nacionalnoj i međunarodnoj razini. Razvoj i kontinuirano unaprjeđivanje postupaka zaštite osjetljivih genomskih podataka, njihovog sigurnog prijenosa te analize u digitalnom obliku.
- Obrazovanje novih generacija stručnjaka koji premošćuju prirodoznanstvene, biomedicinske i računalne discipline – podatkovnih znanstvenika u području genomike, sposobnih ne samo za znanstveni rad, već i za poticanje i oživljavanje ekosustava malih, biotehnoški orijentiranih tvrtki.
- Upravljanje računalnom infrastrukturom za pohranu, dohvat i analizu genomskih podataka.
- Komunikacija sa zainteresiranom javnošću i približavanje složenih pojmova iz bioinformatike, računalne biologije i genomike širem krugu stanovništva Republike Hrvatske.
- Četvrta industrijska revolucija neizostavno uključuje biotehnologiju i genomiku koje su od vršnog interesa u strategijama svih razvijenih svjetskih država. Stoga je krajnje vrijeme da se i Hrvatska okrene u ovome smjeru, kako bi spremna dočekala potrebe za novim znanjima i vještinama koji nas u toj revoluciji očekuju – bioinformatika i računalna biologija su svakako među njima.

## **Dodatak. Izrada Strategije razvoja primijenjene genomike u Republici Hrvatskoj**

Odbor za primijenjenu genomiku Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (Odbor) izradio je Strategiju razvoja primijenjene genomike u Republici Hrvatskoj (Strategija) temeljem

- analize postojećeg stanja primijenjene genomike u R. Hrvatskoj,
- prijedlozima radnih skupina za izradu Strategije
- raspravama u Odboru za primijenjenu genomiku.

### **Postupak izrade Strategije**

1. Odbor je proveo anketu o stanju primijenjen genomike u R. Hrvatskoj kesu rezultati predočeni i raspravljeni na simpoziju i okruglom stolu Primijenjena genomika u Republici Hrvatskoj 2016. godine.

2. Odbor je 2019. godine pristupio izradi strategije kao dijelu Nacionalne razvojne strategije Republike Hrvatske do 2030.

Strategija je izrađena temeljem prijedloga radnih skupina i rasprava u Odboru.

Predsjedništvo Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti na sjednici 29.05.2019. prihvatilo je prijedlog Odbora i predložilo Upravljačkom odboru Nacionalne razvojne strategije Republike Hrvatske do 2030, da se uvrsti primijenjena genomika u odgovarajuća tematska područja Nacionalne razvojne strategije Republike Hrvatske do 2030.

3. Polazeći od navedenog dokumenta Odbor je nastavio rad na proširenoj inačici Strategije kao posebnom dokumentu koji bi uvažavajući najnovija znanstvena dostignuća ukazao na strategiju razvojna pojedinih domena primijenjen genomike u R. Hrvatskoj.

4. Odbor je osnovao Uredništvu Strategije koje je prijedloge i primjedbe radnih skupina i rasprave u Odboru u uobličio u tekst Strategije. Strategija je prihvaćena na sjednici Odbora 16. svibnja 2023. i prosljeđena Razredu za prirodne znanosti Hrvatske Akademije znanosti i umjetnosti na daljnji postupak.

### **Odbor za primijenjenu genomiku Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti**

Akademik Stjepan Gamulin, predsjednik

Prof. dr. Filip Sedlić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, tajnik

Akademik Vladimir Paar

Akademik Nikola Ljubešić

Akademik Slobodan Vukičević

Akademkinja Sibila Jelaska

Prof. dr.sc. Nina Canki Klain, Društvo za kliničku genetiku Hrvatske

Prof. dr. sc. Vesna Kušec, Hrvatsko društvo za laboratorijsku medicinu

Prof.dr.sc.Gordan Lauc, Farmaceutko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Prof. dr. sc. Alemka Markotić, Hrvatsko društvo za biosigurnost i biozaštitu)

Prof. dr. sc. Dragan Primorac, Hrvatsko društvo za humanu genetiku i Hrvatsko društvo za personaliziranu (preciznu) medicinu

Prof. dr. sc. Jadranka Sertić, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu i Klinički bolnički centar Zagreb

Prof. dr. sc. Anita Slavica, Hrvatsko društvo za biotehnologiju

Prof. dr. sc. Đurđica Ugarković (članica suradnica HAZU)

**Uredništvo Strategije****Uvod**

Akademik Stjepan Gamulin, koordinator uredništva

**Biomedicina****Prof. dr. sc. Jadranka Sertić**

Prof. dr. sc. Vesna Kušec

Prof. dr. sc. Filip Sedlić

Prof. dr. sc. Ivo Barić

Prof. dr. sc. Dragan Primorac

Akademik Vladimir Paar

Prof. dr. sc. Fran Borovečki

**Biosigurnost i biozaštita****Prof. dr. sc. Alemka Markotić**

Doc. dr. sc. Ljiljana Žmak

Dr. sc. Ivan-Christian Kurolt

**Forenzička genomika****Prof. dr. sc. Dragan Primorac****Etička načela primijenjene humane genomike****Prof. dr. sc. Lada Zibar**

Prof. dr. sc. Nina Canki-Klain

Prof. dr. sc. Jadranka Sertić

Prof. dr. sc. Sunčana Roksandić

Prof. dr. sc. Iva Rinčić

Prof. dr. sc. Hrvoje Jurić

**Biotehnologija****Prof. dr. sc. Anita Slavica**

Prof. dr. sc. Ino Čurik,

Prof. dr. sc. Ivan Pejić,

Prof. dr. sc. Renata Teparić,

Prof. dr. sc. Antonio Starčević

Prof. dr. sc. Đurđica Ugarković,

Dr. sc. Ines Vlahović

**Bioinformatika i računalna biologija****Prof. dr. sc. Kristian Vlahoviček**

Dr. sc. Dušica Vujaklija

Prof. dr. sc. Mile Šikić

doc. dr. sc. Krešimir Križanović

**Radne skupine za izradu Strategije****Biomedicina**

**Jadranka Sertić**, *Ivo Barić*, Nina Barišić, Vili Beroš, Fran Borovečki, *Nada Božina*.,

Florijana Bulić-Jakuš, Nina Canki-Klain, *Irena Drmić-Hofman*,

Marija Heffer, Vesna Kušec, Gordan Lauc, Saška Marczi, Saša Missoni, Dragan Primorac,

Marinka Mravak-Stipetić, Filip Sedlić, Marija Selak, Nino Sinčić, *Fedora Stipoljev*,

Đurđica Ugarković, *Tatijana Zemunik*

**Biotehnologija**

**Anita Slavica** Ino Čurik, Ivan Pejić, Renata Teparić, Antonio Starčević, Đurđica Ugarković,

Ines Vlahović

**Forenzika**

**Dragan Primorac**, Petar Projić, Vedrana Škaro, Damir Marjanović, Damir Primorac

### **Etika/pravo**

**Lada Zibar**, Nina Canki-Klain, Hrvoje Jurić, Ivica Kelam, Iva Rinčić, Sunčana Roksandić Vidlička

### **Bioinformatika**

**Kristian Vlahoviček**, Krešimir Križanović, Mile Šikić, Dušica Vujaklija:

### **Voditelji**

*Priložili pismene prijedloge*

**Applied Genomics Committee**  
**Croatian Academy of Sciences and Arts**

## **Applied Genomics Development Strategy for Croatia**

### **Contents**

Introduction

Biomedicine

Biosafety and Bio-protection

Forensic Genomics

Ethical Principles of Applied Human Genomics

Biotechnology

Bioinformatics and Computational Biology

### **Introduction**

The exceptionally rapid progress of genomics, knowledge and technology has made genomics widely available and applicable in many domains of human activity. Human genome sequencing, which took 13 years in the human genome project at a cost of more than US \$300 million, is feasible today over several days at a cost of less than US \$1,000. At the same time, new methods of gene manipulation have been developed, such as gene editing, which will provide unprecedented possibilities for changing the genetic basis of organisms in the near future. Such interventions will provide new opportunities for gene therapy or new biotechnological procedures, but they are also threats that bring uncontrolled or malicious interference with the genomic properties of organisms, from humans to bacteria and viruses. We will thus furthermore be faced with a number of ethical and legal issues related to the application of genomics.

Genomics is the foundation of personalized or precise medicine, which includes designing individual medical care (prevention, diagnosis, treatment) in accordance with precisely defined personal molecular characteristics (genomic and other), behaviour and environmental factors, and personal values. Pharmaceutical industry will increasingly use knowledge of the genomic properties of the disease to design drugs aimed at a defined goal. The Republic of Croatia (RH) is a signatory to the *Towards Access to at Least 1 Million Genomes in the European Union by 2022* declaration, which obliges it to participate in the collection of genomic data, apply genomics in medical practice and promote the concept of personalized medicine.

In addition to application in clinical medicine, applied genomics will play a role in production processes including biotechnological processes, which will contribute to the efficient use of energy sources, sustainable production development and environmental protection. Likewise,

applied genomics is necessary for the development of new biotechnological processes, and for the monitoring and understanding of the occurrence of environmental changes.

For the safety of the country, modern forensic science, biosafety and bio-protection are necessary, in which the application of genomics is indispensable for the identification of persons or biological harmful factors.

The application of genomics generates a huge number of very diverse information (the so-called *big data*) that gain their full meaning when integrated with phenotypic, environmental and other relevant features. For the storage, exchange, analysis and interpretation of such a huge number of complex data, it is necessary to develop bioinformatics platforms that will satisfy the needs of individual domains of applied genomics.

In 2019, the Croatian Academy of Sciences and Arts initiated the procedure for the accession of the Republic of Croatia to the Elixir Consortium. We expect that next year, Croatia will become a full member of this Consortium, which will enable the storage and exchange of genomic and other bio-scientific data, the use of bioinformatics tools, as well as international cooperation and education. Membership in the Elixir Consortium will be an important step forward in the structure of genomic research, but also an obligation to generate scientific data and participate in their modification and processing. In order for Croatia to keep up to it and to be competitive with other member states, it is necessary to constantly promote excellence in genomic research.

## Biomedicine

The exceptionally rapid development of genomics and genomic technology (e.g., sequencing of new generations, gene editing) enables effective application of genomics in all areas of biomedicine, including all forms of healthcare, prevention, diagnostics and treatment. For instance, we emphasize genomic diagnostics of hereditary diseases, which enables targeted treatment of certain diseases; genomic characterization of tumours, and hence targeted therapy; pharmacogenomics characterization that enables optimal dosing of numerous drugs; determination of genomic markers as risk factors of many chronic non-infectious diseases, which enables the introduction of timely preventive measures; as well as the today unavoidable genomic microbiological diagnostics. Genomic medicine is, due to its diagnostic and predictive power and general applicability, expected to exercise a broad impact on the healthcare system, and hence lead to its transformation.

Applied genomics in biomedicine covers the subfields of genetics, transcriptomics and epigenetics. It deals with the use of information from these fields for diagnostic, prognostic and therapeutic purposes. The development of applied genomics in biomedicine is essential for the Croatian health, economy and society in general. Key factors for determining the direction of this development will be finding an economically sustainable model; education and retention of experts; interdisciplinary approach; application of new technologies; and integration with scientific activities.

Currently, applied genomics in biomedicine in the Republic of Croatia is limited to several technologically underdeveloped centres. Many aspects of applied genomics depend in part or entirely on the collaboration with foreign centres and laboratories. The Applied Genomics Development Strategy for the field of biomedicine is believed to increase the capacities of the Republic of Croatia in the independent application of various aspects of genomics, all based on clear economic settings.

The progress of applied genomics in biomedicine is closely related to scientific activities in the field of genomics; it often results from scientific activities of the kind. Fostering a stronger integration of applied genomics and genomics in science will result in multiple benefits to these areas. On the one hand, it will facilitate connecting with global centres of excellence through European and multinational scientific projects, which will contribute to the professional advancement of individuals and fostering excellence. Furthermore, the integration of activities in science and in applied genomics will enable rational spending of funds in the procurement and maintenance of expensive equipment, training of experts and monitoring of modern knowledge in this field. This should be achieved by synergic activation of funds from structural funds, scientific foundations, and of other public funds. The structure and functioning of the public system of applied genomics will be finalised after an in-depth analysis of financial sustainability, and in cooperation with national and foreign experts in the field.

One of the main driving forces in the development of applied genomics in biomedicine should be a national centre (institute) for applied genomics, which would operate within an existing institution that has personnel and technological potential, such as a faculty of medicine or a clinical hospital centre, or several such institutions would be integrated. This integrated hub would provide complex diagnostic and consultation services to all health institutions in the Republic of Croatia and beyond. In addition, the centre would educate experts in the field of applied genomics in biomedicine. The centre would also deal with scientific activities, which would ensure both excellence and international recognition of the centre and the Republic of Croatia. The National Centre (Institute) for Applied Genomics would furthermore develop personalised medicine, medical biotechnology and nanotechnology together with other relevant centres. The centre would be a nursery of genomic technology with knowledge transfer necessary for the development of area laboratories that would apply genomic technology within



the scope of their routine work. The centre would furthermore house a database of biological samples. A genomic database with appropriate bioinformatics platforms would enable the collection and processing of genomic data, and their international availability (for example through the Elixir Consortium). In addition to the national hub, applied genomics in biomedicine would furthermore be handled by smaller laboratories, which would focus on less complex or specific areas. One of the key problems related to the development of complex technologies, which includes applied genomics in biomedicine, is the lack and outflow of experts. The system of financial remuneration of such experts ought to be changed, as this, combined with favourable conditions for professional advancement, would allow highly educated experts to stay.

→Dealing with applied genomics in biomedicine is not possible without teamwork and an interdisciplinary approach. Teams should be composed of medical specialists engaged in relevant branches of medicine; specialists and highly educated experts in biomedical technology; bioinformatics scientists; biomedical mathematicians; and technical staff. Legal acts should regulate who is authorised to interpret the results of genomic analyses and the role of individual team members in accordance with best practices in the world and the competencies of individual professions in healthcare. Given the latest results (the first ever published whole genome sequencing), recently published by The Telomere-to-Telomere (T2T) Consortium, it is essential to anticipate the technologies and the procedures (long-read sequencing) that will, in addition to euchromatin analysis, simultaneously analyse the part of the genome containing consecutive repetitive portions of the DNA, mainly in the centromere and telomere regions (heterochromatin).

The specific role of bioinformatics scientists and biomedical mathematicians, and experts of similar professions would be in the analysis and handling of big data. Team approach would facilitate the application of machine learning and artificial intelligence, which are expected to significantly improve healthcare. In addition, the centre and the institutions within which applied genomics laboratories in biomedicine would operate should enjoy the support of experts in legal and ethical issues related to applied genomics. It is moreover necessary to develop appropriate laws that would regulate this sensitive area, including the ownership of patient genomic data, the storage of this data, and the handling and access to this data.

Rapid progress of biomedical sciences inevitably includes the necessity of training not only experts of all professions in the sector, but also citizens in general. Planning such training at an early age (secondary and grammar school) inevitably creates favourable conditions for better informing at the general level of the population, informed participation in social activities and public decision-making in this area, as well as fact-based thinking and reasoned acceptance of novelties in healthcare, which are already a part of the current period of personalized medicine. In the undergraduate and the postgraduate education of professions in biomedicine and computer science, it is necessary to modernize the existing curriculum with new knowledge in the field of applied genomics in biomedicine. These contents ought to be represented in the postgraduate and specialist postgraduate studies, too. It is necessary to envisage that for the needs of our population, these forms of teaching can jointly connect several professions in biomedicine and healthcare in order not only to economize the existing teaching staff, but also to achieve inter-professional communication and cooperation. Education at the graduate and the postgraduate levels ought to be encouraged in terms of student, teacher and experts exchange within the framework of international exchange; this will contribute to the transfer of knowledge, skills, technologies and cooperation. It is vital to stimulate the establishment of national associations of experts in genomics and all interested parties for the sake of lifelong education, development of the expert field, better interconnection among the experts, and efficient linking and cooperation with similar associations in Europe and the world.

The Applied Genomics Development Strategy for the fields of medicine and healthcare is

indisputably important, whilst the direct benefit in healthcare, i.e. regular and routine application, is realistic and on occasion swiftly achievable. This applies to all areas of medicine and healthcare, and the Strategy ought to include frameworks that can enable an equal application of these findings in the subject areas in accordance with the existing scientific evidence in medicine. It is of vital importance to establish committees with an advisory role, composed of experts (with documented relevant expertise) from both the Republic of Croatia and Europe at the level of the Ministry of Health and faculties of medicine, in order to provide competent expert opinions when making decisions on the transfer and application of knowledge in this field, with the aim of providing modern and effective healthcare to the population of the Republic of Croatia. This part of the Strategy furthermore includes establishing biomedical databases and patient registries, managing these databases and registries, and the protection thereof.

### **National and European Union Regulations Related to Genomics in Biomedicine and Healthcare**

At the level of the European Union legislation, there are regulations and laws related to genomics, genetic research and diagnostic genetic testing in humans: It is necessary to be familiarised with the legislation of the European Union in this area, and – in the future – to harmonise national laws with those valid in the Union. It is necessary for competent legal experts to cooperate, in order to verify and adapt the existing regulations of the European Union in the context of the development of the Strategy for the development of applied genomics in the Republic of Croatia. In addition, it is necessary to familiarise the professions in biomedicine with the content, meaning and application of these EU regulations, in order to timely apply them and to prevent intentional or inadvertent breaches of the rights and the privacy of users and employees in this field. It is important to ensure opportunities to connect with the industry within the existing national and European Union regulations.

The Constitution of the Republic of Croatia enables the provision of health services and the promotion of human health in the field of biomedicine and healthcare. The European Union (EU) has a strategic impact on economic and social stability. The European Union and the world are connecting to digitally transform healthcare by the means of introducing new genomic technologies. Ethical and legal implications, such as the protection of personal data, the security of stored data, and clear rules of ownership of genetic data form an important part of genomics. Integrating genomics into healthcare is a global responsibility.

### **Linking genomic databases of millions of genomes in the European Union by 2022**

Twenty Member States, including the Republic of Croatia, signed the *Towards Access to at Least 1 Million Genomes in the EU by 2022* declaration. Sequencing a million genomes will allow users to search and access data through an effective data management structure. It will be ensured that researchers, healthcare professionals, professionals providing services in diagnosis and therapy, patient associations, citizens and parliaments in the countries of the European Union benefit from the full potential of genomics for improving personalized medicine and from targeted health interventions leading to better prevention, early diagnosis and treatment of human diseases – from (rare) monogenic to malignant and infectious diseases. It is a roadmap for sharing strategies, standards and data at the international level, in order to accelerate and embrace change through global learning for the European digital market (learning health system). The contemporary model of online education includes education for competitiveness in the market.

Machine learning and artificial intelligence (ML/ AI) for the stratification and personalization

of clinical entities and precision medicine should be implemented. The priority is given to interdisciplinarity and relevant expertise related to the implementation of valid solutions, in order to facilitate diagnostics and treatment, and to reduce the healthcare costs.

### **Applied Genomics Act**

The aim is to regulate genetic testing in the legislative framework; to support responsible, equal and safe use of genetic data for the benefit of well-being and health; to establish a national centralized database on genes, exomes and genomes; and to support the use of genetic data for research and health purposes for a harmonised electronic health record for every citizen of the European Union.

*(Overview of EU National Legislation on Genomics, 2018)*

The Strategy supports and promotes an evidence-based health policy design. Direct co-working with policymakers and experts, as well as collaboration with research centres and international organisations in analysing health systems and policy trends, is essential. Liaising with the following institutions: the World Health Organization, the European Commission, the World Bank, national and international centres of excellence, the Croatian Academy of Sciences and Arts, the Applied Genomics Committee, and the Government of the Republic of Croatia has been proposed.

A draft national Strategy focusing on policy relevance and implementation of policy options will be forwarded to the Government of the Republic of Croatia. Integrating genomics into the healthcare system comprises multidisciplinary collaboration among the Croatian Academy, the authorities, researchers, specialists in certain areas, the industry, and citizens.

### **Biosafety and Bio-protection**

The problem of biosafety and bio-protection is extremely complex, and covers an entire spectrum of segments how human health may be endangered – from climate change and bioterrorism to highly pathogenic microorganisms and numerous other hazardous circumstances. This issue has probably never before been as topical as today, given not only the global threat of terrorism, but also numerous wars and natural disasters, migrations we witness on a daily basis, and the COVID-19 pandemic. Over the recent years, we have been faced with the rapid development of genomics and its entry into wide areas of human activity, including the field of biosafety and bio-protection. Modern applied genomics technologies are important in the swift identification of infectious agents, especially those highly pathogenic, as well as in the detection of the so far unknown, yet genetically altered microorganisms. The value of genomics and its application in the biosafety and bio-protection development strategy are hence of exceptional importance.

### **Biosafety and Bio-protection during the COVID-19 Pandemic**

When three years ago, the SARS-CoV-2 pandemic began in China, scarcely anyone could have predicted it would last so long, take on such global proportions, and have such grave consequences. Regardless of modern technology and the unprecedented synergy of science, industry and economic support for research and innovation in the development of diagnostics, vaccines and medicines, the world had to face the power of a virus that, despite all the world's efforts, has created devastating disruptions not only in healthcare systems, but also in the economic, social and financial spheres.

For almost a whole century, Croatian and world infectology has not faced such greatness as COVID-19 since the cholera pandemic and the Spanish influenza, during which more than 50

million people are assumed to have died. During the 20<sup>th</sup> century, probably the greatest similar challenge was the smallpox epidemic, during which the employees of the *Dr. Fran Mihaljević* Clinic for Infectious Diseases were involved in the treatment of patients in Kosovo. Immediately upon the outburst of the pandemic, a wide-scope education of healthcare professionals commenced. The Croatian Society for Biosafety and Bio-protection of the Croatian Medical Association organized, in cooperation with the *Dr. Fran Mihaljević* Clinic for Infectious Diseases and the Croatian Academy of Sciences and Arts, the symposium entitled *The New Coronavirus from China: A Biosafety Threat and Challenge for Healthcare Professionals*. This was the first symposium on this topic that was held in Croatia.

The initial advantage of Croatia in the treatment and care of patients with COVID-19 were undoubtedly clinics and infectious disease departments spread throughout the country. The Ministry of Health of the Republic of Croatia appointed the *Dr. Fran Mihaljević* Clinic for Infectious Diseases in Zagreb, being the reference centre for infectious diseases of the Republic of Croatia and the headquarters for the treatment and diagnostics of infectious diseases, immediately at the beginning of the pandemic the central clinical institution for the treatment and care of patients with COVID-19, especially of the most severe ones, who required treatment in intensive care units. Moreover, the development of a PCR diagnostic test at the Clinic about a week after the first test was set up in Germany, and a month before the first case of COVID-19 in the Republic of Croatia occurred contributed exceptionally to the course of the epidemic. Very soon, the Croatian Institute of Public Health got involved in the diagnostics as well, so that the two institutions closely cooperated in the further expansion of diagnostic centres for proving COVID-19 in the Republic of Croatia. The treatment and care of patients in clinics and infectious disease departments has helped to prevent wider spreading of intra-hospital infections caused by SARS-CoV-2 in large clinical centres, and the scenarios we have seen in Italy and other countries around the world. This provided the time needed for additional organization of clinical work and for the procurement of diagnostic and protective equipment. The *Dubrava* Clinical Hospital was, due to the need to expand clinical capacities, organized as a COVID-19 hospital with a high dynamics of patient admission. Very soon, employees of all clinical hospital centres and clinics and hospitals in Croatia were engaged in the cause, gradually organizing isolation departments. For a brief period, patients were briefly moved to the Zagreb Arena, a centre coordinated by the Sisters of Mercy Clinical Hospital. Clinical hospital centres in Zagreb, Split, Rijeka and Osijek provided substantial support in the medical and nursing staff, and the necessary infrastructure in the further spreading of the epidemic. The contribution of Croatian epidemiologists from the Croatian Institute of Public Health and other public health institutes in establishing and monitoring epidemiological measures, monitoring the movement of the disease, organizing vaccinations and numerous other activities, as well as of all other healthcare professionals actively involved in the fight against COVID-19, was immeasurable.

### **Croatian Society for Biosafety and Bio-protection – an Important Factor in Creating and Implementing a Biosafety and Bio-protection Strategy**

The Croatian Society for Biosafety and Bio-protection (HDBIB) of the Croatian Medical Association was founded in 2014. It is a non-profit organization with the principal goal to provide a platform for its membership to consider and address issues related to biosafety and bio-protection at the national and the international levels. In addition to doctors of various professions – primarily infectologists, microbiologists, epidemiologists and public health experts – the HDBIB continuously engages in bringing together a multidisciplinary scientific, healthcare and academic community. This includes the pharmaceutical and the

biotechnological industries, veterinarians, biologists, forensic scientists, technical experts working on the design of laboratories dealing with dangerous infectious agents, as well as experts in the fields of regulatory and national security affairs, or rather any other related profession aimed at improving national and international biosafety and bio-protection.

The HDBIB pays particular attention to linking different professions based on the principles of the *One Health Initiative*. Since the establishment of the HDBIB, thanks to the membership of their national society in this organisation, the Croatian experts in the field of biosafety and bio-protection can actively participate in the work of the European Biosafety Association (EBSA) and the International Federation of Biosafety Associations (IFBA) through international projects, conferences and various forms of international cooperation. In this manner, the Croatian experts can implement the best international practices in the field of biosafety in Croatia. In addition, they can actively contribute to the further development of the best international practices by embedding in them the specifics and the excellence of the Croatian national practice in the fields of biosafety and bio-protection.

### **Croatia as a NATO Member State and the Biosafety and Bio-protection Strategy**

To improve homeland and national security, and the positioning of the Republic of Croatia as an important NATO partner, it is necessary to develop a biosafety and bio-protection strategy for the purposes of defence against not only intentional or unintentional biological threats in warfare, but also natural biological disasters that may result in epidemics/pandemics caused by new and old dangerous causes of infectious diseases. The Republic of Croatia has an extremely important geopolitical and strategic position (as the *gates of Europe*), which can significantly affect the defence not only of countries in the region, but also of the whole of Europe, including protection against potential biological threats.

The *Dr. Fran Mihaljević* Clinic for Infectious Diseases, with its tradition of 130 years of successful treatment and prevention of infectious diseases, is the key institution in the Republic of Croatia, and possibly the leader in the wider area of the Southeast Europe, which at the highest level provides diagnostic and clinical capacities for the care of the army and civilians affected by epidemics of infectious diseases occurring naturally or as a result of military and bioterrorist activities. Collaboration with other health care providers based on their experiences in the COVID-19 pandemic would thereby be valuable. The reconstruction and upgrading of the clinical and diagnostic capacities of the Clinic, which will, with the support of the Government of the Republic of Croatia and various EU funds, last for the next few years, is of great interest for the issue of biosafety and bio-protection as well.

The danger posed by chemical, biological, radioactive and nuclear (CBRN) weapons presents a major challenge for NATO Members States during operations around the world. The power of such weapons – biological in particular – lies in its ability to cause great morbidity among the affected population/army and a high mortality rate. In such situations, it is of exceptional importance to know and have the capacities and infrastructure ready to respond to the CBRN weapons, both nationally and internationally.

Readiness to plan and act before, during and after an intentional or unintentional incident with biological weapons or pathogens that may be used as biological weapons is therefore extremely important. The awareness of such a potential situation certainly requires capacities and medical C2 architecture (*Command and Control*) in coordination with civilian medical institutions at the national and the international levels. For this purpose, especially when it comes to biological danger and the danger of highly pathogenic and dangerous agents, infrastructure and trained experts, who will be ready to receive, care for and treat patients infected with dangerous, often quarantine pathogens immediately, are of extreme importance. This, of course, includes evacuation plans (*MedEvac*) and the MASCAL (*Mass Casualty*) plan for the ultimate

management and treatment of patients infected with dangerous pathogens with isolation measures on the one hand, and measures for the personal protection of personnel in the field, during evacuation and in the reception facility (*Collective Protection – COLPRO*) on the other hand. Given the possible epidemics of a wider scale, it is often necessary to plan the expansion of capacities in which not only the military, but also the general population and civilians would be taken care of, because most frequently, epidemics themselves begin in general population during biological warfare. Within the planning, education, training and implementation of the necessary infrastructure to respond to the threat posed by infectious pathogens, it is important to establish *Rapidly Deployable Outbreak Investigation Teams (RDOIT)* and a team specializing in intensive treatment of critical patients (*Critical Care Air Support Team – CCAST*).

The *Dr. Fran Mihaljević* Clinic for Infectious Diseases employs most excellent experts, healthcare professionals and scientists, as well as has significant hospital and laboratory infrastructure (including BSL3+ Laboratory with Class 3 *Glove box* microbiology cabinet, Isolation Department). However, in order for the Clinic to fully provide the necessary biosafety capacities in the service of national and homeland safety, and to become a key NATO institution for the reception, treatment and care during a potential threat by biological infectious agents, reconstruction/upgrade including modern clinical and diagnostic infrastructure, as well as additional and continuous education and training of employees are required.

In this manner, the Clinic for Infectious Diseases could participate in multinational medical support in joint actions of NATO Allies, in terms of joint planning and introduction of measures for the implementation of healthcare and patient care, i.e. the application of adequate clinical practice in case of threat by infectious pathogens within the CBRN danger, and meet the requirements of NATO Role 3 and 4, with expertise and prepared experts for potential action at the Role 2 level.

### **The Basic Settings of the Biosafety and Bio-protection Strategy in the Republic of Croatia**

Today, the Biosafety and Bio-protection Strategy plays a key role in the strategic documents of many countries, state associations, as well as international political, military, scientific, professional and strategic bodies. The basic guidelines for creating the Biosafety and Bio-protection Strategy in the Republic of Croatia are listed below. The foundations this strategy may further be found in the Homeland Security System Act (OG 108/2017).

#### **Objectives**

1. Defining, establishing and coordinating a network of institutions important for the defence against bioterrorism and natural biological disasters;
2. Upgrading infrastructure capacities important for the defence against bioterrorism and natural biological disasters;
3. Additional and continuous training of personnel – experts in the field of biosafety and bio-protection;
4. Defining the sources of funding and sustainability of the established defence system against bioterrorism and natural biological disasters;
5. Cooperation with relevant international actors in the defence against bioterrorism and natural biological disasters;
6. Defining the plans and responsibilities in the event of quarantine diseases.

### **Defining, Establishing and Coordinating a Network of Institutions important for the Defence against Bioterrorism and Natural Biological Disasters**

Considering the experience with COVID-19 and previous strategic considerations, the coordination of the network of institutions important for biosafety and bio-protection should include the following institutions:

- *Dr. Fran Mihaljević* Clinic for Infectious Diseases, Zagreb;
- Croatian Institute of Public Health;
- *Dr. Andrija Štampar* Institute of Public Health and other institutes of public health;
- Institute of Immunology, Zagreb;
- Clinical hospital centres;
- Faculty of Veterinary Medicine, Zagreb;
- Veterinary Institute, Zagreb;
- Faculty of Forestry, Zagreb;
- Faculty of Agriculture, Zagreb;
- Medical faculties in Croatia;
- *Ruđer Bošković* Institute;
- Medical Research Institute;
- Other healthcare, scientific and academic institutions in the public and private sectors, if needed;
- Croatian Army, Croatian Police Force, Civil Protection Service;
- Ministry of Health, Ministry of the Interior, Ministry of Defence.

#### **Upgrading Infrastructure Capacities Important for the Defence against Bioterrorism and Natural Biological Disasters**

- Analysis of hospital accommodation facilities, including patient isolation units, and defining needs in case of bioterrorist attacks and natural disasters, as well as needs for capacity upgrades;
- Analysis of laboratory equipment and need for upgrading and validation, as well as purchase of new equipment (multiplex technology), along with the procurement of accompanying bioinformatics tools.

#### **Further Personnel Training**

- Additional and continuous training of existing personnel in the field of the defence against bioterrorism on the principles of forensic microbiology;
- Defining the need for additional personnel; employment and training of new personnel in the field of the defence against bioterrorism on the principles of forensic microbiology.

#### **Defining the Sources of Funding and the Sustainability of the System in Place**

- Systematic planning of financing and funding by relevant ministries;
- Withdrawal of funds from infrastructure funds:
  - Equipment renewal
  - Space erection and restoration
  - Personnel training;
- Withdrawal of funds through projects led by relevant international institutions;
- Strategic lobbying through the European Union, the European Defence Agency (EDA) and NATO.

#### **Cooperation with Relevant International Actors**

- Cooperation with international institutions in the European Union (in particular the Health Emergency Preparedness and Response Authority – HERA), the region and other parts of the world in the following:
  - Joint defining of the risks of bioterrorism and natural biological disasters;
  - Using the experience, knowledge and infrastructure needed to prevent, detect and combat bioterrorism and natural biological disasters;
  - Continuous training of our experts in international institutions and international experts in our institutions;
  - Engagement of our experts in relevant international bodies in combating bioterrorism and natural biological disasters.

## Forensic Genomics

The Republic of Croatia ought to retain one of the leading positions in the field of forensic genomics; it is therefore necessary that it take active part in the development and application of new technologies of applied genomics in forensic science. We would particularly like to emphasize the development of a number of methods and procedures that should be systematically integrated into the field of forensic genomics:

- Next-generation sequencing;
- Mitochondrial DNA techniques (mtDNA techniques) of linear ribbons with the purpose of rapid analysis of informative polymorphisms in the entire mitochondrial genome for the purposes of forensic expertise;
- Forensic phenotyping;
- Determining the age of the biological trace;
- Forensic RNA analyses;
- Forensic plant DNA analyses;
- Forensic animal DNA analyses;
- New concept of *molecular autopsy*;
- Pharmacogenomics;
- Rapid DNA technologies;
- Rapid detection of microorganisms.

An important task of forensic genomics in the Republic of Croatia is the identification of the victims of the Homeland War, which should be intensively continued until the final resolution of the issue of the persons missing and killed in the Homeland War is reached.

The existing organization of forensic genomics in the Republic of Croatia should be supported and improved in accordance with the development of modern forensic sciences, which implies cooperation between institutions, international cooperation, development of staff and teamwork, and data exchange.

The application of forensic genomics particularly requires the development of ethical principles and an appropriate legal framework.

The aforementioned next-generation sequencing technique has the potential to solve the most problematic tasks in forensic science from the point of view of technical and statistical processing, which is the analysis of mixed traces. On the other hand, although in certain cases the mtDNA sequencing is unavoidable, the development of methods such as mtDNA techniques of linear ribbons can enable rapid analysis of mtDNA of the offender, which would require a much longer period using a standard sequencing procedure.

Modern forensic science has made a huge step forward in forensic phenotyping, which is the



process of determining the phenotypic characteristics of an individual based on information written in the human genome. This analysis is of exceptional importance in forensic science and in investigations when a biological trace is found at the scene, and there are no potential perpetrators with whom we could compare the results of the DNA analysis of the disputed trace. Thus, in the recent years, the Snapshot Forensic DNA Phenotyping System has been developed, which, based on the bioinformatics analysis of tens of thousands of genotypes, predicts the phenotype, i.e. the appearance of a person. The system uses the so-called data mining and advanced machine learning algorithms to accurately predict the genetic origin, eye colour, hair, skin, freckles and facial morphology in individuals of different ethnic groups, and even those of mixed origin.

Furthermore, in order to determine the age of the biological trace, it is necessary to develop and apply appropriate methods (glycan analyses or methylation changes).

Forensic RNA analysis is a new procedure in forensic genetics, necessary for the identification of bodily fluids (blood, menstrual blood, saliva, urine, sweat, ejaculate, vaginal material) due to the fact that the existing methods based on chemical, enzymatic and immune reactions are not specific enough, and thus require the performance of multiple tests that lead to the destruction of a sample that already exists only in a limited (small) amount.

Forensic applications of plant DNA analysis significantly improve forensic botany. Traces of plant origin may serve as forensic evidence. The importance of forensic palynology (pollen identification) and the determination of cannabinoid profiles is increasing due to the specificity and appeal thereof.

On the other hand, the analysis of the DNA of animal origin enables reliable unequivocal identification of traces of animal origin, such as the hair of a particular animal, which can serve as important forensic evidence.

On the other hand, the analysis of DNA of animal origin enables reliable unequivocal identification of traces of animal origin, such as the hair of a particular animal, which can be important forensic evidence.

Molecular autopsy is primarily a method of genetic testing performed on tissues taken during autopsy to confirm the association of certain gene mutations associated with, for instance, sudden cardiac death. Pharmacogenomic analysis in forensic science plays a key role in interpreting individual drug responses, including drug toxicity that can have the fatal outcome. The development of rapid DNA techniques foresees several changes that will completely change the application of forensic DNA techniques. Rapid instruments will ultimately be integrated into police stations to enable the police to rapidly develop searches according to CODIS (Combined Index System) or local databases to correctly identify the offender.

Forensic microbiology plays a key role in the detection of potential biological agents, especially thanks to the use of the PCR procedure, since it gives results fast and with great precision and accuracy.

### **Identification of the Victims of the Homeland War**

According to the state of records as at 31<sup>st</sup> December 2021, 1,454 requests were opened for the search for missing persons in the Homeland War and 398 requests for the search for the remains of fatalities whose place of burial is unknown; in total, this makes 1,852 unsolved cases from the Homeland War period. The Republic of Croatia ought to show unconditional commitment and dedication to solving the issue of persons missing and killed in the Homeland War, whose place of burial is unknown. The operation of the Working Group for the Collection of Information on Missing Persons and Unregistered Graves, which includes representatives of the Ministry of the Interior, security and intelligence agencies, and the State Attorney's Office

of the Republic of Croatia, should be particularly intensified, as its contribution in the collection, exchange and analysis of relevant knowledge on a daily basis is crucial.

### **Organization of Forensic Science in the Republic of Croatia**

Successful application of forensic genomics requires interaction among scientific and academic institutions (University Department of Forensic Sciences of the University of Split; professional study of Criminology at the Police Academy; law faculties of the Croatian universities); the Institute of Forensic Medicine of the Ministry of the Interior; the *Ivan Vučetić* Centre for Forensic Expertise and Examination of the Ministry of the Interior; the Ministry of Defence; Security and Intelligence Agencies (SOA, VSOA); the Office of the National Security Council; the Anthropological Research Institute; Genosa Ltd., etc. Cooperation with numerous related foreign institutions – the American Academy of Forensic Sciences (AAFS), the International Society of Applied Biological Sciences (ISABS), etc. is necessary in order for the Croatian forensic scientists to become familiarised with the latest developments in the field of forensic genetics, and to present the results of their own work and research.

The training of future staff should aim at training experts for laboratory analysis of biological and chemical traces in order to provide additional information to investigative and judicial bodies, quality control testing, and the application of accreditation standards in forensic laboratories. Apart from this, the training should include the implementation of forensic-biological and forensic-chemical methods in processing biological traces of human, animal and plant origin, as well as chemical traces.

The application of forensic genetics requires teamwork and an interdisciplinary approach. Teams ought to include experts engaged in the fields of molecular biology and medical biochemistry, laboratory medicine specialists, pathology and forensic medicine specialists, specialists and sub-specialists of medical genetics, experts in bioinformatics, etc. Experts in criminal and civil law, criminalists, experts in the field of medical ethics, etc. deserve a special place in the development of modern forensic genetics.

Successful application of forensic genomics requires data exchange among countries. Combating international crime, human trafficking, bioterrorism, etc. cannot be successfully conducted without data exchange.

### **Ethical Issues in Forensic Genomics**

The essential ethical issues of forensic genetics include fairness, privacy, confidentiality, informed consent, benevolence, and utility. On the other hand, in the sequence of procedures in forensic genetics, it is exceptionally important to monitor the traceability of the sample; special emphasis is hence placed not only on collecting samples from the scene and sampling with consent, but also on obtaining DNA samples from medical sources or researchers. It is particularly interesting to obtain DNA samples from medical sources or researchers, where ethical issues arise from the possibility of using genetic information, or samples collected for medical and other purposes for criminal investigation. On the other hand, modern forensic genetics still needs to find answers to the following questions:

- Which criminal offences should activate the search of DNA databases?
- At what point should samples be collected (after indictment, after detention or at birth, in order to establish a broad preventive population database)?
- Which loci in the genome should be analysed to generate the genetic profiles necessary for forensic processing?
- Who should gain access to DNA samples and profiles and for what purposes?
- How long should DNA profiles and samples be kept in the DNA database?

## Ethical Principles of Applied Human Genomics

The objective of this document is to define the ethical principles of applied genomics in Croatia. The reason for drafting these principles lies in the development of genomics, which belongs to into the area of new challenges and uncertainty. The collection of whole-genome data for the population provides an enormous amount of data, which facilitate better specification of phenotypic-genotypic relationships. Such and other findings in the field of genomics may additionally affect health planning, reproductive decisions, family-related and other social relationships, gene manipulation, and the change in drawing a line between health and disease. The purpose of ethical principles is providing written ground rules for action in the field of applied genomics. The principles ought to prevent the misuse of data and of samples for genetic tests, as well as other treatment in the field of genomics that can have negative consequences and lead to the stigmatisation of persons based on genetic characteristics. Gender-sensitive words and concepts refer equally to the masculine and the feminine genders.

### Introduction

The past, the present and the future of the human genome are "inscribed" therein. A genetic characteristic, disease or disorder differs from the others due to the possibility of recurrence of the disease in the next of kin, specific psychological problems, as well as social implications and legal problems. The human genome is referred to as the legacy of the humanity. Possible effects on the offspring caused by gene changes may be uncertain. The use of animal material in human genomics interferes with various human characteristics, including the identity of belonging to the human species. The development of civilization, in addition to the future of man, bears responsibility for other living beings and the environment.

In applied human genomics, the relevant legal framework ought to be respected: the Council of Europe Convention of Oviedo with its Protocols, the UNESCO Declaration (<https://en.unesco.org/themes/ethics-science-and-technology/human-genome-and-human-rights>) as well as <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180>), the recommendations of the World Health Organization (WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing), and positive national legal regulations.

### Principles

Scientists, clinicians and other practitioners in the field of applied genomics are obliged to respect humanistic moral principles. These principles lie beyond scientific and technological capabilities and reach.

The ethical principles of applied genomics are based on the general principles of humanity, freedom and autonomy of the individual in decision-making, equality, solidarity, social justice, the right to privacy, responsibility, security, knowledge, the right to information, and general respect for human rights. Procedures in the field of applied genomics ought to be accessible to everyone.

Actions in applied genomics ought to protect the human life, health and dignity, as well as other living beings, the environment and biodiversity.

Procedures in genomics ought to be justified by knowledge, and may be carried out only for medical or scientific purposes, with due caution in new and unfamiliar situations.

If doubts that a particular procedure will have negative effects cannot be eliminated, such a procedure should not be conducted. Gene editing is for now considered not ethically acceptable.

Applied genomics is an area of a person's privacy; general benefit or the benefit of another person can only exceptionally take precedence over a person's privacy.

Written informed consent of the person over whom procedures in genomics are conducted is required. The results of genetic tests and other procedures in the field of genomics, along with the meaning thereof, ought to be adequately explained to the person in question. The person is entitled to refuse being informed of such results. The person should be offered an explanation regarding possible risks to their family members with regard to the results of a genetic test or another procedure in the field of genomics.

Furthermore, the person and their family ought not to be discriminated or stigmatised based on the results of genetic testing.

The data obtained by the procedures in genomics are confidential, and ought not to be disclosed to other persons without the written consent of either the person to whom they relate or their legal representative. Such information are the property of the person to whom they relate, and may be used for medical, legal, research or other purposes only with the owner's written consent. The confidentiality of the data and the need to obtain the consent of the owner to share them extends to all systems in which they are transmitted or stored, and are binding even after the owner's death. Exceptionally, in case relatives presumed to share a genetic record with the person whose genetic data are concerned might thereby be endangered, such data may be disclosed to those relatives without the consent of the subject person.

Human genome modification procedures may only be conducted for preventive and therapeutic purposes, and in such a way that the genes so altered are not passed on to the offspring.

Cloning or creating genetically identical humans is considered not ethically acceptable, and neither is creating beings from different types of living creatures that include parts of human genes.

Animals, plants and other environments ought to be respected in genomic procedures. Procedures on animals ought to comply with the principle of least suffering, and should aim at alternative procedures and those conducted on as few animals as possible. If there is an impact of procedures in genomics on plants and other environment, it should be assessed, and procedures should be adjusted in accordance with the principle of least damage.

Only trained and certified experts in laboratories and institutions accredited for this purpose may conduct procedures in the field of genomics.

It is justified to keep a registry of genomics data and engage in global information sharing. Croatia may participate in international projects in the field of genomics provided it respects to the above principles.

Anyone who should suspect a violation of ethical principles in applied genomics should report the information to the competent authorities.

Ethical principles should be included in educational curricula and communicated to the public. Permanent broad-scaled public debate thereon should be encouraged.

## **Biotechnology**

As an introduction to the Applied Genomics Development Strategy for the area of biotechnical sciences, field of biotechnology, the shorter version (here below) of the definition of the term biotechnology is given. The wider definition thereof may be found on the website of *Hrvatska enciklopedija / Croatian Encyclopaedia* (the citation follows).

### **Definition**

Biotechnology is the science of biological processes applied to the production and conversion of substances through the mediation of biocatalysts, i.e. enzymes (enzymatic technology),

microorganisms, especially bacteria and yeasts (microbial technology), and animal and plant cells. Genetic engineering methods transfer information molecules from the cells of higher organisms into suitable microorganisms, which, thus transformed, enable the industrial production of human proteins, hormones and other biologically active compounds. In 1989, the European Federation of Biotechnology (EFB) recommended the following definition: 'The integration of natural science and organisms, cells, parts thereof, and molecular analogues for products and services'.

(Citation: *biotechnology*. *Hrvatska enciklopedija / Croatian Encyclopaedia, online edition*. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Accessed on 28 February 2023. <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=7808>)

## **Parties involved**

The Applied Genomics Development Strategy for the area of biotechnical sciences, field of biotechnology, rests on the needs and priorities in the Republic of Croatia and the European Union. It includes challenges relating to climate change (e.g. droughts and floods), health (e.g. the COVID-19 pandemic), and geopolitical events (e.g. supply chain disruptions and other crises).

Therefore, the Strategy would involve all the parties – mainly at the national level, but also from the European Union – who would participate in the debate and define the needs and priorities, primarily for applied genomics in the field of biotechnology, but also in other areas and fields where biotechnology is propulsively integrated. Thus, this starting document, which would be renewed and adapted in accordance with the requirements with the emphasis on the sustainability thereof, would be drafted.

## **Principles and Legislation**

The Applied Genomics Development Strategy for the field of biotechnology primarily follows ethical principles (chapter: Ethical principles in biomedical genomics), and, in addition, other legislation, such as the priorities of the European Commission ([https://commission.europa.eu/system/files/2020-04/political-guidelines-next-commission\\_hr.pdf](https://commission.europa.eu/system/files/2020-04/political-guidelines-next-commission_hr.pdf)): (1) The European Green Deal; (2) A Europe Fit for the Digital Age; (3) An Economy in the Interest of Citizens; (4) A stronger Europe in the world; (5) Promoting a European Way of Life; (6) A new Impetus for European Democracy and the Bioeconomy Strategy of the Republic of Croatia (this Strategy should be available in May 2023). The Applied Genomics Strategy for the field of biotechnology respects all relevant legal determinants, such as the Act on Genetically Modified Organisms (OG 126/19).

## **Thematic areas**

The Applied Genomics Development Strategy for the field of biotechnology covers the following seven (7) thematic areas: (1) agroecology; (2) food production and supply systems; (3) forest value-added chains; (4) management of freshwater and marine coastal resources; (5) bioenergetics; (6) advanced biochemicals, pharmaceuticals and biomaterials; (7) biotechnology education.

## **Challenges**

The Applied Genomics Development Strategy for the field of biotechnology defines seven principal challenges: 1. Improvement of infrastructure in research and innovation, application

of research and innovation results in biotechnological production, and closer cooperation between academia and manufacturers of biotechnological products and services. 2. Increasing the utilization of biomass and entire value-added chains by applying not only innovative technologies and other solutions, but also investment and business models, with the emphasis on the establishment and development of small- and medium-sized biotechnology companies. 3. Reorganization of the multidisciplinary concept of bioeconomy in terms of the integration of sector-oriented policies. As bioeconomy combines agriculture, forestry, fisheries, food production, energy and all so-called bio-based products, the integration of all policies related to these sectors, which is in line with the European Union Bioeconomy Strategy ([https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/environment/bioeconomy/bioeconomy-strategy\\_en](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/environment/bioeconomy/bioeconomy-strategy_en)), is assumed. 4. Increasing the visibility and involvement of all the parties involved: primary producers and the manufacturing industry, the so-called brand owners, consumers, small- and medium-sized enterprises, research and technology centres and universities, and in particular the civil society, in the drafting and the implementation of the Applied Genomics Development Strategy in the field of biotechnology. 5. Availability of funding sources and the establishment of a combined private and public partnership for research and development in the propulsive field of biotechnology. 6. Reorganization of the education system, with the emphasis on the selection of gifted individuals and the engagement of teachers in order to reduce the volume (quantity) of classical forms of teaching and increase the representation of the project approach to teaching; as well as the introduction of continuous (lifelong) learning. 7. Depoliticisation of the concept of bioeconomy and defining real problems and challenges; independence of prominent and proven experts for their action outside the scope of the defined policies. These seven main challenges relate in particular to the production and export of targeted biotechnological products (food, beverages and pharmaceuticals), as determined for the Republic of Croatia during 2014 (Peruško et al., 2018).

## Objectives

The objective of the Applied Genomics Development Strategy for the field of biotechnology is to improve competitive bioeconomy in terms of creating a sustainable quality of life in the future while respecting the principles of circularity, sustainability and planetary boundaries. Therefore, the main objectives of this Biotechnology Strategy are as follows:

- I. Accelerate innovation and development, as well as the implementation of innovative solutions;
  - I.1. Broaden the scope of interdisciplinary research and innovation activities; develop and demonstrate sustainable solutions based on the principles of biotechnology;
  - I.2. Increase and integrate research and innovation capacities, especially in under-represented environments;
  - I.3. Increase research and innovation capacities in addition to the development of sustainable innovations in the field of biotechnology while ensuring sustainability and environmental protection throughout the innovation chain;
  - I.4. Increase research and innovation capacities in addition to the development of sustainable innovations in the field of biotechnology by using the latest achievements in the field of artificial intelligence (AI);
  - I.5. Position biotechnology as a key field of bioeconomy of the Republic of Croatia, essentially needed for economic development and for active management of the advantages of the Republic of Croatia in terms of competition (arable and marginal land; freshwater, marine and coastal resources; forest biomass) prioritise any future

investment in the development of scientific infrastructure accordingly;

I.6. Define centres of development, research and innovation activities on the basis of precise performance indicators (number and quality of publications, projects, doctoral students, etc.); accordingly, allocate future funds for investment in infrastructure to the most successful in the field of biotechnology; encourage the expansion of the most successful centres into under-represented environments with incentive measures, without opening new centres in environments with no sustainable human potential;

II. Inform all the parties involved, especially the end consumers, thus creating a market for biotechnological products and services;

II.1. Strengthen the integration of biotechnological research and innovation in the bio-based industry in the Republic of Croatia and the European Union and increase the involvement of research and innovation participants, as well as raw material suppliers; provide technical (legal) and financial assistance to institutions investing in the protection of intellectual property, and financially stimulate individuals – authors of innovation;

II.2. Reduce the risk of investments in research and innovation within projects and biotechnology companies; significantly reduce or completely eliminate the VAT rate on investments in research and development; stimulate private companies from the biotechnology sector to donate funds and equipment to academic institutions that educate experts needed for the functioning of these companies, and define tax deductions for these companies; enable donations in technical equipment without taxation of donors;

III. Ensure the protection and preservation of the environment and biodiversity, especially in major production systems;

III.1. Ensure circularity in the development and implementation of biotechnological production processes and the provision of services, taking into account environmental protection, including contributions to climate change and climate neutrality, as well as zero pollution and social acceptance;

Introduce the so-called environmental measures in the formation of VAT rates for companies, enabling thereby the reduction of taxes for companies engaged in primary production and investing in waste disposal, reduction of CO<sub>2</sub> emission, etc.

## **Priorities**

The priorities of the Applied Genomics Development Strategy for the area of biotechnical sciences, field of biotechnology, may be divided into four (4) categories: 1. raw materials; 2. production; 3. products and services; and 4. communication, financing and sustainability of ecosystems. The content of the listed priorities is given below:

### **1. Raw materials**

1.1. Ensure sustainable availability and quality of raw materials for biotechnological industrial production;

1.2. Protect and improve biodiversity and ecosystems in the raw material supply chain;

1.3. Involve experts from academic institutions and research institutes in continuous key activities aimed at protecting and improving biodiversity and ecosystems in the raw material supply chain (working groups for the development of strategies, legal frameworks, studies, etc.);

### **2. Production**

2.1. Develop innovative processes, technologies and bioprocesses for the production of biotechnological products and services;

2.2. Improve the impact of biotechnological production systems on the environment; 3.

## Products and services

- 3.1. Design, develop and produce innovative biotechnological products and services;
- 3.2. Increase the benchmark of production, market acceptance and demand for innovative biotechnological products and services;
4. Communication, financing and sustainability of ecosystems
  - 4.1. Communication;
    - 4.1.1. Encourage research activities in areas with underdeveloped capacities for research and innovation in the field of biotechnology on the basis of a previously developed priority plan, which contains a map of the Republic of Croatia with the indicated biotechnological potential of all regions and an assessment as to where (in which region) this potential is or can be used;
  - 4.2. Financing;
    - 4.2.1. Improve the financial risk profile of research, development and other projects in the field of biotechnology;
    - 4.2.2. Develop investment tools and approaches that mitigate the risk of investment in biotechnological systems;
  - 4.3. Sustainability of ecosystems
    - 4.3.1. Establish effective and robust ecological sustainability and circularity of biotechnological systems as a principal criterion;
    - 4.3.2. Incorporate this principal criterion in biotechnological systems.

## Bio-refinery

A special part of the Applied Genomics Development Strategy for the field of biotechnology refers to bio-refinery. Bio-refinery can be defined as a highly organized self-sustainable production structure, in which biomass (raw material) is optimally used for its 100% utilization and the production of necessary and commercially attractive products (primarily pharmaceuticals, food and food additives, biochemicals, biomaterials, etc.) and energy, with no harmful consequences for the environment. Although the concept of several bio-refineries is being tested and optimized in several Member States of the European Union, no bio-refinery currently operates in the territory of the Republic of Croatia. The optimal functioning of the bio-refinery implies the application of robust biocatalysts (cells, cell parts, organelles, molecules, analogues, etc.), which primarily includes the application of genetic engineering methods, as well as other methods, tools and data used in modern biotechnology. Furthermore, among the Member States of the European Union, the Republic of Croatia belongs to a group formed of excellent suppliers of biomass (raw materials). Therefore, this Strategy should also cover bio-refinery, as follows:

- An innovative concept of biotechnological industrial production according to all the positive principles listed above, with a possible location in the Republic of Croatia;
- An innovative concept of investment and business with the integration of all parties involved in the newly-created value chains related to bio-refinery, with major impact on the bioeconomy of the Republic of Croatia;
- Opening new jobs;
- Establishing new study programs in the field of biotechnology in order to support the functioning of bio-refinery;
- Increase research and innovation capacities in order to further optimise bio-refinery and/or its constituent (bio)-processes.



## Bioinformatics and Computational Biology

The technology of digitizing genetic information – sequencing of nucleic acids – is the fastest growing technology in the history of humanity. Over no more than five decades since the first identification of the DNA sequence, sequencing capabilities have shortened the process of reading the human genome from ten years to merely several hours, whereby the cost was reduced as well – from one hundred million euros to less than a thousand euros.

Sequencing technology has significantly altered the approach to scientific work in the field of natural sciences, biotechnologies and biomedicine, and has triggered changes in diagnostic and clinical procedures of modern medicine, veterinary medicine and agronomy. Immeasurable amounts of quickly and economically acceptably available data on the genetic record of numerous species – not only individuals, but also entire populations – provide access to inexhaustible knowledge and a deeper understanding of many life processes. This paves the way for a much more effective response to numerous problems of modern civilization – sustainable food and energy, biodiversity, clean environment, new materials, security, and especially human health and longevity. By including genomic data in routine clinical procedures, the processes of the origin and course of many diseases become a lot more understandable, and hence much faster, cheaper and more efficiently manageable or preventable by using a personalized (targeted) approach to every individual patient.

A necessary condition for the successful application and use of genomic data in all the above mentioned areas are digital technologies – the development and application of computer methods and data sciences through big data storage, analyses and display of big data have opened up the possibility of easy retrieval and management of complex genomic data, as well as their integration and translation into biotechnological, biomedical and clinical processes. The availability of genomic data is growing exponentially thanks to the rapid advancement of the sequencing technology, accompanied by the plummeting of the price of such procedures. The bottleneck of the usability of genomics is hence shifting from data collection towards the analysis and interpretation thereof in the relevant context of application, for which the newly emerging scientific disciplines, such as computational biology, bioinformatics and data sciences, are of critical importance.

With the support of adequate computer infrastructure, human resources and potentials, in cooperation with all the parties involved – from the European and national legislators and targeted groups of professionals and their institutions to end-users – the strategic objective of computational biology and bioinformatics in the Republic of Croatia is the following: the development of national computer infrastructure – a centre for the reception, storage and processing of genomic data modelled after numerous national centres and initiatives throughout Europe and beyond. Unified national infrastructure for the reception and processing of genomic data would also aim at consolidating human potential, acting in the capacity of supporting the parties involved in collecting and analysing genomic data (following the example of the European initiative entitled *Genome Data Infrastructure*), as well as a scientific-teaching base that would bring together a critical mass of experts in the field of computational biology, data sciences and related disciplines. A national hub would allow for a much higher degree of synergy and collaboration within the national research area by providing a proportionately larger, multiplier effect of more rationally invested funding for people and computing equipment.

The tasks of the centre thus formed would be as follows:

- Development of more complete and better defined protocols that enable more structured and uniform collection and storage of genetic (and equivalent) information and associated metadata, especially in the case of human genetic information, medically relevant and personal data. The development of such procedures enables better integration,

and thus the usability of data generated from different sources and collected on different locations in different contexts. It is particularly important to work on the systematisation of clinical and phenotypic information, as well as on their systematic integration with genomic data.

- Scientific work, especially in the application of new data science technologies, such as artificial intelligence and machine learning, in the field of genomics. These technologies are necessary in the analysis and reduction of large amounts of genomic data, as they enable their simpler and more comprehensive interpretation.
- Development of a support system for professional users (scientists outside the field of computational biology, doctors, etc.) in analysing, interpreting and presenting genomic data, and in integrating results in the targeted context of their application (diagnostics, treatment, biotechnological procedure, forensic science, etc.). Development of computer tools and procedures available to end-users as assistance in the interpretation of genomic data analysis results. Development of decision support systems based on genomic data and their integration with metadata from individual domains of interest.
- Coordination of activities in the field of genomic information and related computer storage, protection and analysis protocols at the national and the international levels. Development and continuous improvement of procedures for the protection of sensitive genomic data, their secure transmission and analysis in digital form.
- Education of new generations of experts who bridge natural science, biomedical and computer disciplines – data scientists in the field of genomics, capable not only of scientific work, but also of stimulating and reviving the ecosystems of small-sized, biotechnology-oriented companies.
- Management of computer infrastructure for the storage, retrieval and analysis of genomic data.
- Communication with the interested public and the approximation of complex concepts in bioinformatics, computational biology and genomics to a wider circle of the population of the Republic of Croatia.
- The fourth industrial revolution inevitably includes biotechnology and genomics, which are of highest-level interest in the strategies of all developed world countries. It is hence high time Croatia turned in this direction in order to be prepared to meet the needs for acquiring new knowledge and skills that await us in this revolution – bioinformatics and computational biology certainly among them.

## **Annex. Drafting of the Applied Genomics Development Strategy for the Republic of Croatia**

The Applied Genomics Committee of the Croatian Academy of Sciences and Arts (the Committee) has drafted the Applied Genomics Development Strategy for the Republic of Croatia (the Strategy) based on the following:

- Analysis of the present state of applied genomics in the Republic of Croatia;
- Proposals by the working groups for the drafting of the Strategy;
- Discussions held by the Applied Genomics Committee.

### **Strategy Development Process**

1. In 2016, the Committee conducted a survey on the state of applied genomics in the Republic of Croatia and the results were presented and discussed at the symposium and round table entitled *Applied Genomics in the Republic of Croatia*.

2. In 2019, the Committee commenced with the drafting of the Strategy as part of the National Development Strategy of the Republic of Croatia until 2030.

The strategy was developed based on the proposals of the working groups and the discussions held by the Committee.

In its session held on 29 May 2019, the Presidency of the Croatian Academy of Sciences and Arts accepted the proposal of the Committee, and proposed to the Steering Committee of the National Development Strategy of the Republic of Croatia until 2030 to include applied genomics in the relevant thematic areas of the National Development Strategy of the Republic of Croatia until 2030.

3. Starting from the aforementioned document, the Committee continued working on an extended version of the Strategy as a separate document that, taking into account the latest scientific achievements, would indicate the strategy for the development of individual domains of applied genomics in the Republic of Croatia.

4. The Committee established the Strategy Editorial Board, which formulated the proposals and observations of the working groups and the discussions held by the Committee into the text of the Strategy. The strategy was adopted at the Committee meeting on 16 May 2023 and forwarded to the Department of Natural Sciences of the Croatian Academy of Sciences and Arts for further procedure.

### **Applied Genomics Committee of the Croatian Academy of Sciences and Arts**

Stjepan Gamulin, F.C.A., Chair

Prof. Dr. Filip Sedlić, Faculty of Medicine, University of Zagreb; Secretary

Vladimir Paar, F.C.A.

Nikola Ljubešić, F.C.A.

Slobodan Vukičević, F.C.A.

Sibila Jelaska, F.C.A.

Prof. DSc Nina Canki-Klain, Croatian Clinical Genetics Society

Prof. DSc Vesna Kušec, Croatian Laboratory Medicine Society

Prof. DSc Gordan Lauc, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb

Prof. DSc Alemka Markotić, Croatian Biosafety and Bio-protection Society

Prof. DSc Dragan Primorac, Croatian Human Genetics Society and Croatian Personalised Medicine Society

Prof. DSc Jadranka Sertić, Faculty of Medicine, University of Zagreb and Clinical Hospital Centre Zagreb

Prof. DSc Anita Slavica, Croatian Biotechnology Society

Prof. DSc Đurđica Ugarković, Associate Member of the Croatian Academy of Sciences and Arts

### **Strategy Editorial Board**

Introduction

Stjepan Gamulin, F.C.A., Coordinator of the Editorial Board

Biomedicine

**Prof. DSc Jadranka Sertić**

Prof. DSc Vesna Kušec

Prof. DSc Filip Sedlić

Prof. DSc Ivo Barić

Prof. DSc Dragan Primorac  
 Vladimir Paar, F.C.A.  
 Prof. DSc Fran Borovečki

Biosafety and Bio-protection  
**Prof. DSc Alemka Markotić**  
 DSc Ljiljana Žmak  
 DSc Ivan-Christian Kurolt

Forensic Genomics  
**Prof. DSc Dragan Primorac**

Ethical Principles of Applied Human Genomics  
**Prof. DSc Lada Zibar**  
 Prof. DSc Nina Canki-Klain  
 Prof. DSc Jadranka Sertić  
 Prof. DSc Sunčana Roksandić  
 Prof. DSc Iva Rinčić  
 Prof. DSc Hrvoje Jurić

Biotechnology  
**Prof. DSc Anita Slavica**  
 Prof. DSc Ino Čurik,  
 Prof. DSc Ivan Pejić,  
 Prof. DSc Renata Teparić,  
 Prof. DSc Antonio Starčević  
 Prof. DSc Đurđica Ugarković,  
 DSc Ines Vlahović

Bioinformatics and Computational Biology  
**Prof. DSc Kristian Vlahoviček**  
 DSc Dušica Vujaklija  
 Prof. DSc Mile Šikić  
 DSc Krešimir Križanović

### **Strategy Drafting Working Groups**

Biomedicine  
**Jadranka Sertić**, *Ivo Barić*, Nina Barišić, Vili Beroš, Fran Borovečki, *Nada Božina*, Florijana Bulić-Jakuš, Nina Canki-Klain, Irena Drmić-Hofman, Marija Heffer, Vesna Kušec, Gordan Lauc, Saška Marcezi, Saša Missoni, Dragan Primorac, Marinka Mravak-Stipetić, Filip Sedlić, Marija Selak, Nino Sinčić, *Fedora Stipoljev*, Đurđica Ugarković, Tatijana Zemunik  
 Biotechnology  
**Anita Slavica**, Ino Čurik, Ivan Pejić, Renata Teparić, Đurđica Ugarković, Ines Vlahović  
 Forensic Science  
**Dragan Primorac**, Petar Projić, Vedrana Škaro, Damir Marjanović, Damir Primorac

Ethics / Law  
**Lada Zibar**, Nina Canki-Klain, Hrvoje Jurić, Ivica Kelam, Iva Rinčić, Sunčana Roksandić

Bioinformatics

**Kristian Vlahoviček**, Krešimir Križanović, Mile Šikić, Dušica Vujaklija

Leaders

*Written proposals submitted*