

Intervju s Davorom Solterom

Damjanov, Ivan; Pećina, Marko

Source / Izvornik: **Mef.hr, 2021, 40, 81 - 89**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:807040>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-06**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)

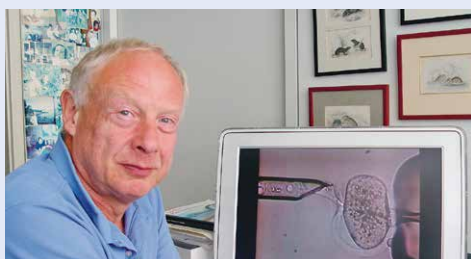


Svjetski priznati alumni Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Poštovane čitateljice i čitatelji, u našem časopisu možete nastaviti pratiti rubriku *Illustrissimi alumni Facultatis Medicae Zagradiensis*. Ljubaznošću i zalaganjem prof. dr. sc. Ivana Damjanova, i u ovome broju bit će vam predstavljeni svjetski priznati diplomanti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu koji žive i djeluju u inozemstvu.

Intervju vodio i preveo na hrvatski: **Dr. Ivan Damjanov, Emeritus Professor of Pathology The University of Kansas School of Medicine, Kansas City, KS, USA, Email: idamjano@kumc.edu**
Za uredništvo: akademik Marko Pečina; tehničko uređenje: Branko Šimat

Davor Solter



Godina i mjesto rođenja: 1941., Zagreb

Zaposlenje

Emeritus Member and Director
Max-Planck Institute of Immunobiology and Epigenetics
Emeritus Research Director
Institute of Medical Biology, A*STAR, Singapore
Visiting International Professor
Siriraj Center of Excellence for Stem Cell Research
Mahidol University, Bangkok
Gost profesor, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Obrazovanje

1965. Dr. med. – University of Zagreb, Medical School
1968. Mr. sc. (Biologija) – Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno matematički fakultet
1968. ECFMG
1971. Dr. sc. (Biologija) – Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

Počasne titule i priznanja

EMBO Scholarship – NATO School on Molecular and Developmental Biology, Erice, Italy, 1971.
SKOJ Award for Achievement in Biological Sciences, 1971.
Damon Runyon Memorial Cancer Fund Fellow, 1973. – 1974.
Distinguished Lecturer, University of Tennessee-Oak Ridge National Laboratory 1986. – 1987.

Academia Europaea, Member, 1992. – do sada
European Molecular Biology Organization, Member, 1994. – do sada
American Academy of Arts and Sciences, Fellow, 1994. – do sada
John E. Fogarty International Center, NIH, Scholar-in-Residence, 1994. – 1998.
Japanese Biochemical Society, plenary lecturer, 1995.
Japanese Biochemical Society, Honorary Member, 1995. – do sada
March of Dimes Prize in Developmental Biology, 1998.
J. W. Jenkinson Memorial Lecturer, Oxford University, 1999.
Huxley Lecture, University of Birmingham, 2003.
Rosenstiel Award, 2007.
John H. Blaffer Lecture, UT M.D. Anderson Cancer Center, 2008.
Distinguished Lecture Series, Duke University, 2008.
R. G. Williams Lecture, University of Pennsylvania, 2008.
Canada Gairdner International Award, 2018.

Članstvo u znanstvenim društvima i uredničkim odborima
Član je u 8 međunarodnih znanstvenih društava i savjetnik istraživač u 20 svjetskih Instituta i Laboratorija, a urednik, pomoćnik urednika ili član uredničkog odbora je u 10 prestižnih svjetskih časopisa.

Znanstveni interes i dostignuća: Cjeloživotni znanstveni interes je razvojna biologija. Među tri svjetski najznačajnija dostignuća spadaju studije s monoklonskim protutijelima koja su upotrijebljena za izučavanje molekula na površini mišjih zametaka. Sljedeće dostignuće je konstrukcija genske banke koja je uključila sve gene koji su aktivni tijekom preimplantacijskih stadija ranog embrionalnog razvitka. Treći primjer su nuklearne transplantacije u zigotama i ranim embrijima kojima je dokazano postojanje genomskog imprintinga u mišjem zametku.

Znanstveni radovi i publikacije: 185 znanstvenih članaka i 72 pregledna članka i poglavlja u knjigama

Knjige

- Sherman, M.I. and Solter, D. (editors) *Teratomas and Differentiation*, Academic Press, New York, 1975.
- Damjanov, I., Knowles, B.B. and Solter, D. (editors) *The Human Teratomas: Experimental and Clinical Biology*, Humana Press, Clifton, NJ, 1983.
- Gardner, R.L., Surani, M.A. and Solter, D. (editors) *Epigenesis versus preformation during mammalian development*, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B*, London, 2003.

- Solter, D., Beyleveld, D., Friele, M.B., Holowka, J., Lilie, H., Lovell-Badge, R., Mandla, C., Martin, U. and Pardo Avellaneda, R. *Embryo Research in Pluralistic Europe*, Springer-Verlag, Berlin, 2003.

Adresa

E-mail:

davorsolter@mac.com

solter@ie-freiburg.mpg.de

Telephone: +1-575-779-6477

- **Tvoja majka i tvoj ujak bili su liječnici. Znači li to da ti je studij medicine bio na neki način obiteljski predodređen? Ili je tada bilo i drugih stvari koje su te zanimale pa si ipak morao dobro promisliti prije nego što se upišeš na medicinu?**

Tko zna zbog čega i kako netko odluči studirati medicinu. Čitao sam nedavno da u SAD-u većina ljudi koji se odluče studirati medicine učini to zbog osjećaja moći i statusa koje medicina i titula liječnika nose. Sumnjam da su ti razlozi bili odlučni za moju generaciju u Hrvatskoj šezdesetih godina prošloga stoljeća, a siguran sam da nisu bili važni za mene.

Istina je da je moja obitelj bila orijentirana na medicinu i svakako da sam u krugu obitelji čuo mnogo zanimljivih medicinskih priča, pogotovo za vrijeme obiteljskih okupljanja. Sjećam se da sam u ono vrijeme također čitao nekoliko književnih klasika za koje se govorilo da znaju utjecati na mlade ljude da studiraju medicinu. Među inima naveo bih knjige kao što su *Jedanaest plavih ljudi* Bertona Rouchea, i *Lovci na mikrobe* Paula de Kruifa. Čitao sam i druge knjige o liječnicima, kao što je *Ne kao stranac* Mortona Thompsona, ili *Arrowsmith* Sinclaira Lewisa.

Ipak moram priznati da me je ponajviše impresionirala knjiga Georgea Gamowa *Jedan, dva, tri...beskraj*, te sam ozbiljno razmišljao o tome da studiram matematiku. Iako sam s lakoćom rješavao matematičke školske zadatke, uskoro sam spoznao da ne posjedujem prirodni talent i „stvarni osjećaj“ za matematiku. Stoga sam zaključio kako nema smisla postati prosječan matematičar i natjecati se s onima koji imaju bogomdani talenat za tu disciplinu. S druge strane, smatrao sam da bih mogao po-

stati sasvim dobar liječnik ako se ozbiljno prihvatim medicine, što sam konačno i uradio.

Pišem ovo kao da se stvarno dogodilo, iako svi dobro znamo da je nemoguće rekonstruirati mentalni proces odlučivanja i sjetiti se svega onog što se motalo kroz moju glavu prije nekih 60 godina kad sam tek završio gimnaziju. Ipak čini mi se da sam svoju odluku donio na osnovi racionalne procjene svojih mentalnih sposobnosti. Ili barem ja još uvijek mislim da je to bilo tako.

- **Je li ti studij medicine ostao u lijevom uspomeni?**

Studij mi je ostao u lijepoj uspomeni. Moram priznati da sam volio pohađati predavanja – mislim da sam tijekom tih pet godina studija propustio svega nekoliko fakultetskih predavanja. Ne zbog toga što sam vjerovao da bih na predavanjima mogao bolje naučiti ono što će biti na ispitu, već zato što me je zanimalo da čujem kako pojedini predavači iznose podatke o svojem predmetu i kako prenose svoje znanje na nas studente. U tom smislu, moj se pristup studiju medicine razlikovao od pristupa većine mojih kolega koji često nisu dolazili na predavanja. Studij sam doživljavao kao naukovanje studenata medicine iz prošlih vremena koji su slijedili u stopu svoga nastavnika, slušali pomno svaku njegovu riječ i učili promatrajući geste i pokrete iskusnoga učitelja kako bi ga potom mogli oponašati.

Pomoglo mi je što i to što je moja majka bila poznata internistkinja, a ujak vrstan kirurg, pa sam u neposrednom kontaktu s njima mnogo toga naučio o medicini. Nakon završene prve godine studija provodio sam svako ljeto radeći na maminom odjelu interne medicine u

Vinogradskoj bolnici, a svaku subotu i dan i noć u Traumatološkoj bolnici s ujakom. Nakon prve godine medicine nisam znao baš mnogo, te sam svo to vrijeme samo slušao o čemu su iskusni liječnici i medicinske sestre govorili, slijedio ih i promatrao i obavljao jednostavne zadatke na odjelu. S vremenom su mi počeli povjeravati složenije zadatke, a ujedno sam naučio kako postupati s bolesnicima. To iskustvo mi je pomoglo kad sam nakon studija, kao mlad liječnik, počeo voditi bolesničku ambulantu tijekom obveznog vojnog roka.

- **Nakon druge godine studija postao si pomoćnim asistentom-demonstratorom na Zavodu za anatomiju. To znači da si posljednje tri godine studija svakog poslijepodneva proveo nekoliko sati secirajući lešine i podučavajući studente medicine anatomiju. Što si naučio od svega toga?**

Da, nakon druge godine medicine postao sam demonstrator, a godinu nakon toga pomoćni asistent te sam smio ispitivati studente tijekom obdukcije. Anatomija je u to vrijeme bio prvi nastavni predmet u kojem su studenti radili nešto od medicinskog značenja, pa ih je to obično zanimalo. Tijekom nastave mi smo pokušavali studente upozoriti na kliničko značenje anatomije i potaknuti ih da uče anatomiju kao uvod u praktičnu medicinu.

Učeći anatomiju studenti su morali shvatiti koliko je medicinarima važno vježbati memoriju i stvoriti osobni fond znanja, koje će potom moći primijeniti u praksi. Istini za volju, te podatke se može naći i u udžbenicima, ali kakav bi to bio kirurg koji bi usred zamršene operacije prekinuo zahvat kako bi konzultirao ana-



Godišnja konferencija jugoslavenskih studenata medicine, Rijeka 1964. Slijeva: Pavao Rudan, Ivan Damjanov, Ana Jo, Vlatko Grnja, Davor Solter, Jasenka Pravdić, Jaroslav Soudyl, Nada Dabić

tomski atlas. Podučavajući studente naučio sam kako voditi nastavu, a ujedno sam napisao i svoj prvi znanstveni rad (1). Iako to u to vrijeme nisam znao, vjerujem da me je iskustvo na Anatomiji na neki način usmjerilo prema bazičnim biomedicinskim znanostima. Isto tako mislim da je poslužilo kao odrednica moje daljnje karijere.

• **Nakon diplome jesi li imao jasne planove za svoju znanstvenu karijeru?**

Ne, nisam. U retrospektivi, gledajući na godinu dana služenja vojnog roka i razdoblja nakon toga, čini mi se da je to bilo vrijeme moga neorganiziranog planiranja i slučajnih događaja koji su se u isto to vrijeme dogodili. Jedino što sam pouzdano znao je to da ne želim postati kliničar. Zanimljivo, moja je obitelj mislila da je to zbog toga što sam tijekom studija previše vremena proveo s bolesnicima! Tako sam odlučio da započnem specijalizaciju iz patologije, te sam počeo raditi u Odjelu za patologiju u Virogradskoj bolnici. Sudenice su se međutim umiješale, te sam nakon nakon cijelog niza događaja (koji su previše dosadni da bih ih prepričavao) ponovno završio kao asistent na Anatomiji, i manje više odlučio da se posvetim znanosti.

• **Kako si dospio do profesora Nikole Škreba na Zavodu za biologiju? Koliki je bio njegov utjecaj na tvoju karijeru?**

Nakon što sam se vratio na Anatomiju započeo sam postdiplomski studij na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu kako bih dobio magisterij, koji je bio preduvjet za doktorat znanosti. Za svoj magistarski rad nisam htio uzeti temu iz anatomije, pa sam onda, na tvoj nagovor, kontaktirao profesora Škreba u Zavodu za biologiju. Tada sam ga upitao bih li mogao pod njegovim nadzorom proučavati embriologiju sisavaca, nešto o čemu uopće nisam imao pojma. Profesor Škreb je pristao – i to je bilo to.

Nikola Škreb je bio fantastičan mentor, znao je prilagoditi svoj pristup potrebama i mogućnostima svojih suradnika. U mojem slučaju Nikola je predložio temu za magisterij, a ja sam počeo tako da sam najprije proučio literaturu i pripremio se za stvarne eksperimente. Trebalo mi je šest mjeseci da shvatim, a nakon toga i uvjerim Nikolu kako to neće uspjeti. U tom razdoblju proučio sam mnoštvo literature, i tako odabrao drugu temu, koju je on prihvatio. Proučavati rani embrionalni razvoj sisavaca moglo se s dosta skromnim sredstvima 1968.

godine, pa je to bila prikladna tema za naše uvjete u Zagrebu toga vremena. Vrijedno je spomenuti da dotada ovo područje embriologije znanstvenicima nije bilo atraktivno. Za mene je bilo dobro jer nije bilo ni mnogo publikacija na tu temu. Ono što sam ja pročitao za 6 mjeseci bilo je manje-više sve što se znalo o ranom razvitku sisavaca. Osim toga, mislio sam da bi se dosta toga moglo napraviti na zametcima štakora i miševa s jednostavnim tehnikama koje su nama bile na raspolaganju.

Vremena se mijenjaju. Za razliku od šezdesetih godina prošlog stoljeća, kad je svega nekoliko laboratorija na svijetu zanimao rani razvoj sisavaca, danas se mišjim zametcima bave brojni ugledni znanstvenici širom svijeta. Drago mi je da je „Zagrebačka škola razvojne biologije sisavaca“, kako su je mnogi tada nazivali, doprinijela svemu tome, a slika Nikole Škreba pojavila se na naslovnoj stranici časopisa *International Journal of Developmental Biology* 1991. godine. Vrijedno je spomenuti i to da je ovo cijelo područje istraživanja ovjenčano Nobelovim nagradama i drugim znanstvenim priznanjima.

• **Kako si uspio ući na međunarodnu scenu?**

Tijekom tih nekoliko godina koje sam proveo na Zavodu za biologiju počeo sam surađivati s tobom dok si još bio asistent na Zavodu za patologiju. Zajedno smo počeli raditi naše doktorate na znanstvenim temama koje su prema naslovu knjige Ruperta Willisa spadale u granično područje između embriologije i patologije (R.A. Willis: *The Borderland between Embryology and Pathology*). Naša istraživanja objavili smo zajedno s profesorom Škrebom u desetak radova, koji su svi bili tiskani na engleskom u časopisima registriranim u *Current Contents-u*. Rezultate koji su se odnosili pretežno na embriologiju svrstali smo u moj doktorat, a one koji su bili više u području patologije u tvoju disertaciju.

Vjerojatno najznačajnije i sasvim neočekivano otkriće do kojega smo došli u to doba nastalo je iz pokusa s mišjim zametcima iz ranih postimplantacijskih stadija razvitka. Negdje u proljeće 1969. godine počeo sam izolirati te embrije iz trudnih mišica te ih nakon toga presađivati pod bubreznu čahuru odraslih miševa. Kao što smo očekivali iz sličnih pokusa koje je profesor Škreb radio na štakorima, presađeni mišji zametci rasli bi is-

pod bubrežne čahure te bi se nakon nekog vremena obično pretvorili u tumorsku tvorbu koja se sastojala od zrelih tkiva nalik na ljudski benigni teratoma jajnika. Ono što nas je iznenadilo i što je bilo novo, odnosilo se na značajan drugi dio tih embrionalnih transplantata u kojima smo nakon dva mjeseca uočili ne samo zrela tkiva već i nakupine nezrelih malignih stanica. Analogno sa sličnim tumorima spolnih stanica iz humane patologije, te tumore smo nazvali teratokarcinomima, odnosno malignim teratomima. Poput svih drugih malignih tumora, ovi eksperimentalni teratokarcinomi rasli su nekontrolirano, mogli su usmrtniti miša u kojem su nastali, a mogli smo ih presaditi i na druge miševe.

Činjenica da mišje embrionalne stanice mogu zadržati svoju embrionalnu narav nakon transplantacije pod bubrežnu čahuru odraslih miševa i na taj način postati matične stanice malignih tumora, bila je dovoljno značajna da zasluži, kao novo otkriće, objavu u engleskom časopisu *Nature* (2). Ovaj rad, koji smo popratili s desetak drugih na istu temu, osigurao mi je ulaz na međunarodnu scenu. Poslužio je ujedno i kao neka vrsta pristupnice u dotada razmjerno malobrojno društvo svjetskih embriologa koji su se bavili ranim razvitkom sisavaca i embrionalnih matičnih stanica.

• **Godine 1973. prešao si na Wistar Institut u Philadelphiji. Tamo si radio gotovo 20 godina. Zašto si se odlučio upravo za taj institut?**

Odlazak u inozemstvo bio je u moje doba kao dio profesionalnog odrastanja (engl. *rite of passage*), i po mojemu mišljenju bitan dio dodatnog obrazovanja za sve znanstvenike. Prijavio sam se na tri mjesta u SAD-u, s time da mi je Wistar prvi ponudio mjesto. Hilary Koprowski, direktor Wistara napisao mi je da se prijavim za neku stipendiju. Tako sam dobio *Damon Runyon Cancer Foundation Fellowship*, što mi je omogućilo da počnem raditi u Wistaru u siječnju 1973. godine.

Mislio sam prvotno ostati tamo samo dvije ili tri godine, a nikad nisam ni sanjao da ću ostati u Philadelphiji sljedećih 18 godina. Smiješno je da sam otišao tamo u namjeri da naučim nešto više o ranom embrionalnom razvitku sisavaca, a oni su me zaposlili jer im je trebao netko tko zna raditi s mišjim zametcima. Na kraju krajeva jedan od nas dvoje bio je u pravu.

• **U to doba Hilary Koprowski je bio direktor Wistara. On je bio svjetski poznati virolog i imunolog. Koliko ti je upravo on pomogao da postaneš samostalan znanstvenik?**

Hilary Koprowski je bio znanstvenik velikog kalibra. Ujedno je bio i odličan direktor koji je pretvorio osrednji i donekle staromodni Wistar u svjetski poznatu ustanovu i vodeći znanstveni centar. S početka ga je moj rad dosta zanimao, no nakon nekog vremena njegovu pažnju su privukla druga zbivanja, pa me je ostavio na miru da radim sam.

Od svih stvari koje sam susreo na Wistaru, najviše mi je pogodovala znanstvena atmosfera u institutu, u koji je Koprowski uspio privući cijeli niz odličnih znanstvenika raznih profila. Većina njih bila je spremna pomoći, a po potrebi i surađivati sa mnom. Bilo koji tehnički ili znanstveni problem koji sam imao mogao sam riješiti u razgovoru s jednim od znanstvenika u istom hodniku ili najdalje kat niže u institutu. Diskusije koje smo vodili neformalno uvijek su mi koristile da smislim nove pokuse, isprobam druge pristupe svojim problemima, kao i da dođem do novih spoznaja.

• **U Wistaru si upoznao Barbaru B. Knowles, koja je nakon nekoliko godina postala i tvoja supruga. Ubrzo nakon dolaska u Wistar počeo si surađivati s njom i njezino se ime počelo pojavljivati uz tvoje na**

nekim od vaših najvažnijih radova. Stara je uzrečica u kojoj ima dosta istine: Iza svakog uspješnog muškarca nalazi se i neka još uspješnija žena. Je li Barbara bila ta žena u tvome životu?

Kad sam došao na Wistar, Barbara je bila dio neformalno strukturirane grupe znanstvenika oko Hilaryja Koprowskog. Radila je na hibridizaciji somatičkih stanica i imunologiji. Upravo tada su započeli veliki radovi na rekonstrukciji cijelog instituta pa su cijelu našu životinjsku koloniju morali prebaciti u jednu udaljeniju zgradu nekoliko milja od Wistara. Barbara i ja, kao i neki drugi znanstvenici koji su radili s miševima, morali su se stoga preseliti u tu zgradu koju je Wistar bio iznajmio od Sveučilišta.

Barbara i ja smo predvodili po jednu malu grupu istraživača. Da izbjegnemo duplikaciju i nepotrebne troškove, te da bolje iskoristimo dodijeljeni nam prostor, odlučili smo se da spojimo naše dvije radne grupe. Tako smo počeli surađivati na zajedničkim projektima. S vremenom se to pretvorilo u najbolju i najdužu suradnju cijeloga moga života. Barbarin pristup znanosti je mnogo ozbiljniji i studioniji od mogega te me je ona mnogo čemu naučila. Posebice me natjerala da, poput nje, postanem kritičan prema znanstvenim podatcima, pogotovo onima koji su bili nepotpuni ili su nudili previše jednostavna objašnjenja za složene probleme.



Wistar Institute 1983. Časni Richard S. Schweiker, ministar zdravstva i socijalne skrbi SAD-a u posjetu Solterovom laboratoriju kako bi se informirao o nuklearnom transferu i imprintingu. Na slici slijeva: Hilary Koprowski, Richard S Schweiker, NN i Davor Solter



Kongres u Dubrovniku 1986. Na slici slijeva: Draško Šerman, Ivan Damjanov, Nikola Škreb, Davor Solter, Anton Švajger



New Orleans 1998. Davor Solter prima March of Dimes Prize in Developmental Biology. Anna Eleanor Roosevelt, unuka predsjednika Franklina Delanoa Roosevelta, utemeljitelja March of Dimes, Davor Solter, Barbara B. Knowles

Od toga vremena do danas nas dvoje smo živjeli zajedno i surađivali na projektima od obostranog interesa iako smo u isto vrijeme radili i na temama koje su bile zanimljive samo za mene ili samo za nju. Isti smo pristup imali i prema studentima i postdoktorandima koji su radili u našem laboratoriju. Nakon svega što sam rekao mislim da sam opisno odgovorio na tvoje pitanje o Barbari. No ipak, da ne bude zabune, dopusti mi da ponovim da je odgovor kratko i jasno "da".

• **Nakon gotovo 20 godina provedenih na Wistaru preselio si se u Max Planck Institut u Freiburgu, Njemačka. Zašto? Je li bilo teško?**

Mislim da je bilo došlo vrijeme da krenem dalje, te je pitanje bilo samo gdje da nađem pravo mjesto. Na malom institutu kao što je bio Wistar imao sam samo dvije opcije: ili dalje rasti i razvijati se ili stagnirati do smrti ili mirovine. Wistar nije imao veliku zadužbinu i rezervne fondove te su se svi troškovi, uključujući i naše plaće, morali pokriti novcem iz projekata koje smo mi morali osigurati izvana pišući prijedloge za naš znanstveni rad. Početkom devedesetih godina prošloga stoljeća Barbarin i moj laboratorij imali su godišnji budžet od gotovo dva milijuna dolara. Da osiguramo te novce, morali smo stalno pisati prijave za grantove, a nakon toga izvještaje o postignutim rezultatima. Osim toga oboje smo služili na raznim komisijama i savjetodavnim tijelima američkoga Nacionalnog Instituta za Zdravlje (NIH). Zbog svega toga teško smo nalazili vremena za stvarni znanstveni rad u laboratoriju. I baš u to vrijeme moj nje-

mački prijatelj Dr. Rolf Kemler, koji je radio u Max-Planck Institutu za imunobiologiju u Freiburgu, predložio mi je bio da se prijavim za mjesto u njegovom zavodu. Taj njemački zavod prvotno se bavio imunologijom dok se nije pojavio Rolf i počeo raditi na embrionalnim matičnim stanicama i razvojnoj biologiji sisavaca. Naši su se znanstveni interesi prožimali te smo obojica zaključili kako bismo mogli bolje surađivati ako bih se ja preselio u Freiburg. Meni se to činilo idealnim rješenjem; ne bih više morao pisati prijedloge za grantove, imao bih osiguranu plaću za sebe i svoje suradnike, a ujedno bih mogao posvetiti više vremena laboratorijskom radu i pomoći svojim mlađim suradnicima da postanu samostalni znanstvenici. Godinu dana nakon toga Barbara je napustila Wistar da postane voditeljica znanstvenoga rada u Jackson Laboratory u Bar Harboru, država Maine. Ona je preuzela tu odgovornu poziciju znajući da će morati provesti jako mnogo vremena organizirajući znanstveni rad i velike projekte na kojima je Jackson Laboratory radio, no ipak smo nastavili transatlantsku suradnju na projektima od zajedničkog interesa, poglavito na polju molekularne biologije i ranog razvitka sisavaca. Kao pioniri na području rane embriologije sisavaca, mislim da smo uspješno uveli metode molekularne biologije u studij ranog razvitka sisavaca i udarili temelje za proučavanje transkriptoma ranih mišjih zametaka. Ujedno smo uspjeli izolirati i karakterizirati cijeli niz gena koji imaju veoma važnu ulogu tijekom preimplantacijskog razvitka mišjih zametaka.

• **Nakon obveznog umirovljenja u dobi od 65 godina u Njemačkoj, proveo si zajedno s Barbarom nekoliko godina u Singapuru i Bangkoku u Tajlandu. Može li se to novo iskustvo usporediti s onim u Philadelphiji i Freiburgu?**

Kako smo se Barbara i ja umirovili gotovo u isto vrijeme, 2006 godine, počeli smo razmišljati što da radimo, i to po mogućnosti na istome mjestu. U tom trenutku ukazala se mogućnost da se oboje zaposlimo u novoosnovanom zavodu u Singapuru koji se zvao Institute of Medical Biology (IMB) at A*STAR. Taj A*STAR je predstavljao jedan vrlo ambiciozan pothvat koji je financirala Singapurska vlada u želji da stvori znanstvenu bazu za buduću razvoj ekonomije, države i cijeloga društva. U Singapuru su radile odlične skupine znanstvenika koje su razvile fiziku i kemiju do svjetske razine, ali nedostajala im je slična grupacija koja bi mogla razviti biologiju i biomedicinske znanosti.

Da bi unaprijedili biologiju i biomedicinu, voditelji A*STARa osnovali su nekoliko samostalnih znanstvenih instituta te u njih uvezli brojne znanstvenike iz cijeloga svijeta. Tako smo i nas dvoje dospjeli u IMB u Singapur sa zadatkom da osnujemo prvorazredne laboratorije u kojima će se raditi vrhunska znanost i školovati perspektivni mladi znanstvenici lokalnog podrijetla. Zadatak nam je bio da budemo što učinkovitiji i da naše rezultate objavljujemo u najboljim svjetskim časopisima. Tijekom tih pet godina koje smo proveli u Singapuru osjećali smo se kao da smo se vratili u prve godine našega znanstvenog života na

Wistaru, kad smo bili na vrhuncu naše kreativnosti i produktivnosti.

Za razliku od našeg laboratorijskog rada u Max-Planck Institutu i Jackson Laboratory, koji smo često morali prekidati zbog administrativnih i drugih nelaboratorijskih dužnosti, u Singapuru nismo imali nikakvih drugih obveza, te smo se mogli potpuno posvetiti laboratorijskom istraživanju. Imali smo i sreću što su nam se u tome pridružili lokalni postdoktorandi te nekoliko njih koji su doktorirali u drugim dijelovima svijeta. Budući da smo imali ugovor na samo 5 godina i kako smo znali da će se nakon toga laboratorij zatvoriti, morali smo intenzivno raditi i planirati pokuse za koje smo mislili da ih možemo završiti u tom razdoblju.

Surađujući međusobno, ujedno radeći svaki na svome pojedinačnom projektu, uspjeli smo objaviti nekoliko vrlo značajnih radova uključujući i neke konceptualno nove u časopisu *Science* (3,4) i drugim vodećim svjetskim časopisima. Od toga je možda i mnogo važnije što smo uspjeli školovati niz naših mlađih suradnika koji su u laboratoriju radili kao postdoktorandi. Ponosni smo na njih jer su se svi uspjeli zaposliti u vrlo uglednim laboratorijima, gdje i danas rade. Sve u svemu, jako mi je drago da sam svoju

znanstvenu karijeru završio na tako uglednom mjestu i uz takve rezultate.

• **Tijekom tvoje duge znanstvene karijere napravio si nekoliko vrlo važnih i krajnje originalnih opažanja i otkrića. Možeš li među njima izdvojiti tri otkrića za koja smatraš da predstavljaju tvoj najznačajniji doprinos znanosti?**

Zanimljivo je da je svako od tih mojih, nazovimo ih "važnih" otkrića, uslijedilo nakon tehnoloških inovacija koje su te radove omogućile. Kao prvi primjer naveo bih naše studije s monoklonskim protutijelima koja smo upotrijebili za izučavanje molekula na površini mišjih zametaka. Za drugi primjer naveo bih konstrukciju genske banke koja je uključila sve gene koji su aktivni tijekom preimplantacijskih stadija ranog embrionalnog razvitka. Treći primjer su nuklearne transplantacije u zigotama i ranim embrijima kojima smo dokazali postojanje genomskog imprintinga u mišjem zametku.

Sedamdesetih godina prošloga stoljeća razvijena je tehnologija proizvodnje monoklonskih protutijela na osnovi otkrića plazma-staničnih hibridoma za koju su Georges J.F. Köhler and César Milstein dobili Nobelovu nagradu 1984. godine. Dok se ova tehnologija polako

razvijala, mi smo je uveli u naš laboratorij. S tom tehnikom uspjeli smo primijeniti monoklonska protutijela za naša istraživanja preimplantacijskih zametaka miša.

Dok smo radili te embriološke studije, shvatili smo bili da je od ključne važnosti kvantiteta materijala koji smo primjenjivali. Da navedem samo jedan primjer: lako je miševe imunizirati milijunima i milijunima stanica, ali skupiti čak i samo 1000 zametaka miša za imunizaciju odrasloga miša ogroman je posao. Ipak, uspjeli smo skupiti dovoljno ranih zametaka, svaki od njih je sadržavao manje od 100 stanica, te smo s njima onda imunizirali odrasle miševe da dobijemo monoklonska protutijela. Potom smo testirali ta monoklonska protutijela na zametcima i tako pronašli za razvojne stadije embrija specifične antigene (engl. *stage specific embryonic antigens – SSEA*) (5, 6). Vrijedno je spomenuti da su ta monoklonska protutijela kasnije pomogla pri izolaciji mišjih, ali i humanih embrijskih matičnih stanica (engl. *embryonic stem cells, ESC*).

Isti smo princip upotrijebili da stvorimo molekulska banku gena koji su aktivni u ranim preimplantacijskim zametcima. Krajem osamdesetih godina prošlog



Zagreb 2013., Simpozij Nikole Škreba: *Development and stem cells at the beginning of new millennium*. U Laboratoriju u Zavodu za biologiju na slici slijeva: Davor Ježek, Mladen Belicza, Davor Solter, Pavao Rudan, Takashi Hiiragi, Marko Pećina, Floriana Bulić-Jakuš, Rolf Kemler i Draško Šerman



Toronto 2018., Davor Solter prima Canada Gairdner International Award. Na slici slijeva: Janet Rossant, predsjednica Gairdner Foundation, Davor Solter, Lorne Tyrrell, predsjedateljica upravnog odbora Gairdner Foundation i njezina eksekutivna direktorica Marica Matković, hrvatska veleposlanica u Kanadi

stoljeća pretpostavka je bila da bi za konstrukciju cDNA genske banke trebalo početi s mRNA u miligramskim količinama. To bi u praksi značilo da bi za te pokuse trebalo skupiti ne tisuće nego milijune mišjih zametaka, što je u praksi bilo nemoguće. Drugim riječima morali smo usavršiti tehniku i prilagoditi je istraživanju ranih zametaka.

Tijekom akademske godine 1987./88. Barbara i ja smo proveli sabatičku godinu u laboratoriju Cold Spring Harbor te smo tamo poboljšali tehniku za pravljenje genske cDNA banke. S poboljšanom tehnikom uspjeli smo stvoriti banku ranih embrijskih stanica miša s mRNA koju smo izolirali iz svega 20 tisuća zametaka. Ruku na srce, i to je jako velik broj zametaka, ali se uz nešto truda zadatak mogao obaviti. S tim modifikacijama postojećih pristupa uspjeli smo stvoriti nekoliko genskih cDNA banki za mišje oocite i embrije na određenim stadijima preimplantacijskog razvitka. Zatim smo upotrijebili te genske banke da s njima analiziramo promjene u ekspresiji gena tijekom ranog embrionalnog razvitka, te da na taj način proučimo mehanizme kojima se u embrijskim stanicama regulira ekspresija aktivnih gena (7). Usput da spomenem, u tim

studijama smo, po prvi put u svijetu, opisali ulogu endogenih retrovirusa u aktivaciji specifičnih gena tijekom ranog razvitka mišjih zametaka (8).

Treće naše važno dostignuće, koje mislim da je bilo važno za daljnji razvoj embriologije sisavaca, bilo je tehnika nuklearne transplantacije koju sam razvio osamdesetih godina prošlog stoljeća u suradnji s Jimom McGrathom (9). Na taj način smo uspjeli dokazati, po prvi put u svijetu, da genomi oca i majke (odnosno u muškoj i ženskoj gameti) nisu funkcionalno istovjetni, već i jedan i drugi moraju biti prisutni u oplodenoj jajnoj stanici da bi se iz nje razvio normalan embrij sposoban da se pretvori dalje u fetus i daljnje razvojne stadije intrauterinoga života (10). Taj proces, koji dovodi do funkcionalnih razlika između muškog i ženskog genoma tijekom gametogeneze naziva se utiskivanje genoma (engl. *genomic imprinting*). Ovo otkriće dovelo je do konceptualizacije procesa epigenetike, koja je važna za razumijevane ekspresije gena u brojnim normalnim i patološkim procesima.

• **Tvoj su doprinos razvoju biologiji prepoznali mnogobrojni tvoji znanstveni suvremenici, pa si tako**

dobio cijeli niz znanstvenih nagrada i priznanja. Bi li nam mogao nabrojiti neka najvažnija?

Prva velika nagrada koju sam dobio naziva se *March of Dimes Prize in Developmental Biology*, a dobio sam je 1998. godine. Ponosan sam na tu počast jer se ta nagrada dodjeljuje samo za dostignuća u području razvojne biologije. Godine 2007. dobio sam *Rosenstiel Award for Distinguished Work in Basic Medical Research* na *Brandeis University* u Bostonu. Godine 2018. dobio sam kanadsko priznanje, *Gairdner International Award*, za koju se među znanstvenicima govori da je to kanadski Nobel. Sve te nagrade sam dobio za otkriće utiskivanja genoma.

• **Održavaš li veze s Hrvatskom i kolegama na Medicinskom Fakultetu u Zagrebu?**

Koliko je to moguće, no ipak u velikoj mjeri. Dok sam bio na Wistaru, doveo sam u Philadelphiju tijekom tih 20 godina nekoliko hrvatskih znanstvenika, koji su na Institutu radili godinu, dvije ili čak i više. Mlađim kolegama sam bio omogućio da na Wistaru obave laboratorijski dio njihovih magisterija ili doktorata, s time da su oni obranu svoje teze upriličili u Zagrebu. Njihov rad na Wistaru u svakom je slučaju kulminirao publikacijama u vrhunskim svjetskim časopisima. Tu praksu nastavio sam i tijekom svojega boravka u Max Planck Institutu u Freiburgu u Njemačkoj.

Sudjelovao sam i u organizaciji međunarodnih skupova u Hrvatskoj, primjerice 1986. godine u Dubrovniku, te 2013. i 2018. u Zagrebu. Barbara i ja smo 2018. proveli mjesec dana u Zavodu za biologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu u sklopu Centra izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicinu (Scientific Center of Excellence for Reproductive and Regenerative Medicine – CERRM), koji je pod pokroviteljstvom Ministarstva za znanost, obrazovanje i sporta Republike Hrvatske financirala Europska Zajednica. Tijekom našeg boravka u Zagrebu imali smo duge diskusije s članovima CERRM-a, a radili smo i na planovima za buduću suradnju. Posebno smo mnogo vremena i pažnje poklonili novacima koji su radili na svojim doktoratima. Uz to održao sam i niz predavanja na Medicinskom fakultetu, Institutu Ruđer Bošković i u HAZU.

Kolegama iz Zagreba pomogao sam i u završnim priprema za drugi simpozij u spomen na Nikolu Škreba, pod na-

slovom: Nove platforme razvojne biologije usmjerene kliničkim primjenama. Osjećao sam se tih mjesec dana kao da nikad nisam ni otišao iz Zagreba.

• **Da nisi znanstvenik, što bi bio?**

To je jako teško pitanje. Ne mogu smisliti alternativu za znanost, jer mi je ona osmislila dobar dio mog života. Za sve druge stvari koje su me privlačile, bio bi potreban talent, koji ja, na žalost, nisam imao.

Znanost se često svodi na rutinu – ideš na posao u laboratorij, radiš eksperimente koji katkad uspiju, a često čak i ne uspiju. Podatci se skupljaju a kad ih analiziraš, oni koji puta znače nešto, a često opet baš ništa. I tako nastaviš iz dana u dan nadajući se da će se ustrajnost isplatiti i da ćeš s vremenom i uz malo sreće otkriti jednog dana nešto što nitko drugi nije prije tebe spoznao.

Uzbuđenje koje čovjek osjeti kad otkrije nešto novo ne može se lako opisati. Veliko je zadovoljstvo raditi ono što voliš, pa čak i onda kad se to nekom drugom čini kao mukotrpno, pa čak i dosadno ponavljanje jedne te iste stvari. Da citiran Nobelovca Ala Hersheya, koji je na pitanje o njegovoj zamisli znanstvenikove sreće rekao: "Smisliti jedan eksperiment i onda ga ponavljati beskrajno puta". Kolokvijalno je taj koncept poznat pod imenom "Hershejeve nebeske sreće" (engl. *Hershey heaven*). Nema univerzalnog recepta za sreću, no čak i ja koji put pomislim da je Hershey donekle imao pravo.

• **Spremajući se za ovaj intervju prelistavao sam neku našu internet-sku prepisku pa sam pronašao da smo raspravljali o anatomskim pojmovima kao što je ligamentum teres capitis femoris Bertini. Misliš li da današnji studenti medicine znaju za toga doktora Bertinija koji je otkrio ligament što povezuje femur sa zdjelicom?**

Ne znam, ali pretpostavljam da neki čak i znaju. Ja sam kao student uvijek volio eponime, jer su brojnim različnim anatomskim ili i medicinskim nazivima davali neki ljudski prizvuk. S druge strane, drago mi je da nisam više student pa ne moram pamtiti sve te nazive, koji niču svakog dana.

No da se vratimo na tvoje pitanje. Nažalost, moram te ispraviti, jer točan naziv za Bertinijev ligament glasi latinski *ligamentum ileofemorale* a ne *ligamentum teres capitis femoris*. Znam da si dobio pet iz Anatomije, no isto tako znam da smo obojica pozaboravljali većinu tih anatomskih naziva, pa ti opraštam.

Ono što je vrijedno zapamtiti, međutim, nije pravilno ime već činjenica da je *L. ileofemorale Bertini* jedan od najčvršćih ligamenta u ljudskom tijelu. Možda čak i najčvršći, kao što sam to učio moje studente nekad dok sam radio na Anatomiji. Studentima sam uvijek pričao kako su u srednjem vijeku kažnjavali razbojнике tako da bi ih raščetvorili vezujući im svaki ud za po jednog konja, koje su

onda potjerali na četiri strane. Kad je Dr. Bertin (kako mu je bilo ime na francuskom dvoru) secirao raščetvoreno tijelo mrtvog razbojnika, našao bi uvijek napuknuti femur, a pri tome je ligament bio u cijelosti uščuvan. Da impresioniram studente navodio sam im podatke da je Bertin to dokazao na obdukciji nekog Damiensa, koji je raščetvoren, jer je pokušao ubiti kralja Louisa XV. No, po svemu sudeći, Damiensova smrtna kazna je bila puna tehničkih grešaka o čemu je čak pisao i Foucault u svojoj knjizi *Surveiller et Punir*, pa je upitno je li to sve bilo tako kako sam ja pričao studentima ili je riječ o urbanoj legendi koja nije potkrijepljena činjenicama. U svakom slučaju moji studenti su voljeli takve priče, a kroz njih su možda čak i zavoljeli medicinu. Nadam se da i sadašnji nastavnici na Anatomiji još uvijek pričaju priču o Bertinovom ligamentu i tako ožive malo suhoparnu anatomiju.

Kad smo kod toga, i da još malo "ukrasimo" za čitatelje ovaj naš intervju, evo još jednog podatka o iliofemoralnom ligamentu, koji ja nazivam "eponimskim nacionalizmom". Bertin je opisao taj ligament sredinom osamnaestog stoljeća, ali u SAD-u ta anatomska struktura nosi ime doktora Bigelowu, koji je kao kirurg u američkom građanskom ratu u devetnaestom stoljeću ponovno "otkrio" taj ligament oko sto godina kasnije. Svi vi koji čitate ove retke vjerojatno ćete se pitati, kako to da ja znam sve te trivijalne podatke o Bertinu i Bigelowu. Odgovor je jednostavan: kao pomoćni asistent u svojoj sam mladosti izučavao na Anatomiji s kolegom Grljušićem vaskularizaciju glave femura. Za konačnu publikaciju (1) bio sam skupio dosta literature i o tom ligamentu, koji je važan za razumijevanje vaskularizacije glave i vrata femura. Dok sam to sve proučavao saznao sam i detalje o Bertinu i Bigelowu. Moglo bi se reći da je za nas znanstvenike naš prvi tiskani rad, poput prvoga djeteta, uvijek nešto posebno.

• **U jednom drugom tvome e-mailu čitam da smo raspravljali o rimskom pjesniku Horaciju i njegovom stihu Non sum qualis eram (Nisam kao što bijah). Vidim da smo se složili da bi se ovaj stih mogao odnositi na nas dvojicu u našem sadašnjem stanju. Ništa da se tome doda ili oduzme, činjenice su činjenice. Čitajući dalje tvoje dopise vidim da je taj stih potaknuo**



Zagreb 2018. Predavanje Davora Soltera u HAZU. Na slici slijeva: Slobodan Vukičević, Pavao Rudan, Davor Solter, Marko Pečina, Ivica Kostović, Ivan Damjanov i Vlatko Silobričić



Zagreb 2018. Simpozij Nikole Škreba: *New platforms in developmental biology-toward the clinical application*. U obnovljenoj predavaonici Miroslava Čačkovića, zajedno sa studentima sjede: u prvome redu Davor Ježek, u drugome redu slijeva, Ivan Damjanov, Barbara Knowles i Davor Solter

tebe da citiraš jedan drugi Horacijev stih, koji je engleski pjesnik Ernest Dowson uzeo za naslov jedne svoje kratke pjesme. U tom dopisu si napisao da ti je Dowson jedan od omiljenih engleskih pjesnika. Kako ti i ja još uvijek volimo i čitamo s vremena na vrijeme poeziju, ovdje ću prepisati tu pjesmu u originalu.

Vita summa brevis spem nos vetat incohare longam

They are not long, the weeping and the laughter,

Love and desire and hate:

*I think they have no portion in us after
We pass the gate*

*They are not long, the days of wine
and roses: Out of a misty dream*

*Our path emerges for a while, then
closes*

Within a dream

Zbir kratka života nijeće nam dugu nadu

Tvoja su kratka ljeta – smij se i plači

Za ljubav, želju i gnjev

I nitko ne zna što sve to za mene znači

Kad mrtav je pjev

Ne, nisu dugi ti dani ruža i vina

Tek traje koji dan

Naš put, onda prazna je bina

I sve je san

O Dowsonu bih mogao dugo govoriti. Da navedem samo jedan primjer. Čuveni film *Zameo ih vjetar* (engl. *Gone with the Wind*) vidjelo je prema službenim statistikama više od dvjesto milijuna gledalaca, a knjiga po kojoj je film napravljen tiskana je u više od trideset milijuna primjeraka. Pa ipak, pitam se, od svih tih ljudi koji su vidjeli film ili čitali knjigu koliko njih je znalo da je spisateljica Margaret Mitchell preuzela taj naslov iz jedne pjesme Ernesta Dowsona?

Dowson je u povijesti književnosti zapisan kao minorni engleski pjesnik, kojega je njegov biograf svrstao među dekadente. Rodio se 1867. a umro je 1900. godine u svojoj 33. godini. Iako je za sobom ostavio relativno mali opus, njegove pjesme su ostavile dubok trag u engleskoj književnosti. Dovoljno je spomenuti da su ga veoma cijenili mnogi veliki pjesnici, kao što su T. S. Eliot, Ezra Pound i Rupert Brooke. Besprijekorno je vladao engleskim jezikom, a i danas se smatra da nitko nije znao tako pomno riječima izraziti tihi očaj poput njega.

Mnoge njegove sintagme prešle su u svakodnevni engleski jezik ili u druga književna djela poput one *gone with the wind*. Naveo bih samo neke primjere kao što su: *the hollow lands* (prazne zemlje), *the end of all songs* (smrt svih pjesama), *the days of wine and roses* (dani vina i ruža). Te riječi kao i mnoge druge ostale su u riznici engleskog jezika zauvijek i

ponavljat će ih mnogi kao što ponavljaju stihove njegove zadnje pjesme: *O pray the earth enfold our life-sick hearts and turn them into dust* (O da to tlo obujmi naša životom zagorčena srca i pretvori ih u prah).

Danas su mi vjerojatno bliži intelektualni pjesnici poput T.S. Elliota, no ja se još uvijek i mnogo češće vraćam na knjigu *The Complete Poems of Ernest Dowson*, koju držim na svojoj polici tako da je mogu s vremena na vrijeme iznova čitati. I ujedno sjetiti se riječi njegova biografa Jeda Adamsa: *Life presented him with suffering, and he returned it as beauty* (u prijevodu na hrvatski: "Život mu je podario patnju, a on ju je vratio nama kao ljepotu").

Literatura

1. Solter, D. and Grljušić, V. 1966. Varijacije vaskularizacije glave femura I njihov značaj kod sanacije prijeloma (Variations in the vascularization of the head of the femur and their importance in the treatment of fractures). *Rad. Med. Fac.* **14**: 219-234.
2. Solter, D., Skreb, N., and Damjanov, I. 1970. Extraterine growth of mouse egg-cylinders results in malignant teratoma. *Nature (London)* **227**: 503-504.
3. Messerschmidt, D., de Vries, W., Ito, M., Solter, D., Ferguson-Smith, A., and Knowles, B. B. 2012. *Trim28* is required for epigenetic stability during mouse oocyte to embryo transition. *Science* **335**: 1499-1502.
4. Lorthongpanich, C., Cheow, L.F., Balu, S., Quake, S.R., Knowles, B.B., Burkholder, W., Solter, D., and Messerschmidt, D.M. 2013. Single-cell DNA-methylation analysis reveals epigenetic chimerism in preimplantation embryos. *Science* **341**: 1110-1112.
5. Solter, D. and Knowles, B.B. 1978. Monoclonal antibody defining a stage-specific mouse embryonic antigen (SSEA-1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**: 5565-5569.
6. Shevinsky, L.H., Knowles, B.B., Damjanov, I., and Solter, D. 1982. A stage-specific embryonic antigen defined by monoclonal antibody to murine embryos, expressed on mouse embryos and human teratocarcinoma cells. *Cell* **30**: 697-705.
7. Rothstein, J.L., Johnson, D., DeLoia, J., Skowronski, J., Solter, D., and Knowles, B.B. 1992. Gene expression during preimplantation mouse development. *Genes Dev.* **6**: 1190-1201.
8. Peaston, A.E., Evsikov, A.V., Graber, J.H., de Vries, W.N., Holbrook, A.E., Solter, D., and Knowles, B.B. 2004. Retrotransposons regulate host genes in mouse oocytes and preimplantation embryos. *Dev. Cell* **7**: 597-606.
9. McGrath, J. and Solter, D. 1983. Nuclear transplantation in the mouse embryo using microsurgery and cell fusion. *Science* **220**: 1300-1302.
10. McGrath, J. and Solter, D. 1984. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* **37**: 179-183.