

Rozmowa z prof. Jackiem Zarembą

Możliwość wyboru



JACEK ZAREMBA

Wydział Nauk Medycznych

Polska Akademia Nauk, Warszawa

Prof. dr hab. Jacek Zaremba jest specjalistą w dziedzinie genetyki, neurogenetyki i genetyki klinicznej.

Członek PAN, dziekan Wydziału V Nauk Medycznych, emerytowany profesor Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

Zajmuje się diagnostyką prenatalną chorób uwarunkowanych genetycznie.

„Academia”: W Polsce badania prenatalne wciąż budzą wiele kontrowersji. Są kojarzone ze „wstępem do aborcji”.

Na świecie wręcz przeciwnie. W krajach zachodnich pojawiają się nawet publikacje, że takie badania powinny być obowiązkowe u osób o wysokim ryzyku. Sprawę rozważa się od strony etycznej: czy można ryzykować, że urodzi się dziecko obciążone ciężką chorobą, co narazi na duże cierpienia zarówno je, jak i rodzinę. I ta diagnostyka jest stosowana bardzo szeroko. U nas zaś, niestety, jest dość ograniczona, co się wiąże z dużą presją społeczną. Jest u nas wielu jej ideologicznych przeciwników – oni nawołują, by nie wykonywać badań.

Warto jednak wiedzieć, że dla lekarza odstępianie od badań w sytuacji, gdy istnieje obciążenie genetyczne, może wiązać się z przykrymi konsekwencjami. Mieliliśmy takie przypadki, że lekarz zlekceważył problem albo wręcz powiedział: „na pewno będzie Pani miała zdrowego dzidziusia”, a potem dzidzius się urodził z dużą nieprawidłowością. Tymczasem wchodzi już u nas system amerykański. Mamy coraz więcej prawników, zainteresowanych wychwytywaniem błędów lekarskich.

Oczywiście trzeba pamiętać, że diagnostyka prenatalna to bardzo odpowiedzialna działalność. Wiarygodność badań jest szacowana na 99,8% (to jeden z najwyższych wyników w medycynie), ale zdarzają się potknięcia. Na przykład nie zostaje wykryta aberracja chromosomowa w badanej próbce, a dziecko rodzi się obciążone chorobą genetyczną. Okazuje się, że była genetyczna mozaikowość i część materiału ją miała,

a tylko część była prawidłowa. Musimy być bardzo czujni, żeby ludzi dobrze informować.

Pan Profesor zajmuje się diagnostyką prenatalną od wielu lat.

Na świecie takie badania ruszyły w połowie lat 60. XX wieku. My rozpoczęliśmy je – jako pierwsi w Polsce – w 1975 roku, prawie w tym samym czasie, co Instytut Matki i Dziecka. Pracowaliśmy w Instytucie Psychiatrii i Neurologii. Dlaczego tam? Przez wiele lat zajmowaliśmy się problematyką upośledzenia umysłowego. Mieliliśmy poradnię genetyczną. Zgłaszali się do nas rodzice, którzy mieli dzieci niepełnosprawne intelektualnie z bardzo wielu przyczyn. Wykonywaliśmy badania genetyczne, by te przyczyny ustalać. Odwiedzałem przynajmniej 100 domów opieki społecznej, gdzie były dzieci upośledzone. Badaliśmy je, kontaktowaliśmy się z rodzicami. Odkryliśmy, jak wielka jest motywacja tych ludzi, żeby mieć także zdrowe dzieci. Padały pytania, jak wysokie jest ryzyko, jak to można sprawdzić. W wielu przypadkach mieliśmy do czynienia z chorobami już rozpoznanymi. Wiedzieliśmy, co to za choroba, ale jeszcze nie wiedzieliśmy, jak zbadać jej podłoże. Zdawaliśmy sobie sprawę, że jest ona genetycznie uwarunkowana, ale podstawowy defekt molekularny nie był znany. Czekaliśmy nawet 10 lat, aż zostanie odkryty i będzie możliwość zaproponowania diagnozy prenatalnej. Nadal zresztą są ograniczenia. Dużo więcej wiemy, ale nie zawsze możemy zaproponować diagnostykę przedurodzeniową i bywa, że nie możemy zobowiązać się do wykrycia lub wykluczenia określonej choroby genetycznej w okresie płodowym.

Wspominał Pan, że badania powinny dotyczyć osób o wysokim ryzyku. Co to dokładnie znaczy?

Wskazań jest bardzo wiele. Najczęstsze są cytogenetyczne, gdy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia aberracji chromosomowych. Klasycznym przykładem jest zespół Downa – to najczęściej występująca aberracja chromosomowa: 1 na 600 urodzeń. Co prawda, jeśli urodzi się jedno dzie-



cko chore, to ryzyko w przypadku następnego jest na ogół nieznaczne, ale badanie proponujemy, biorąc pod uwagę czynnik psychologiczny. Poza tym przy niektórych innych aberracjach ryzyko jest zwiększone, więc ogólnie urodzenie dziecka z aberracją chromosomową jest wskazaniem do badania przy kolejnej ciąży.

Za wskazanie do badania przyjmuje się wiek kobiet starających się o dziecko - 35 lat i powyżej, a szczególnie występujące rodzinnie tzw. aberracje strukturalne, które w postaci zrównoważonej nie powodują u nosiciela nieprawidłowości, ale związane są z istotnym ryzykiem, że dziecko może już mieć kariotyp niezrównoważony.

Ponadto już od dłuższego czasu proponuje się wszystkim kobietom w ciąży nieinwazyjne badania przesiewowe, w celu wychwycenia trzech najczęściej występujących aberracji chromosomowych: trisomii chromosomu 21 - zespół Downa, trisomii chromosomu 18 - zespół Edwardsa, i trisomii chromosomu 13 - zespół Patau.

W Polsce dostęp do badań przesiewowych jest ograniczony i wykonuje się je najczęściej odpłatnie.

Na czym one polegają?

W teście przesiewowym pierwszego trymestru ciąży określa się we krwi matczynej kilka parametrów, takich jak poziom gonadotropiny kosmówkowej - HCG, białka płodowego PAPPA (ang. Pregnancy Associated Plasma Protein A). Do programu komputerowego wprowadza się również wiek kobiety ciężarnej oraz ważny parametr pochodzący z badania ultrasonograficznego

płodu, wymiar tzw. przezierności karkowej NT (ang. Nuchal Translucency) - bardzo przydatny marker ewentualnych nieprawidłowości, który uzyskuje się pomiędzy 11. i 13. tygodniem ciąży. Po analizie tych czterech czynników otrzymuje się wysokość ryzyka, że kobieta może urodzić dziecko z jedną z trzech wymienionych aberracji chromosomowych. Jeśli wynik jest większy niż 1:300, proponuje się test inwazyjny. Przy czym decyzja należy do zainteresowanej kobiety - dla niektórych osób ryzyko 1:300 może być zbyt małe, aby się na to decydować. Natomiast przy większym prawdopodobieństwie naprawdę warto to zrobić. Jest jeszcze test przesiewowy drugiego trymestru ciąży, gdzie robi się pomiar alfa-fetoproteiny i oznacza się estrogeny, a także HCG. Ale pierwszy jest o tyle lepszy, że wcześniej się go wykonuje. Te testy nie są obciążone żadnym ryzykiem. Dzięki nim wychwytuje się osoby zagrożone wśród kobiet młodszych i tych, które nie miały jakiegokolwiek rodzinnej historii występowania chorób genetycznych. Niestety, nie dla wszystkich są dostępne ze względów ekonomicznych. Bardzo duże znaczenie ma też badanie USG. Dzięki niemu można określić ewentualne wady płodu, z tym że najlepsze efekty osiąga się dopiero powyżej 18. tygodnia ciąży. A przecież ważne jest, by badania zakończyć w odpowiednim czasie, żeby kobieta miała możliwość podjęcia decyzji co do dalszych losów ciąży.

Następny etap to diagnostyka inwazyjna.

Tego typu badania wykonuje się trzema sposobami. Pierwszy to biopsja (ang. Chorion Villus

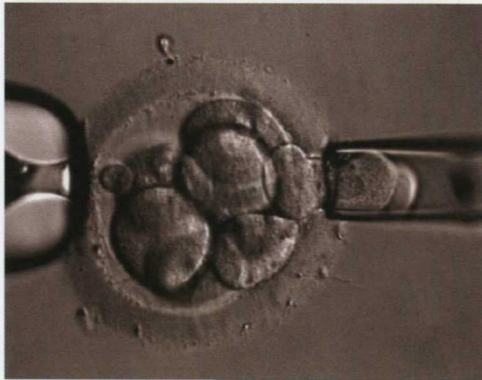
W tej chwili można wykryć bardzo wiele różnych chorób (nie tylko aberracji chromosomowych często występujących w populacji) uwarunkowanych genetycznie, które wiążą się z określoną mutacją genetyczną i defektem biochemicznym

Rozmowa z prof. Jackiem Zarembą

Sampling) polegająca na pobieraniu próbki trofoblastu koło 12. tygodnia ciąży. To bardzo dobra metoda pozwalająca dość szybko postawić diagnozę. Drugi sposób to amniopunkcja - nakłucie pęcherza owodniowego i pobranie próbki płynu owodniowego. Optymalny czas do tego badania to 15. tydzień ciąży. Natomiast po 18. tygodniu ciąży wykonuje się tzw. kordocentezę - pobranie próbki krwi pępowinowej płodu. To ma taką zaletę, że pozwala na szybką hodowlę leukocytów krwi płodowej i szybkie uzyskanie wyniku badania.

W tej chwili w badaniach prenatalnych można wykryć bardzo wiele różnych nieprawidłowości (nie tylko aberracji chromosomowych stosunkowo często występujących w populacji) uwarunkowanych genetycznie, które wiążą się z określoną

Przy diagnostyce preimplantacyjnej pobiera się jedną, dwie komórki w fazie gdy zarodek jest 8 komórkowy i stwierdza się czy dany zarodek ma nieprawidłowość czy nie



thetechnologicalcitizen.com

mutacją genetyczną i defektem biochemicznym. Z tym że proponuje się je, kiedy mamy do czynienia z poważną chorobą genetyczną, a nie z każdym defektem, bo są obciążone pewnym ryzykiem poronienia. Według naszych danych nie przekracza ono 0,5%, czyli dotyczy jednego na 200 przypadków. Niektórzy pytają, po co robić badania, skoro ryzyko urodzenia chorego dziecka to 1:300, a poronienia - 1:200. W takiej sytuacji zawsze odpowiadam, że procent jest podobny, ale procent od miliona i procent od 100 to nie są te same liczby. Urodzenie poważnie upośledzonego dziecka to coś, co wiąże na całe życie i może oznaczać rezygnację z dalszych planów prokreacyjnych.

Rodzice muszą podjąć decyzję.

Zawsze przywiązujemy bardzo dużą wagę do tego, by decyzja należała wyłącznie do osób bezpośrednio zainteresowanych. Mamy zasadę: nie wolno nam ujawniać swojego światopoglądu. Jeśli pada pytanie, co my byśmy zrobili, mówimy, że nie możemy na nie odpowiedzieć, i zaczynamy

rozmowę od nowa. Jesteśmy zobowiązani poinformować, co oznacza wynik badania, a także jakie są w Polsce regulacje prawne dotyczące terminacji ciąży. Musimy mieć pewność, że damy komplet informacji, które danej osobie są potrzebne do podjęcia decyzji, jakkolwiek by ona była. Niektórzy rodzą dziecko obciążone poważnym defektem, mimo że znają wynik badania, ale jeśli ktoś chce ciążę zakończyć, ma do tego prawo. To oczywiście budzi poważne społeczne kontrowersje. Niemniej nasze doświadczenie wskazuje, że liczba przerwania ciąży w wyniku naszego działania się zmniejsza. Nim badania były dostępne, bardzo wiele kobiet - co udokumentowaliśmy - przerywało ciążę z lęku przed urodzeniem dziecka chorego. Tymczasem nawet gdy ryzyko jest wysokie, np. ok. 25%, to jednak w większości mamy prawidłowy wynik badania. Warto popatrzeć na to tak: 25% to bardzo wysokie ryzyko, gdy nie wiemy, czy płód jest zdrowy czy nie. Jednak gdy możemy to zbadać, mamy aż 75% szans, że wynik będzie prawidłowy.

Jest też diagnostyka przedimplantacyjna - in vitro. W Polsce jest wokół niej dużo szumu, głównie ideologicznego.

Nauka nie bardzo potrafi dyskutować z twardym światopoglądem. Niedawno głośna była na przykład wypowiedź pewnego znanego księdza profesora - koszarne nonsensy przecież. Zostaliśmy poproszeni o zajęcie stanowiska. Wcześniej zaś proszono nas o zaproponowanie ustaleń dotyczących in vitro i badań preimplantacyjnych w tak zwanej komisji Gowina. Niestety, ostatecznie rząd powierzył to komuś, kto ma w tej materii zbyt konserwatywne stanowisko i od razu stwierdził, że nigdy nie zgodzi się na mrożenie zarodków. To zatrzważające, że osoby, które nie tylko nie mają pojęcia o biologii, ale też jej nie rozumieją, oświadczają, że się na to czy na tamto zgodzą lub nie. W komisji przewagę mieli ludzie o poglądach konserwatywnych - wśród nich wzmiankowany ksiądz profesor. W efekcie wypracowali stanowisko, na które my nie mogliśmy się zgodzić. Mniejszość zajęła zatem stanowisko odrębne, a są to akurat osoby, które naprawdę mają coś do powiedzenia w tej sprawie, bo są dobrze obeznane z różnymi aspektami prokreacji wspomagananej. Zarzuca się nam, że godzimy się na selekcję. Ale w warunkach naturalnych ogromna większość zarodków nieprawidłowych zostaje wyeliminowana bez jakiegokolwiek interwencji. Badania udowodniły, że większość poronień samoistnych

www.sbc.hu



- My zawsze przywiązujemy bardzo dużą wagę do tego, by decyzja należała wyłącznie do osób bezpośrednio zainteresowanych. Mamy taką zasadę, że nie wolno nam ujawniać swojego światopoglądu
- mówi prof. Zaremba

jest spowodowana aberracjami chromosomowymi zarodków. W przyrodzie naturalna selekcja jest więc ogromna, a my nie czynimy niczego innego, umożliwiając naszym pacjentkom wybranie zarodka bez poważnych chorób genetycznych - na tym właśnie polega preimplantacyjna diagnostyka genetyczna (PGD). Słaba efektywność metody *in vitro*, tylko 30%, wiąże się m.in. z tym, że bez PGD implantuje się wadliwe zarodki, które zostają samoistnie poronione.

Preimplantacyjna diagnostyka to optymalne rozwiązanie?

Tak. Za pomocą zwykłego badania prenatalnego można wykryć wiele genetycznych wad płodu, ale może się to wiązać z decyzją o przerwaniu ciąży ze wskazań medycznych. Jest to zwykle bardzo przykre, obciążające fizycznie i psychicznie doświadczenie. A przy PGD pobiera się jedną, dwie komórki w fazie, gdy zarodek jest 8-komórkowy i ustala się, czy występuje nieprawidłowość, czy nie. Dotyczy to zwłaszcza przypadków z bardzo poważnymi schorzeniami monogenicznymi. Na przykład rdzeniowym zanikiem mięśni - dzieci nią dotknięte umierają dwa lata po urodzeniu i ich życie jest bardzo trudne. Są też łagodniejsze postaci tej choroby, ale wszystkie ciężkie. Ryzyko wynosi 25%. Pobieramy komórki i robimy badania. Okazuje się, że część zarodków ma tę wadę, a część nie. I teraz pada pytanie o granicę - czy dana osoba ma prawo dokonać wyboru, czyli zaimplantować sobie zdrowy zarodek, a odrzucić ten z mutacją genetyczną. Dla mnie sprawa jest oczywista, zresztą pozytywne stanowisko w tej sprawie zajęł Komitet Bioetyki przy Prezydium PAN. Ale niektórzy uważają, że to jest selekcja - niegodziwa i niedopuszczalna. Mimo tych kontrowersji uważam, że powinno się dążyć, by te badania były powszechnie dostępne. To znacznie ograni-

czy konieczność klasycznych badań prenatalnych i znacznie ograniczy stres, jaki kobieta przeżywa w przypadku stwierdzenia, że płód jest poważnie obciążony, co stawia ją przed decyzją o terminacji ciąży. My zresztą wykonujemy klasyczne badania prenatalne, żeby potwierdzić wynik diagnostyki PGD. Nie wykryliśmy nigdy niezgodności - jeśli wykluczono defekt genetyczny w badaniu preimplantacyjnym, u nas się to potwierdzało i rodziły się dzieci zdrowe. Jestem entuzjastką tej metody, chociaż w naszym zakładzie się tego nie wykonuje. Uważam, że PGD powinna być w Polsce dostępna, szczególnie w przypadkach, gdy ryzyko genetyczne jest bardzo wysokie, i finansowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Na razie dostępność do niej jest bardzo ograniczona. Kobiety, które chcą z niej skorzystać zwykle udają się za granicę. Jeśli je na to stać.

Jednak jakieś granice dopuszczalności tej metody powinny być wyznaczone.

Granice, których nie powinno się przekraczać, związane są głównie z faktem, że ta metoda nie jest - w przeciwieństwie do badań prenatalnych - stosowana tylko ze względów medycznych. Konieczne są zatem prawne regulacje dla uniknięcia ewentualnych nadużyć. Poza tym ponownie stwierdzę, że przede wszystkim należy pozostawić wybór osobom bezpośrednio zainteresowanym. Jeśli ktoś świadomie decyduje się na urodzenie ciężko chorego dziecka, to jest to bardzo piękny wybór i taką osobę wielu uzna za bohatera. Ale heroizmu nie wolno od ludzi wymagać!

Rozmawiała **Patrycja Dołowy**

Chcesz wiedzieć więcej?

Stanowisko Komitetu Bioetyki PAN: <http://www.bioetyka.pan.pl/images/stories/Ptiki/stanowisk%20kb%20nr%202-2012.pdf>