

*Dorota Hoffman-Zacharska*

Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

## **„PACJENT ROZSZERZONY” – CHORY I JEGO RODZINA; KONFLIKTY INTERESÓW W KONTEKŚCIE BADAŃ GENETYCZNYCH\***

### **Abstract**

*Issues of the genetic testing and implementation of their result in medical services have been subjects of many bioethical discussions from many years, and probably this will not change for some time. The reason for that is the type of data produced by this type of analysis. As genetic exceptionalists believe genetic information is unique – very personal and should be treated uniquely.*

*Unrepeatable combination of genetic material makes us unique – different from anybody else. However, it has been derived from parental one and is connected with genetic data of relatives. This is a reason that every blood related family is a “community of the genes” and any genetic disorder is a “family matter” – problem of the proband but also relatives at risk.*

*Even the genetics testing is a part of routine diagnostic now; there is still an unsolved problem of the unequal access to genetic information for every family member, even those for whom may be beneficial. This is because of respect of patients’ autonomy, confidentiality and privacy. This raises tensions in “families at-risk”. The main questions result in such situation from conflicts of “right to know” vs. “right not to know” and autonomy of the family members in communication of their genetic data.*

*The aim of this work is an analysis of the problems, which are identified in families at-risk, when the genetic test is available. The main attention will be paid on Huntington’s disease, as development of genetic tests, especially presymptomatic one in the case of this disorder, which is fatal and untreatable, raised new ethical issues in medical genetics.*

**Key words:** genetic counselling, genetic testing, Huntington disease, presymptomatic testing

## **WSTĘP**

Każdy człowiek jest jednostką unikalną i niepowtarzalną w ujęciu społecznym, ale także, i przede wszystkim, biologicznym, co wynika z niepowtarzalności kombinacji jego materiału genetycznego. O ile jednak każda z takich kombinacji jest wyjątkowa, to stanowi pochodną materiału genetycznego rodziców i powiązana jest z informacją genetyczną krewnych. Tak więc, rodzina biologiczna staje się „wspólnotą genów”, czego konsekwencją jest fakt, że każdy uzyskując własne dane genetyczne, uzyskuje dostęp do informacji, które mogą być istotne dla innych, spokrewnionych z nim osób. „Wspólnota genów” powoduje, że zdiagnozowanie choroby genetycznie uwarunkowanej staje się problemem nie tylko dla pacjenta, również jego rodziny – krewnych, ale także małżonków/partnerów. Pierwsza grupa to osoby, dla których

---

\*Artykuł napisany w oparciu o pracę dyplomową „«Pacjent rozszerzony» – chory i jego rodzina; konflikty interesów w kontekście badań genetycznych” studiów podyplomowych w zakresie Etyki praktyki lekarskiej i opieki medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego i Université Paris-Est Marne-la-Vallée, Warszawa 2012.

taka diagnoza może mieć wpływ na ich własne, lub ich dzieci, ryzyko zachorowania, druga to potencjalni opiekunowie chorych. Tak więc mamy tu do czynienia, oprócz probanta, z osobami żywotnie zainteresowanymi wynikami badań genetycznych, ale i problemem, kto *de facto* powinien być identyfikowany jako pacjent w przypadku rodzin dotkniętych chorobami genetycznie uwarunkowanymi.

Rozwój genetyki medycznej i metod diagnostyki molekularnej pozwolił w przypadku wielu chorób dziedzicznych na opracowanie testów na poziomie analizy DNA, umożliwiających potwierdzenie rozpoznania klinicznego choroby genetycznej u pacjenta, a co za tym idzie, określenie rodzin chorych jako „rodzin ryzyka” i występującego u nich defektu genetycznego – mutacji patogenicznej. Do chwili obecnej u człowieka zidentyfikowano ponad 14 000 genów [1], testy genetyczne zostały opracowane dla ponad 4 000 jednostek chorobowych, z czego większość dostępnych jest w praktyce klinicznej [2]. Oprócz postawienia w oparciu o wyniku testu genetycznego jednoznacznej diagnozy i objęcia rodziny poradnictwem genetycznym [3], w niektórych przypadkach możliwe jest także zastosowanie odpowiedniego postępowania terapeutycznego hamującego rozwój choroby lub łagodzącego jej przebieg. Niestety większość chorób genetycznie uwarunkowanych jest nieuleczalna, często związana z występowaniem niepełnosprawności intelektualnej, a w swoim przebiegu prowadzi do inwalidyzacji chorego, obniżenia komfortu, jak również skrócenia jego życia. Dlatego też niejednokrotnie stawiane jest pytanie, czy w takich przypadkach wykonywanie badań genetycznych ma sens, szczególnie zaś w kontekście nosicielstwa mutacji przez osoby zdrowe, skoro i tak nie można zapobiec wystąpieniu u nich choroby i nie ma dla nich terapii.

Wystąpienie choroby genetycznie uwarunkowanej w rodzinie zawsze jest faktem silnie dla niej obciążającym, jednakże ryzyko zachorowania innych członków „wspólnoty genów” zależy od podłoża molekularnego choroby, a w szczególności sposobu jej dziedziczenia. Inna jest waga uzyskiwanych danych w przypadku chorób o mendelowskim – jednogenowym sposobie dziedziczenia (dane deterministyczne), a inna w przypadku chorób wieloczynnikowych – wielogenowych (dane probabilistyczne) i dlatego, aby zainteresowany mógł w pełni zrozumieć otrzymywany wynik badania, wykonywanie testów genetycznych nie powinno być oderwane od poradnictwa genetycznego. Dane genetyczne, dotyczące nosicielstwa mutacji w przypadku cech jednogenowych lub czynników predysponujących dla cech wielogenowych, są istotne nie tylko dla osób poddających się badaniu, ale również dla ich krewnych, jak i partnerów życiowych. Tak więc, podobnie jak w sytuacji badań diagnostycznych, pojawia się tu problem ujawnienia danych genetycznych zainteresowanej „wspólnocie”. Problem, który dotyczy dwóch sfer kontaktów, pomiędzy lekarzem a pacjentem/badanym oraz kontaktów pomiędzy członkami rodziny/”wspólnoty”. O ile jednak przekazywanie informacji w obrębie rodziny oparte jest na wzajemnym poczuciu solidarności i odpowiedzialności osób spokrewnionych ze sobą, to lekarza w ujawnianiu wyników badań genetycznych obowiązują zarówno etyczne normy zawodowe, jak i przepisy prawne [4]. Zgodnie z powszechnie przyjętym obecnie systemem opieki medycznej, jej głównym podmiotem jest konkretny pacjent z jego prawem do autonomii i prywatności, w tym „prywatności genetycznej”. Z drugiej strony jednak nie można powiedzieć, że nie zauważany jest udział rodziny w procesie terapeutycznym i opiece nad chorym. Dominujący, jak się wydaje obecnie, zaproponowany w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku jako alternatywa do *biomedycznego* modelu postrzegania pacjenta, model *biopsychospołeczny* zwraca uwagę nie tylko na biologiczny/fizyczny, ale także psychiczny i społeczny kontekst jego choroby [5]. Leczenie nie dotyczy samej choroby, lecz pacjenta, z jego odczuciami, życzeniami i potrzebami. Kontekst społeczny to funkcjonowanie tego pacjenta w najbliższym otoczeniu – rodzinie, czerpanie z niej wsparcia i pomocy jako składowej terapii. Jednak nawet w tym modelu postrzeganie poszczególnych „elementów” systemu nie jest równocenne, co widoczne jest właśnie w odniesieniu do chorób genetycznie uwarunkowanych. W dalszym ciągu opieka medyczna koncentruje się na autonomii i prywatności pacjenta w kwestii wykonywania badań i informowania o wynikach krewnych. Zauważa potrzebę wsparcia pacjenta ze strony bliskich, w mniejszym stopniu natomiast ich obawy i potrzebę wsparcia, jako osób z grupy ryzyka (rodzeństwo, dzieci) lub ich

ewentualnych opiekunów, pozostawiając prawo do informowania bliskich tylko osobie badanej. Z drugiej jednak strony, nie można powiedzieć, że problem ten jest całkowicie ignorowany. Zasadą dobrej praktyki lekarskiej w przypadku chorób dziedzicznych jest powiadomienie pacjenta o konsekwencjach przeprowadzenia testu genetycznego dla niego samego, ale także osób z nim spokrewnionych.

Testy genetyczne stały się w chwili obecnej nieodzownym elementem systemu diagnostyki i opieki medycznej. Badania oparte na analizie DNA zostały wprowadzone w latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych XX w. Możliwość ich wykorzystania zrodziła szereg problemów etycznych. Wprowadzając testy genetyczne uzyskano dostęp do szeregu informacji o badanym człowieku – osobie, które wykorzystane w nieodpowiedni sposób mogą służyć nie tylko dla jego dobra, ale także stygmatyzacji i dyskryminacji, co biorąc pod uwagę „wspólnotę genów” osób spokrewnionych, może przenosić się na innych członków rodziny badanego.

Celem pracy jest analiza problemów pojawiających się w rodzinach obciążonych wystąpieniem chorób genetycznych w kontekście możliwości wykonania badań i identyfikacji podłoża molekularnego choroby. Przede wszystkim w kwestii niezależności poszczególnych członków rodzin w podejmowaniu decyzji o wykonaniu badania genetycznego i informowania lub nie informowania krewnych o uzyskanych wynikach. Problem ten wiąże się bezpośrednio z zasadą autonomii każdego człowieka w podejmowaniu decyzji, a co za tym idzie „prawem do wiedzy lub niewiedzy” o sobie samym i ingerowaniem w nie przez osoby trzecie (krewni, pracownicy służby zdrowia) czy wręcz narzucaniem własnej chęci wiedzy uzyskania informacji w stosunku do osób nie mogących stanowić o sobie (nieletni, ubezwłasnowolnieni). Z drugiej strony dotyka kwestii solidarności i wspólnej odpowiedzialności nawzajem osób spokrewnionych ze sobą, dzielących „rodzinną wspólnotę genów”.

W pracy szereg problemów omówionych zostanie w odniesieniu do jednej, konkretnej jednostki chorobowej – choroby Huntingtona. Została ona wybrana ze względu na fakt, że wprowadzenie testów molekularnych dla tej choroby, szczególnie zaś testów przedobjawowych, stało się wyzwaniem dla poradnictwa genetycznego. To ciężkie, nieuleczalne schorzenie, o późnym wieku zachorowania, w przypadku którego determinizm genetyczny nie jest tylko teorią, lecz faktem.

W przypadku choroby Huntingtona, dziedziczonej w sposób autosomalny, dominujący, stosunkowo prosty test molekularny pozwala na stwierdzenie czy badana osoba jest nosicielem mutacji czy nie. Dla osób chorych jest to zwykły test diagnostyczny, natomiast jego wynik nie pozostaje bez wpływu na status osób dzielących „rodzinną wspólnotę genów”. Wykrycie mutacji u chorego staje się zawsze punktem zwrotnym w życiu dla jego krewnych, bo stawia ich w pozycji osób „zagrożonych”, mających ryzyko zachorowania, a dodatkowo osób, które mogą przekazać chorobę swoim dzieciom. Poczucie zagrożenia kreuje różne postawy wobec własnej sytuacji oraz wobec potencjalnego zagrożenia bliskich. Z jednej strony możliwe jest zatajenie informacji jako ochrona siebie samego przed napiętnowaniem/stygmatyzacją, a innych przed stresem i umożliwienie im „normalnego życia”, z drugiej strony poinformowanie bliskich, o fakcie bycia „rodziną ryzyka”, aby mogli oni podjąć odpowiednie i świadome działania w obliczu zaistniałej sytuacji. Jednym z takich świadomych działań jest właśnie poddanie się przez osoby dorosłe badaniom przedobjawowym – aczkolwiek fakt możliwości nie może stanowić i nie stanowi o konieczności ich wykonania. Część osób z grupy ryzyka nie chce z tej możliwości korzystać – w stosunku do siebie postanawiają *przyjąć to co przyniesie los*, oczywiście mają do tego prawo, ale pozostawiają w niepewności współmałżonka, partnera oraz swoje dzieci, które mogłyby zostać uwolnione od brzemienia choroby. Czy powinniśmy wpływać na ich decyzje naruszając prawo do autonomii, czy mamy prawo ich osądzać za brak odwagi i odpowiedzialności za innych? Z drugiej strony czy prawo rodzica do niewiedzy powinno mieć wpływ na wykonanie badania przez dziecko? Podobnie w przypadku bliźniąt monozygotycznych, z których jedno chce wiedzieć, a drugie – nie. Czy dobro każdego z nich nie jest równoważne? Jednak zdecydowanie bardziej skomplikowana jest kwestia badań prenatalnych i preimplantacyjnych, które wykonywane są w celu posiadania zdrowego potomstwa. Na szczególną uwagę zasługuje tu problem zastosowania techniki zapłodnienia *in vitro* i badań preimplantacyjnych, gdy rodzic dotknięty jest już chorobą

lub gdy nie chce poznać swojego statusu nosicielstwa. Czy w obu przypadkach chęć posiadania dziecka, i to zdrowego dziecka, nie dominuje nad poczuciem odpowiedzialności za jego rozwój i los w przyszłości? Należy bowiem pamiętać, że objawy choroby Huntingtona to również dysfunkcje psychiczne, obejmujące zaburzenia depresyjne i zmiany zachowania (drażliwość, złość, okresowe zaburzenia eksplozywne, zachowania antyspołeczne, odhamowanie, apatię), które nie pozostają bez wpływu na funkcjonowanie całej rodziny.

## TESTY GENETYCZNE WE WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNIE

Genetyka medyczna staje się coraz istotniejszą składową systemu opieki medycznej. W chwili obecnej nie ma działu medycyny, który nie odwoływałby się do dziedziczności chorób znajdujących się w kręgu jej zainteresowania. W chwili obecnej badania genetyczne wykonywane są ze względu na istniejące wskazania medyczne i ukierunkowane na jednostki chorobowe lub heterogenne pod względem podłoża genetycznego grupy chorób. Wyniki badań genetycznych niejednokrotnie pozwalają jednoznacznie wyjaśnić i zakończyć długotrwały, kosztowny i stresujący dla pacjenta proces diagnostyczny. Pomimo że w przypadkach wielu chorób genetycznie uwarunkowanych identyfikacja patogennych mutacji jest jednoznaczna z rokowaniami niekorzystnymi dla pacjentów, to postawienie diagnozy zamyka etap niepewności – „diagnostyczną odyseję” dla nich oraz ich bliskich. Jednocześnie identyfikacja choroby genetycznie uwarunkowanej w rodzinie stawia krewnych probanta w zupełnie nowej sytuacji. Zaczynamy mówić o rodzinie ryzyka wystąpienia choroby genetycznej – rodzinie obciążonej chorobą.

Określenie *test genetyczny* jest terminem szeroko stosowanym, lecz niejednoznacznym zarówno pod względem pojęciowym, jak i prawnym [6]. Pojęcia takie jak analiza DNA, diagnostyka molekularna czy właśnie testy genetyczne lub molekularne testy genetyczne stosowane są wymiennie. Najczęściej jednak pojęcie to kojarzy się z badaniami na poziomie molekularnym – *diagnostyka molekularna*, obejmującymi badania cytogenetyczne i analizę DNA wykonywane w celach diagnostycznych w odniesieniu do chorób genetycznie uwarunkowanych. Jest jednak znacznie szersze i obejmuje badania wykonywane ze wskazań medycznych/zdrowotnych na ludzkim materiale biologicznym (DNA, RNA, białka i niektóre metabolity) w celu identyfikacji cech genetycznych odziedziczonych lub nabytych we wczesnej fazie rozwoju prenatalnego [7,8]. Celem testów jest „zdiagnozowane genetycznej przyczyny choroby albo wykazanie czy dana osoba ma jedną lub więcej zmian genetycznych mogących spowodować rozwój choroby, bądź ją wywołać w razie przekazania potomstwu. Celem testu jest też określenie zmian genetycznych, gdy mają one znaczenie dla postępowania leczniczego.” [9].

Tak rozumiany test genetyczny obejmuje zarówno badania postnatalne (diagnostyczne, prognostyczne, przesiewowe), jak i przedurodzeniowe (prenatalne i preimplantacyjne) stanowiące element badania genetycznego obejmującego również badanie kliniczne, jak i analizę rodowodową. Wszystkie te działania stanowią elementy składowe procesu jakim jest poradnictwo genetyczne zorientowane z jednej strony na probanta, ale także na jego rodzinę. *De facto* konsultacja w poradni genetycznej po uzyskaniu diagnozy ma na celu, oczywiście oprócz poinformowania o tym pacjenta, uświadomienie mu istoty uzyskanych informacji dla jego krewnych, z którymi dzieli „wspólnotę genów”.

## MOLEKULARNE TESTY CHOROÓB GENETYCZNIE UWARUNKOWANYCH

Diagnostyka molekularna możliwa jest zarówno gdy zidentyfikowany jest gen lub tylko *locus* chromosomowe bezpośrednio związane z występowaniem określonej jednostki chorobowej. W pierwszym przypadku wykonywane jest tzw. badanie bezpośrednie, a drugim badanie pośrednie. Rozróżnienie to jest istotne z dwóch powodów. Po pierwsze, ze względu na rodzaj danych, które w ich wyniku uzyskujemy. W badaniu bezpośrednim identyfikowane są mutacje w konkretnym, znanym genie odpowiedzialnym za wystąpienie choroby. Badanie pośrednie

prowadzone jest wtedy, gdy taki gen nie jest jeszcze poznany, natomiast możliwa jest analiza dziedziczenia konkretnego *locus*, związanego z występowaniem danej jednostki chorobowej (poprzez śledzenie dziedziczenia markerów zlokalizowanych w tym rejonie chromosomu). Po drugie, ze względu na osoby badane. W przypadku diagnostyki bezpośredniej zaangażowany jest w nią tylko pacjent, w drugim przypadku, badań pośrednich, konieczna jest analiza DNA krewnych probanta, a co za tym idzie, zaangażowanie i współpraca innych członków rodziny. Wynik tej analizy ma również charakter probabilistyczny, dane uzyskujemy z pewnym prawdopodobieństwem, wynikającym z tego, że badane markery położone są w pewnej odległości od genu i mogą ulec oddzieleniu w wyniku procesu rekombinacji w trakcie gemetogenezy (oczywiście im bliżej położone są markery, tym wynik bliższy pewności).

Molekularne testy genetyczne wykonywane mogą być w różnych okresach rozwoju/życia badanego i stąd podstawowy podział na badania preimplantacyjne, prenatalne i postnatalne. Bardzo istotnym jest rozróżnienie wśród testów prognostycznych na testy przedobjawowe i testy predyspozycji. Testy przedobjawowe wykonywane są w przypadkach chorób monogenowych u osób o ryzyku odziedziczenia mutacji patogenicznej, u których nie stwierdza się żadnych objawów danej choroby. Są to badania bezpośrednie ukierunkowane na analizę konkretnego genu. Wynik tego badania jest praktycznie zero-jedynkowy, identyfikacja mutacji patogenicznej wskazuje, że badany zachoruje (prognozy zależą oczywiście od rodzaju jednostki chorobowej, rodzaju mutacji i jej wpływu na obraz kliniczny), brak mutacji u badanego uwalnia go od ryzyka zachorowania – będzie zdrowy. W przypadkach badań predyspozycji, które służą ocenie ryzyka podatności na zachorowanie, identyfikacja lub brak określonej zmiany w materiale genetycznym (mutacji, polimorfizmu) zmieniają jedynie poziom ryzyka wystąpienia u badanego określonej jednostki chorobowej, nigdy nie dają mu natomiast pewności.

Choroba Huntingtona, której poświęcona będzie w dużej mierze dalsza część pracy, to choroba, w przypadku której rozwój wiedzy na temat jej podłoża molekularnego pozwolił na przejście w diagnostyce od badań pośrednich do bezpośrednich. Dotyczyło to również badań przedobjawowych (w tym prenatalnych) wywołując dyskusję na temat ich dopuszczalności i sposobu przeprowadzania. Co istotne, problem ten w równym stopniu dostrzegły zarówno środowisko medyczne, jak przedstawiciele środowiska chorych i ich rodzin [10,11].

## CHOROBA HUNTINGTONA

*Aby opisać chorobę w sposób najbardziej zrozumiały, powiedziałbym tak... wyobraź sobie, że masz w domu osobę, która ma zespoły Alzheimerera, Parkinsona i Touretta, wszystkie na raz – według Kevina Jessa [12].*

Choroba Huntingtona (ang. *Huntington disorder*; HD) jest genetycznie uwarunkowaną chorobą neurodegeneracyjną o późnym początku wystąpienia objawów. Należy do grupy chorób monogenowych i dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, co determinuje, że ryzyko wystąpienia choroby u potomstwa pacjentów z chorobą Huntingtona, niezależnie od płci, wynosi 50%. Wiąże się to z dziedziczeniem mutacji chorobotwórczej – bardzo specyficznej zmiany w genie nazwanym *HTT*, określanej jako *mutacja dynamiczna*. Mutacja ta polega na obecności w DNA, w obszarze kodującym genu nadmiernej liczby powtórzeń trzech nukleotydów – (CAG)*n*, co przenosi się na obecność w produkcie białkowym tego genu – *huntingtyny*, fragmentu o nietypowej liczbie aminokwasu – glutaminy. Efektem takiej zmiany jest zaburzenie prawidłowej funkcji *huntingtyny* w komórkach, a następnie wybiórczy zanik neuronów w mózgu (głównie neuronów jąder podkorowych, co powoduje zaburzenia ruchowe, ale także neuronów korowych, czego efektem jest zaburzenie funkcji poznawczych). Choroba Huntingtona określana jest jako choroba wieku późnego, dlatego że u przeważającej większości pacjentów objawy występują w 4-5 dekadzie, jednakże mogą się one pojawić w każdym momencie życia. Dlatego też, oprócz klasycznej formy choroby określanej jako postać wieku średniego (80% chorych) wyróżnia się postać młodzieńczą o wieku zachorowania poniżej 20 roku życia (10%, z czego około 2% to postać dziecięca o początku choroby przed 10 rokiem życia) oraz postać wieku

późnego rozwijającą się po 60 roku życia. Postaci te różnią się między sobą nie tylko wiekiem zachorowania, ale także obrazem klinicznym i ostrością przebiegu. Choroba Huntingtona jest nieuleczalna, ma charakter postępujący prowadząc do inwalidyzacji pacjenta, który w miarę jej rozwoju traci zdolność samoobsługi i uzależnia się w pełni od opieki innych. Na ogół chorzy umierają po 15-20 latach od pojawienia się objawów. W postaci młodzieńczej, związanej zazwyczaj z dziedziczeniem ojcowskim, przebieg choroby jest ostrzejszy i zgon pacjenta następuje po 8-10 latach [13].

## **DETERMINIZM GENETYCZNY W CHOROBY HUNTINGTONA**

*Choroba Huntingtona znajduje się na jednym, dalekim krańcu spektrum genetyki. Jest to czysty fatalizm, nie rozcieńczony przez zmienne środowiskowe. [...] Twój los ukrywa się w twoich genach – według Matta Ridley’a [14].*

Choroba Huntingtona jest jedną z jednostek chorobowych o charakterze dziedzicznym, przy których trudno odrzucić koncepcję determinizmu genetycznego zakładającego, że to geny decydują o końcowym fenotypie osobnika. W tym przypadku rzeczywiście tak jest. Od roku 1993 znane jest podłoże molekularne tej choroby, jest to mutacja powodująca zwielokrotnienie powtórzeń CAG w obrębie genu *HTT*. Powtórzenia te charakteryzują się dużą zmiennością pod względem liczby, zarówno u osób zdrowych, jak i chorych. U zdrowych nie przekracza ona jednak 35, u osób dotkniętych chorobą Huntingtona zawsze stwierdza się w jednej kopii genu powyżej 40 powtórzeń CAG. Mutacja genu *HTT* charakteryzuje się tzw. pełną penetracją, co oznacza, że każda osoba, u której ona występuje rozwinie chorobę Huntingtona. Tak więc identyfikacja u badanego powyżej 40 powtórzeń CAG ma charakter deterministyczny. Jeżeli jest to badanie diagnostyczne, następuje potwierdzenie rozpoznania klinicznego, natomiast jeżeli jest to przedobjawowe badanie wykonywane u osoby o ryzyku zachorowania, „określa jego przyszłość”. Nie jesteśmy w stanie powiedzieć dokładnie w jakim wieku mogą wystąpić objawy ani jaki będzie u niego przebieg choroby, wiemy jedynie, że w którymś momencie życia badany zacznie chorować, a choroba będzie postępować prowadząc nieuchronnie do wyalienowania ze świata, w którym żyje, utraty samodzielności, uzależnienia od innych i śmierci.

## **TESTY GENETYCZNE W CHOROBY HUNTINGTONA – GDY WIEDZA WYPRZEDA MOŻLIWOŚCI**

Choroba Huntingtona stała się podręcznikowym przykładem – modelem odnośnie testów genetycznych dla innych monogenowych chorób dziedzicznych o późnym początku. W porównaniu z innymi chorobami z tej grupy jest relatywnie częsta (1:10 000 osób w populacjach pochodzenia europejskiego), a historia testów genetycznych w przypadku tej choroby jest stosunkowo długa [15].

W przypadku choroby Huntingtona mamy do czynienia z trzema podstawowymi typami testów: testy diagnostyczne potwierdzające lub wykluczające rozpoznanie kliniczne, testy przedobjawowe pozwalające określić status nosicielstwa mutacji u osób o ryzyku zachorowania oraz badania prenatalne, określające status nosicielstwa u płodu. Od pewnego czasu dostępne są również testy również preimplantacyjne, pozwalające w procedurze zapłodnienia *in vitro*, na implantację tylko zarodków bez mutacji w genie *HTT* [11,16].

Testy przedobjawowe od samego początku budziły najwięcej kontrowersji. Możliwość ich wykonywania poprzedziła nawet opracowanie testu diagnostycznego. Pierwsze możliwości śledzenia dziedziczenia choroby Huntingtona w rodzinie pojawiły w momencie lokalizacji „genu choroby” na krótkim ramieniu chromosomu 4. Przy zastosowaniu analizy pośredniej dla markerów w sąsiedztwie tego „genu” (analiza sprzężeń) można było zainteresowanym zaproponować test przedobjawowy o czułości powyżej 90%. Testy te zostały udostępnione, w ramach protokołu badawczego, dopiero w roku 1986, po opracowaniu zasad ich przeprowadzania wspólnie przez

lekarzy, naukowców oraz przedstawiciele chorych i ich rodzin. Dla większości nosicieli i nie-nosicieli wyniki tego typu testów wskazywały odpowiednio, na ryzyko zachorowania 90% lub więcej, oraz 10% lub mniej, odzwierciedlając niedokładność testów pośrednich [16]. Od roku 1993, czyli identyfikacji mutacji patogennej wprowadzony został test bezpośredni, o wysokiej, praktycznie 100% wiarygodności. Wynik tego testu wskazuje, że nosiciele mutacji rozwiną chorobę w trakcie swego życia, nie-nosiciele definitywnie – nie.

W momencie wprowadzania testów przedobjawowych chęć ich wykonania deklarowało od 40 do 79% osób o ryzyku zachorowania. Aktualne dane wskazują, że częstość ich wykonywania jest jednak zdecydowanie niższa i waha się w granicach od 5 do 20% [17]. Tak niskie zainteresowanie badaniami bezpośrednimi było zaskoczeniem. Jednak jak pokazują analizy, poziom depresji u osób poddających się badaniu bezpośredniemu jest zdecydowanie wyższy niż miało to miejsce, gdy stosowane były jedynie badania opierające się na analizie sprzężeń. Wydaje się, że wynika to z faktu, że osoby poddające się temu badaniu musiały uzyskać większe wsparcie bliskich, chociażby poprzez ich udział w zebraniu materiału (DNA osób spokrewnionych) niezbędnego do jego przeprowadzenia. Z drugiej strony, wymagało to niejednokrotnie nawiązania z krewnymi kontaktów, uzyskania ich zgody na udział w badaniu, czego efektem mogło być skonsolidowanie rodziny i uzyskanie większego wzajemnego wsparcia [16]. W przypadku badań bezpośrednich, takie zaangażowanie rodziny - krewnych, nie jest już konieczne, co z jednej strony pozbawiać może badanego tego wsparcia, ale też pozwala na zachowanie badanemu większej prywatności. Zresztą prywatność i autonomia decyzji są najbardziej podkreślanymi elementami w kontekście wykonywania badań przedobjawowych, ale także wszelkich badań predyspozycji. Dotyczy to zarówno tych członków rodziny, którzy chcą poznać swój status genetyczny, jak i tych, którzy nie chcą.

W kontekście niższego niż się spodziewano zainteresowania badaniami przedobjawowymi o charakterze bezpośrednim, wydaje się, że pozostawienie choćby niewielkiego stopnia niepewności (dla niektórych badań pośrednich było to tylko 1%), jest łatwiejsze do zaakceptowania. Zresztą jednym z argumentów nie wykonywania testu tego typu była obawa przed emocjonalnymi i psychologicznymi konsekwencjami uzyskania wyniku pozytywnego (potwierdzenia obecności mutacji), takimi jak wypatrywanie u siebie objawów choroby i utrata nadziei, a także zwiększenie ryzyka zachorowania u swoich dzieci (z np. 25 do 50%). Istotnym problemem jest tu również ciągły brak leczenia przyczynowego dla choroby.

## **PACJENT W OBLICZU TESTÓW GENETYCZNYCH CHOROBY HUNTINGTONA**

*Większość osób zgadza się, że testy genetyczne mają sens dla chorób, którym możemy zapobiec lub które możemy leczyć. Ale w przypadku choroby, której w żaden sposób nie możesz zapobiec, czy chciałbyś wiedzieć, że jesteś nią dotknięty? – według Karen Norrgard [19].*

Choroba Huntingtona stanowi niebywałe wyzwanie dla rodzin nią dotkniętych. Ze względu na wiek, w którym najczęściej występują pierwsze objawy, większość osób zdążyło przykazać już chorobę swoim dzieciom, zanim postawiono u nich diagnozę. Ponadto wiele z nich zdążyło ją „poznać”, obserwowało rozwój choroby u swoich rodziców, dziadków czy innych członków rodziny. Sytuacja, gdy choroba pojawia się nagle (przypadki sporadyczne wynikające z nowych mutacji) i dopiero zdomawia w rodzinie są bardzo rzadkie. Nie tak rzadką natomiast jest sytuacja, gdy zdiagnozowana zostaje u pacjenta, mimo że nie ma o niej informacji w wywiadzie rodzinnym, są natomiast informacje o występowaniu choroby Alzheimera, Parkinsona czy innej choroby neurologicznej, które ze względu na zmienność obrazu klinicznego choroby Huntingtona zostały z nią pomyłone. Przy braku historii rodzinnej jednoznaczna diagnostyka tej choroby w wielu przypadkach nie była możliwa. W chwili obecnej nie jest to już problem, dostępne testy molekularne pozwalają na potwierdzenie rozpoznania klinicznego u chorego, stwierdzenie obecności mutacji u osoby, która klinicznie jest jeszcze zdrowa, a ma ryzyko zachorowania wynikające z danych rodzinnych lub takiej, która obawia się, że w jej rodzinie cho-

roba występowała i może do grupy ryzyka należeć. Powstaje jednak pytanie czy każdy chciałby poznać „swoją przyszłość” zapisaną w jednym konkretnym genie, wiedząc, że chorobie ani nie można zapobiec, ani skutecznie leczyć?

Decyzja o przeprowadzeniu testu przedobjawowego ma w każdym wypadku bardzo indywidualny charakter i w dużej mierze zależy od możliwości „zmierzenia się” badanego z rzeczywistością niezależnie od uzyskanego wyniku i wprowadzenia w swoim życiu zmian adekwatnych do uzyskanych informacji. Z jednej strony uzyskana wiedza pozwala na planowanie rodziny i podjęcie decyzji prokreacyjnych, ale także podjęcie decyzji odnośnie własnej osoby, takich jak decyzje zawodowe, czy zabezpieczenie finansowe na przyszłość. Bardzo często osoby o ryzyku zachorowania piszą własne scenariusze życiowe, które następnie zostają całkowicie obalone otrzymanym wynikiem testu, mimo że jest on dla nich korzystny z medycznego punktu widzenia. Ma to wpływ, niekoniecznie pozytywny, nie tylko na nich samych, ale i współmałżonków czy partnerów oraz spokrewnionych członków rodziny. Okazuje się, że wiele osób dorastając w rodzinach obciążonych chorobą zakłada, że też będą jej ofiarami rezygnując z wykształcenia, kariery czy innych planów życiowych. Jeśli zdecydują się w końcu na wykonanie badania, a wynik jest inny niż się spodziewali, stają w obliczu problemu zorganizowania życia na nowo, sobie i swoim bliskim, którzy niejednokrotnie nastawiali się na rolę opiekunów ciężko chorych osób [20].

Badanie przedobjawowe niezależnie od jego wyniku ma szeroki oddźwięk w stosunkach między poszczególnymi członkami rodziny. W przypadku choroby Huntingtona częstym jest konflikt interesów, który można by nazwać międzypokoleniowym. Ma on miejsce wtedy, gdy dziecko osoby o 50% ryzyku zachorowania i nie chcącej znać swojego statusu genetycznego, pragnie świadomie zadecydować o wyborze drogi życiowej lub zakładając własną rodzinę i biorąc, między innymi, pod uwagę kwestie prokreacyjne decyduje się na wykonanie badania przedobjawowego. Wynik testu w przypadku identyfikacji mutacji jest tu również informatywny dla rodzica. Wiedząc jakie emocje i stres towarzyszą zawsze badaniom przedobjawowym, szczególnie jeżeli wynik jest niekorzystny, trudno taką wiadomość ukryć przed bliskimi. Podobny problem, aczkolwiek znacznie rzadziej, rodzi się w przypadku bliźniąt jednojajowych, tutaj każdy wynik jest informacyjny dla obojga. Jako że wśród rodzeństwa, również podejście co do testów jest różne, podjęcie decyzji o ich wykonaniu może rodzić konflikty i mieć negatywne konsekwencje w zachowaniu kontaktów między bliskimi. Osoby, które uzyskują dla siebie korzystny wynik (brak mutacji), mają bardzo często poczucie winy w stosunku do chorych z rodziny, ale i tych, którzy mają nie wyjaśniony status genetyczny. Osoby, które nie decydują się natomiast na wykonanie testów, mogą odczuwać presję ze strony bliskich, szczególnie współmałżonków, co jest często podyktowane obawą o zdrowie i przyszłość ich dzieci.

Należy tu zwrócić uwagę na współmałżonków czy partnerów osób chorych, jak i osób o ryzyku zachorowania. Jak wykazują badania, ich poziom stresu czy frustracji niejednokrotnie porównywalny jest lub wręcz przekracza obserwowany u badanych. Jak się przypuszcza, jest to wynik braku przygotowania tych osób (w przeciwieństwie do badanych przechodzących cały cykl poradnictwa przed testem) do przyjęcia wyniku, szczególnie jeżeli jest on inny od ich wyobrażeń. Dlatego też zyskały one miano „osób zapomnianych” przez poradnictwo [21]. Zasugerowano włączenie ich w proces poradnictwa genetycznego związanego z testami przedobjawowymi. Oczywiście wymagałoby to zgody badanego, ale także musiałoby uwzględniać chęć udziału partnera w tym procesie. Niejednokrotnie osoby badane skarżą się na brak zainteresowania partnerów przebiegiem procesu poradnictwa i że nie chcą im towarzyszyć w odbiorze wyników (obecność drugiej, najlepiej zaprzyjaźnionej/zaufanej osoby przy osobistym odbiorze wyniku jest wymogiem stawianym tego typu badaniom [11]). Wskazuje to, że współudział partnerów w procesie badań tego typu nie powinien być uznany za wytyczną i włączony do rekomendacji dotyczących badań genetycznych w chorobie Huntingtona, aczkolwiek należy o tym problemie pamiętać.

Jednym z głównych, deklarowanych w badaniach motywów podejmowania decyzji o wykonaniu badania przedobjawowego, jest problem zdrowia i przyszłości dzieci osób ryzyka zachorowania. Dotyczy to zarówno osób, które już założyły własne rodziny i mają potomstwo,



ale także tych, którzy podejmują decyzje o kształcie swej rodziny. Zresztą fakt zakładania własnej rodziny przez dziecko osoby z grupy ryzyka staje się często powodem przeprowadzenia przez nią testu w nadziei uwolnienia kolejnych pokoleń od zagrożenia chorobą – „prezent na nową drogę życia” [18].

Zupełnie nowe możliwości kształtowania rodziny i właśnie uwolnienia dzieci od ryzyka zachorowania i samej choroby, wiele rodzin wiąże z procedurą zapłodnienia *in vitro* powiązanej z badaniami preimplantacyjnymi. Celem tej procedury jest implantacja tylko zdrowych, nie obciążonych mutacją zarodków. Kontrowersje i wątpliwości moralne budzi już sama procedura, jako że związana jest z selekcją embrionów, pod kątem cech genetycznych, ale jest to problem bardziej ogólny związany jeszcze dodatkowo z problemem dopuszczalności prokreacji wspomaganej. Problemy bardziej szczegółowe wynikają tu ze specyfiki samej choroby i dotyczą zarówno wieku zachorowania, jak i jej przebiegu, w tym występowania dysfunkcji psychicznych, które już w subtelnej formie obserwuje się w przedklinicznym okresie choroby.

Podjęcie decyzji prokreacyjnych w rodzinach dotkniętych tak ciężką i nieuleczalną chorobą, jak choroba Huntingtona, to konfrontacja między dwoma obawami, o zdrowie dziecka oraz o możliwość pełnienia roli rodzica, gdy pojawią się objawy choroby. Zgodnie z przyjętymi ostatnio rekomendacjami, procedura diagnostyki preimplantacyjnej dopuszczana jest dla osób zarówno w okresie przedobjawowym, jak i objawowym choroby [11]. Oczywiście podkreślana jest tu konieczność odpowiednio przeprowadzonego poradnictwa genetycznego i zwrócenie szczególnej uwagi na problemy dzieci wychowujących się w rodzinach dotkniętych tą chorobą. Pozostaje nie poruszony jednak problem intencji rodziców, szczególnie że w przypadku par posiadających już dzieci o ryzyku zachorowania, czasami decyzja o posiadaniu kolejnego, zdrowego potomka wynika z chęci zapewnienia im tzw. *rodzeństwa ratunkowego*, w tym wypadku nie jako dawcy komórek do przeszczepu, lecz zapewnienia w przyszłości pomocy i opieki w razie rozwoju choroby.

Jak wykazują wyniki badań prowadzonych z udziałem rodzin dotkniętych chorobą Huntingtona, aż w 85% przypadków możliwość przeprowadzenia testów genetycznych w sposób istotny wpływa na ich funkcjonowanie [22]. Członkowie około połowy z nich doświadczają wyraźnych zmian w sposobie komunikowania się, ale także zmian w relacjach z innymi po wykonaniu testów genetycznych. Dane wskazują również, że decyzja o wykonaniu badań genetycznych, wydawałoby się czysto indywidualna decyzja autonomicznej jednostki, nigdy nie jest w pełni wolna i niezależna od wpływów innych. W zasadzie można powiedzieć, że jest to problem rodzinny i tak powinno się go traktować, zachęcając do włączania się w proces decyzyjny całej rodziny jako grupy wzajemnego wsparcia. Dlatego też system opieki medycznej w przypadkach chorób genetycznie uwarunkowanych powinien dostrzegać jako pacjenta nie tylko osobę chorą, ale i jej krewnych i bliskich, którzy stanowią „wspólnotę genów” i tworząc wspólnotę społeczną stają się „pacjentem rozszerzonym”.

W latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku w miarę dostępu do coraz nowych testów genetycznych i rozwoju projektu poznania ludzkiego genomu istotnym tematem dyskusji o problemach etycznych związanych z tego typu badaniami były kwestie ujawniania ich wyników oraz prawa poszczególnych osób do wiedzy lub niewiedzy odnośnie istotnych dla jego zdrowia danych genetycznych. Kwestie etyczne, które wyłoniły się wtedy to problemy autonomii, podejmowania decyzji oraz prywatności danych pacjentów/badanych czyli *de facto* nie ujawniania wyników przeprowadzonych u nich badań, nawet gdy mają one istotne znaczenie dla krewnych. Jest to problem występującej niejednokrotnie sprzeczności interesów osoby badanej a interesami członków jego rodziny – dobro jednostki, a dobro grupy społecznej. Istotny problem w poradnictwie genetycznym, gdzie genetyk kliniczny nieraz staje wobec kwestii, jak przy zachowaniu zasady tajemnicy lekarskiej postępować z danymi, które mogą mieć istotne znaczenie dla kształtowania postaw życiowych członków rodziny pacjenta w sytuacji, gdy nie wyraża on woli ich udostępnienia. Próba przekazania tych informacji członkom rodziny może być traktowana zarówno jako naruszenia prawa do autonomii i prywatności pacjenta, jak i jego bliskich, poprzez naruszenie ich prawa do niewiedzy o wynikach badań, w których nie uczestniczyli. Jedyne co może uczynić

genetyk kliniczny, a co w chwili obecnej należy do jego obowiązków, to uświadomić pacjentowi ten problem, nakłaniać do kontaktu z rodziną i informowania bliskich, pomóc w sformułowaniu np. listu informacyjnego dla rodziny. Problem ten może być postrzegany jako konflikt celów poradnictwa genetycznego (pomoc rodzinie obciążonej chorobą genetyczną) a jego możliwościami, ograniczanymi przez zasadę zachowania autonomii i prywatności konkretnego pacjenta. Jedną z prób rozwiązania tego problemu jest odrzucenie postrzegania autonomii pacjenta jako pasywnej akceptacji jego wyborów. Wiąże się z koncepcją tzw. aktywnego poradnictwa zakładającego częściowe odrzucenie zasady niedyrektywności porady w kwestii przekazywania istotnych danych genetycznych rodzinie probanta [8].

Przepisy, normy czy procedury tworzone odnośnie diagnostyki chorób genetycznie uwarunkowanych i na potrzeby poradnictwa genetycznego nie są w stanie określić zasad postępowania w każdej sytuacji. Wynika to między innymi z faktu, że bardzo szybki rozwój nauk biologicznych i medycznych, szczególnie w odniesieniu do badań molekularnych stawia coraz to nowe wyzwania, ale też tworzy nowe problemy. Rozpoczynając badania trudno czasami przewidzieć ich skutki, a tym bardziej stworzyć normy regulujące ich wykorzystanie. Dlatego też dopiero pojawianie się konkretnych sytuacji stwarza konieczność podejmowania dyskusji na tematy problemów etycznych, jakie generują i podejmowania rozwiązań formalno-prawnych.

Czy system „wspólnoty genów” można dopasować do systemu norm prawnych tak silnie w obecnych społeczeństwach nakierowanego na prawa jednostki i wyeliminować w ten sposób konflikty rodzinne związane z ujawnianiem danych genetycznych? Na razie zapewne jest to pytanie bez odpowiedzi, ale „pomimo że w odniesieniu do genomiki toczy się wiele dyskusji bioetycznych, zapewne najbardziej interesująca ich faza jest dopiero przed nami...” – według Ruth Chadwick [23].

Ważne jest też, aby w przyszłości, tworząc normy bioetyczne i prawne, nie opierać się tylko na rozważaniach teoretycznych. Przy tworzeniu zasad etycznego rozumowania i postępowania konieczne jest, aby w odniesieniu do nauk biomedycznych, formułowane były w kontekście poszczególnych przypadków i konkretnych jednostek chorobowych. Jeżeli chodzi o choroby genetycznie uwarunkowane ogromną rolę ma tu do odegrania etyka narracyjna. Testy genetyczne i proces poradnictwa genetycznego prowadzone są wprawdzie w odniesieniu do konkretnego pacjenta, ale nigdy nie są oderwane od kontekstu rodzinnego. Analiza historii chorych i ich bliskich pozwala na lepsze zrozumienie problemów i doświadczeń, ale i postaw związanych z przeżywaniem choroby genetycznej przez poszczególne rodziny. Każda choroba genetyczna ma swoją specyfikę zarówno co do przebiegu, jak i konsekwencji dla relacji rodzinnych. Analiza poszczególnych historii, w tym wyborów etycznych będących ich składową wpływać będzie codzienną praktykę w obszarze genetyki klinicznej [24].

*Aby zrozumieć i zaakceptować wybory moralne pacjenta, lekarz musi zdać sobie sprawę, że historia każdej choroby ma wiele potencjalnych interpretacji, ale pacjent jest głównym autorem swego tekstu [25].*

## PIŚMIENNICTWO:

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Available at <http://omim.org/> [dostęp 19.03.2015].
2. GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1993-2011. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed [dostęp 20.03.2015].
3. Mazurczak T. Poradnictwo genetyczne i profilaktyka w chorobach dziedzicznych. W: Bal J, redaktor. Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej, Warszawa: PWN; 2011. s. 230-247.
4. Gilbar R. The status of the family in law and bioethics, The genetic context. Aldershot: Ashgate Publishing Ltd.; 2005.
5. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science. 1977; 19:129-136.
6. Kapelańska-Pręgowska J. Prawne i bioetyczne aspekty testów genetycznych. Warszawa: Wolters Kluwer; 2011.
7. Holtzman NA, Watson MS, editors. Final report of the task force on genetic testing. 1997. Available at <http://www.genome.gov/10001733>.
8. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes. Strasbourg 2008. Available at <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/203.htm>.

9. Bal J, Siedlecki JA. Prognozowanie i leczenie chorób genetycznie uwarunkowanych. W: Bal J, redaktor. *Biologia molekularna w medycynie. Elementy genetyki klinicznej*, Warszawa: PWN; 2011. s. 296-311.
10. International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet*. 1994; 31:555-59.
11. MacLeod R, Tibben A, Frontali M, Ever-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descales A, Roo RA and Editorial Committee and Working Group 'Genetic testing and counselling' of the European Huntington Disease Network. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington disease. *Clin Genet*. 2012; 83:221-231.
12. Jess K. Huntington's disease denial, a personal story in progress. Blog available at <http://digitaljournal.com/blog/3460#ixzz1owYr9AJp>.
13. Kremer B. Clinical neurology of Huntington's disease. Diversity in unity, unity in diversity. In: Bates G, Harper P, Jones L, editors. *Huntington's disease*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2002. p. 28-61.
14. Ridley M. *Genom. Autobiografia gatunku w 23 rozdziałach*. Poznań: Dom Wydawniczy Rebis; 2001.
15. Potter NT, Spector EB, Prior TW. Technical standards and guidelines for Huntington disease testing. *Genet Med*. 2004; 6:61-65.
16. Margolis RL, Ross CA. Diagnosis of Huntington disease. *Clin Chem*. 2003; 49: 1726-32.
17. Meiser B, Dunn S. Psychological effect of genetic testing for Huntington's disease. *West J Med*. 2001; 174:336-340.
18. Dufresne S, Roy M, Gelvez M, Rosenblatt DS. Experience over fifteen years with a protocol for predictive testing for Huntington disease. *Mol Genet Metab*. 2011; 102:494-504.
19. Norrgard K. Ethic of genetic testing: medical insurance and genetic discrimination. *Nature Education*. 2008; 1:90.
20. Van Riper M. Genetic testing and the family. *J Midwifery Womens Health*. 2005; 50:227-33.
21. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R, Fryns JP. Partner of mutation-carriers for Huntington's disease: forgotten persons? *Eur J Hum Genet*. 2005; 13:1077-1085.
22. Sobel SK, Cowan DB. Impact of genetic testing for Huntington disease on the family system. *Am J Med Genet*. 2000; 90:49-59.
23. Chadwick R. Personal genomes: no bad news? *Bioethics*. 2011; 25:62-65.
24. Trees AR, Koenig Kellas J, Roche MI. Family narratives. In: Gaff CL, Bylund CL, editors. *Family communication about genetics. Theory and practice*. New York: Oxford University Press; 2010. p. 68-86.
25. Jones AH. Narrative in medical ethics. *BMJ*. 1999; 318:253-56.

**Adres korespondencyjny:**  
**Dorota Hoffman-Zacharska**  
tel. 22 3277 313, fax. 22 3277 200  
dhoffman@wp.pl