

Wywiad z prof. Aliną T. Midro, kierownikiem
Zakładu Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
UWAŻAM RZE
4-10 MARCA 2013
(ROZMAWIA TOMASZ KRZYŻAK)

Trzeba mówić o in vitro

Po mojej rozmowie z ks. Franciszkiem Longchamps de Berier pod jego adresem padło sporo ostrych słów.

Niesłusznie. Ksiądz profesor dotknął bardzo złożonej i trudnej problematyki zmian genetycznych i zadał sobie trud poznania oraz przedstawienia objawów klinicznych bardzo rzadkich czterech zespołów genetycznych, które u dzieci poczętych z pomocą in vitro obserwowano z większą częstotliwością. Mamy na to dowody naukowe, bo np. zespół Beckwitha – Wiedemana, który w populacji dzieci poczętych naturalnie występuje z częstotliwością 1:13700, u dzieci po in vitro występuje z częstotliwością 6:15162 (czyli 1:2527). Tak obliczyli Francuzi.

Mamy dowody? Rzecznik praw dziecka stwierdził kilka dni temu, że nie ma żadnych wiarygodnych badań, które potwierdzają tezy o zagrożeniach genetycznych u dzieci poczętych w ten sposób.

Można też przewrotnie zapytać, jakie były robione badania, które by to wykluczyły. Nie słyszałam, aby w Polsce ktoś podjął się oceny zaburzeń genetycznych u dzieci po in vitro. Na świecie takie badania kontrolne są przeprowadzane i rodzice są uprzedzeni o ryzyku powstawania tych zaburzeń. Robiono takie badania na przykład w Szwecji, we Francji, Holandii, Belgii, Australii, USA, w Niemczech i wielu innych. Te badania nie są u nas jeszcze upowszechnione. Udało mi się niektóre dane prezentować w środowisku naukowym i opinii publicznej z uwagi na moje zainteresowania naukowe sprawami epigenetycznej regulacji funkcji genów w rzadkich schorzeniach, które sama diagnozowałam w poradni genetycznej.

Przecież wady genetyczne występują również u dzieci poczętych w sposób naturalny.

Tak. Ale u dzieci poczętych in vitro niektóre zespoły wad występują kilka razy częściej albo pojawiają się schorzenia, których nigdy nie obserwowano w danej rodzinie. Okazuje się, że dojrzewanie komórek jajowych poza organizmem matki, a następnie rozwój wczesnego zarodka in vitro dokonuje się w innych warunkach i czynniki środowiskowe, takie jak światło, skład płynów odżywczych i inne, mogą wywołać zmiany w przebiegu procesów molekularnych.

Jakie to zmiany?

Między innymi dotyczy to szczególnego zjawiska wyłączenia niektórych genów na jednym z alleli pary rodzicielskiej, zwanych genami imprintingowymi, od słowa angielskiego „imprinting”- piętnowanie, naznaczanie. Są to takie geny, których ekspresja jest wyciszana za pomocą mechanizmu metylacji fragmentów DNA.

Jest to tzw. znakowanie epigenetyczne, a jego zaburzenia nazywane są epimutacjami. Wyciszanie, czyli „napiętnowanie” poprzez metylację najczęściej promotora, danego genu następuje w czasie zapłodnienia i we wczesnych stadiach rozwojowych. Z tego względu naruszenie prawidłowych warunków zapłodnienia może prowadzić do zaburzeń mechanizmu piętnowania genomowego, bądź jego utrzymania w kolejnych fazach rozwoju, a to z kolei może prowadzić do wywołania schorzeń epigenetycznych u dziecka poczętego w wyniku procedur zapłodnienia pozaustrojowego in vitro.

Strasznie to skomplikowane.

Rzeczywiście. Niestety, bez zrozumienia żadna dyskusja nie będzie miała sensu. Pokazało to dobitnie zamieszanie po wywiadzie księdza Longchamps de Berier.

Odniosłem wrażenie, że znaczna część osób, które się wypowiadały na ten temat, wcale wywiadu nie przeczytała.

Być może. Wygłaszaniu niesprawiedliwych osądów w odniesieniu tylko do jednego zdania mogłoby o tym świadczyć. Dziwię się Adamowi Michnikowi, który jest laureatem Nagrody św. Kamila, którą odebrał na moich oczach przed kilku laty, że pozwala na publikacje nierzetelnych komentarzy z pejoratywnym wydźwiękiem.

Wróćmy do genetyki. W którym momencie zapłodnienia pozaustrojowego może dojść do zaburzeń genetycznych?

Przy in vitro komórki rozrodcze łączą się ze sobą w naczyniach hodowlanych poza organizmem matki. Jak wspomniałam, komórki narażone są na działanie światła i płynów odżywczych, a także na zmiany w procesach zachodzących w pęcherzyku jajowym wystymulowanym sztucznie do dojrzewania.

Jak to sztucznie wystymulowanym?

Przez podanie środków hormonalnych zdrowej kobiecie w celu otrzymania większej liczby komórek jajowych, niż wytwarza podczas naturalnego cyklu. W takich warunkach dochodzi do zaburzeń znakowania genów poprzez biochemiczne reakcje metylacji nukleotydów.

Nie rozumiem.

Uproszczę to. Pierwszy w Polsce zabieg in vitro był możliwy dzięki wodzie dejonizowanej przywiezionej z Anglii, bo nasza białostocka – nawet destylowana – się nie nadawała. To jest najlepszy przykład zagrożeń dla poczętego w szkle dziecka.

Możemy wyróżnić jakieś formy kliniczne spowodowane efektem tego nieprawidłowego piętnowania, o którym pani mówi?

Oczywiście. Wspominał już o kilku z nich ksiądz Longchamps de Berier. Mechanizmy prowadzące do tych zmian klinicznych mogą być różnorodne i bardzo złożone. Ich powstawanie w wyniku zmian środowiskowych skutkujących wystąpieniem epimutacji to tylko jedna przyczyna z wielu możliwych. Na modelach zwierzęcych już dawno udowodniono związek tych zaburzeń z procedurą in vitro.

A u ludzi?

Przez trudną i nie zawsze dostępną ocenę dzieci urodzonych po zapłodnieniu in vitro. Ale też poprzez badania materiału z poronień po in vitro. Są też inne możliwe mechanizmy działania niż zaburzenia piętnowania genomowego. Już w 1999 r. zapoznałam się w Brukseli z pracą naukowców badających częstość zmian chromosomowych u dzieci urodzonych w wyniku procedury in vitro. Okazało się, że częściej dochodzi do nie rozdzielania się chromosomów w czasie podziału komórkowego, niż by to wynikało z wieku matki. Jeden z chromosomów może się gdzieś zatrzymać lub przejść nieprawidłowo razem z innym w parze homologicznej. I wtedy mamy częściej występujący zespół cech opisany przez doktora Downa czy Turnera itd. Ja osobiście badałam już w poradni genetycznej dzieci z zespołem Downa, które przyszły na świat właśnie po in vitro. Przypadek?

Podczas tej medialnej burzy największe oburzenie wywołały słowa księdza dotyczące dodatkowej bruzdy na twarzy oraz stwierdzenie, że są w Polsce lekarze, którzy na pierwszy rzut oka rozpoznają dziecko poczęte in vitro.

Osobiście ataki na księdza odebrałam jako potrzebę obrony wielkich interesów klinik in vitro. Może się mylę, jeśli profesorowie, którzy się wypowiadają, nie mają tam zatrudnienia. W nauce nazywa się to konfliktem interesów, jeśli publikuje się wyniki badań związanych z korzyściami materialnymi. Co ciekawe, wypowiadały się osoby, które albo nie znają, albo jeszcze nie doceniają wiedzy z zakresu współczesnej dysmorfologii niezbędnej w rozpoznawaniu zespołów cech wskazujących na obecność zmian genetycznych. Być może nie znają jeszcze znaczenia pojęcia tzw. facial gestalt używanego w dysmorfologii, ważnego działu genetyki klinicznej. Odniosę się do stwierdzenia o lekarzach. Przecież ksiądz nie powiedział, że rozpoznania dokona każdy lekarz. Powiedział, że są „są tacy lekarze”- a to znaczna różnica. W niektórych zespołach wad genetycznych, o których już wspomniałam, pojawiają się zmiany morfologiczne na twarzy. Na postawie współwystępowania grupy określonych cech jesteśmy w stanie rozpoznać konkretny zespół wad genetycznych i próbować potwierdzić to odpowiednio dobranym testem genetycznym czy cytogenetycznym. Dobrze, jeśli dany gen, którego mutacje prowadzi do takich zmian, jest już poznany.

I takiego rozpoznania może dokonać każdy lekarz?

Nie. To wymaga ogromnej wiedzy. Zespoły genetyczne klinicznie możemy rozpoznawać właśnie dzięki dysmorfologii, czyli nauce o cechach morfologicznych fenotypu. To są takie cechy, których zestaw może nam pomóc postawić diagnozę kliniczną. Ale musimy ją zweryfikować jeszcze testem genetycznym. Ilustracją tego, o czym mówię, niech będą dzieci z zespołem Downa. Zespół ten najczęściej występuje wśród około 20 tys. znanych zespołów genetycznych. Skośnie ustawione szpary powiekowe, zmarszczka nakałtna, nisko osadzone uszy - to tylko kilka niektórych cech z szerokiego spektrum objawów zespołu Downa. Dziesięć cech zaobserwowanych u dziecka wystarcza do tego, by postawić rozpoznanie kliniczne, wymagające oczywiście weryfikacji testem cytogenetycznym. I wtedy dowiemy się, że te dzieci są do siebie podobne jak rodzeństwo, dlatego że mają dodatkowy materiał z chromosomu 21. Reasumując: można rozpoznać dany zespół, jeśli się go zna. I genetycy, którzy wiedzą, że obecność niektórych zespołów

cech wskazujących na obecność schorzenia natury genetycznej jest większa u dzieci poczętych metodą *in vitro*, z dużą dozą prawdopodobieństwa mogą to stwierdzić na podstawie rysów twarzy.

Czyli z czystym sumieniem możemy obalić mit o stygmatyzacji dzieci z *in vitro*?

Tak. Jestem przekonana, że lekarze pierwszego kontaktu czy ginekolodzy, a tym bardziej ludzie na ulicy nie rozpoznają większości cech wskazujących na obecność schorzeń genetycznych bez odpowiedniej wiedzy. Na przykład Jacqueline Kennedy miała specyficzną cechę dysmorficzną, która dodawała jej urody. Genetycy wiedzą, że to hiperteloryzm, czyli jedna z cech należąca do genetycznego spektrum różnych zespołów genetycznych. Czy z tego powodu była dyskryminowana? Jak widać, jest to trudna dyscyplina i wymaga dużej praktyki oraz doświadczenia, bo nie ma jednej, tylko wiele, których znajomość współwystępowania jest wskazówką do dalszych badań.

Skąd zatem tyle krzyku?

Może z niewiedzy? Nieuprzedzeni o zagrożeniach związanych z *in vitro* rodzice są przekonani, że ich kochane przecież dziecko jest zdrowe, i będą walczyć o jego dobry wizerunek. Stąd być może te agresywne postawy. Dlatego uważam, że trzeba o tym rozmawiać. I uważam, że dobrze się stało, że zainteresowanie księdza tą problematyką rozpętało taką dyskusję, wskazując, jak jesteśmy nietolerancyjni. Jestem dla niego pełna podziwu za chęć zgłębienia tajemnic trudnej dziedziny w imię prawdy i pobudzenia do refleksji nad naszym działaniem.

Pani profesor, ale pojawiają się zarzuty, że badania dotyczące wad genetycznych u dzieci zrodzonych z *in vitro* są mało wiarygodne.

Bo sprawa poczęcia danego dziecka z *in vitro* jest w wielu przypadkach ukrywana. Rodzice nie życzą sobie badań, nie zgłaszają się na nie. Nie wiem, ile dzieci po *in vitro* miało badania genetyczne, skoro lekarze pierwszego kontaktu nie rozpoznają schorzeń genetycznych. Boją się też genetyki rodzice dzieci poczętych naturalnie. Wpływa to na wiarygodność badań epidemiologicznych ilościowych. Słabym punktem jest brak kontroli. Nie wiadomo w wielu przypadkach, co się dzieje z dzieckiem po urodzeniu. Nie można go monitorować. Nie wszystkie schorzenia genetyczne ujawniają się tuż po urodzeniu. Niektóre zaburzenia pojawiają się dopiero z wiekiem i jak wskazują najnowsze holenderskie badania z 2012 r. , dzieci po *in vitro* wykazują większą wrażliwość na zaburzenia związane z dojrzewaniem czy większą podatność na schorzenia kardiologiczne i cukrzycę. Nie wiem też, czy endokrynolodzy oraz interniści znają ten problem. W tym kierunku należało by opracować programy profilaktyczne.

Czyli cały czas eksperymentujemy?

Tak. Uczestniczymy w wielkim eksperymencie na człowieku. Czytałam opracowania, z których wynika, że w Stanach Zjednoczonych sama metoda nie została dobrze zbadana pod względem wszystkich możliwych działań ubocznych. I jako społeczeństwo musimy zdawać sobie sprawę z zagrożeń.

Ale nie potrafimy, bo chcemy mieć dzieci. Dlatego mimo zagrożeń decydujemy się na in vitro.

Moim zdaniem istnieje niebezpieczeństwo pójścia na łatwiznę przez pokusę rezygnacji z badań poszukujących wszystkich możliwych przyczyn niepłodności i rozpoczęcia lub odstąpienia od ich leczenia. Bardzo często się okazuje, że po wielu nieudanych próbach zapłodnienia in vitro kobieta zachodzi w ciążę w wyniku zastosowania naprotechnologii. Często spotykam się też z parami, które przychodzą do mnie na badania genetyczne dopiero z wynikiem diagnostyki prenatalnej zrobionej po ponownej próbie in vitro. I wynik wskazuje na nosicielstwo zmian chromosomowych, będących przyczyną niepłodności. Nie wiem, jaka jest skala tego problemu, bo to są tylko moje osobiste przykładowe doświadczenia budzące zrozumiąły niepokój.

W sprawie zapłodnienia pozaustrojowego nie mamy w Polsce żadnych uregulowań. Praktycznie wolna amerykanka.

Nie słyszałam, aby były zalecenia kontrolowania dzieci pod względem możliwych zaburzeń genetycznych. Leży mi jednak na sercu sprawa miejsca genetyki klinicznej w naszym kraju. Do tej pory nie zostały w Polsce ratyfikowane rekomendacje Rady Europy z 2010 r. na temat zasad wprowadzania genetyki do ochrony zdrowia i szkolenia profesjonalistów. Byłam członkiem międzynarodowej komisji ekspertów w Strasburgu, która je opracowywała. Okazuje się, że w Polsce łatwiej jest zrobić dyskusję na temat finansowania in vitro z budżetu państwa, niż wprowadzić rozwiązania systemowe. Proszę sobie wyobrazić, że 20 lat walczyliśmy o to, by genetyka kliniczna była wprowadzona jako specjalizacja dla lekarzy. Stało się to ostatecznie dopiero w 2003 r. W 2006r. wprowadzono laboratoryjną genetykę medyczną jako specjalizację dla diagnostów laboratoryjnych. I co dalej?

Konieczna jest taka specjalizacja?

Oczywiście. W swojej praktyce miałam taką historię, że po Czarnobylu rozpoznałam u dziecka zespół TAR, w skład którego wchodzi wady redukcyjne kończyn i zaburzenia hematologiczne. Czy powstał w związku z wybuchem? Nie mogłam tego sprawdzić poprzez test genetyczny. Aż 26 lat czekałam na odkrycie genu, którego uszkodzenie prowadzi do tego zespołu. Jedną z dodatkowych wad w obrębie twarzy i niektóre cechy dysmorficzne tego zespołu nie były jeszcze opisywane wcześniej. Za zgodą rodziców dziecka opisałam to spostrzeżenie w anglojęzycznym czasopiśmie. Otworzyło to drogę innym do badań. W ten sposób dopiero do nas wróciło. Tu mamy przykład kłopotów i trudności w genetyce. Mamy kilkanaście tysięcy różnych schorzeń genetycznych, co można sprawdzić w amerykańskiej bazie danych OMIM, ale nie wszystkie potrafimy jeszcze zdiagnozować czy weryfikować odpowiednio dobranym testem genetycznym. Brakuje nam lekarzy z tak trudną specjalizacją. A społeczeństwu wiedzy o problemach osób z zaburzeniami genetycznymi. Stąd wypowiedzi dotyczące możliwości wystąpienia zaburzeń genetycznych po in vitro mogą być odbierane niewłaściwie, z dużą dawką niepotrzebnych emocji.