

ПРЕНАТАЛНА И ПРЕИМПЛАНТАЦИОННА ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОСТИКА В ОНКОЛОГИЯТА

Р. Кръстев¹ и В. Митев²

¹Медицински колеж, МУ – София

²Медицински факултет, МУ – София

PRENATAL AND PREIMPLANTATIONAL GENETIC DIAGNOSIS IN ONCOLOGY

R. Krastev¹ and V. Mitev²

¹Medical College, Medical University – Sofia

²Medical Faculty, Medical University – Sofia

Резюме:	Пренатална диагностика и преимплантационна генетична диагностика за откриване на гени, предразполагащи към заболявания в детска и юношеска възраст, се използват в Европа от 15 години. През последните години в някои европейски страни се правят и изследвания на ембриони за заболявания, появяващи се в късна възраст, и по-специално изследвания за рак на гърдата или яйчниците (гените BRCA1 и BRCA2). Етично ли е да се прекъсва бременност, или да се селектират ембриони за заболявания, които могат да се развият евентуално след 50-60-годишна възраст? Коя от двете диагностики е за предпочитане при фамилна обремененост на двойката? Статията обръща внимание и на нерегулираното използване на преимплантационна генетична диагностика в частните репродуктивни центрове в България.
Ключови думи:	репродукция, етика, пренатална диагностика, преимплантационна генетична диагностика, ракови заболявания
Адрес за кореспонденция:	<i>Р. Кръстев, Медицински колеж, МУ – София</i>
Summary:	The usage of prenatal diagnosis and preimplantational genetic diagnosis for the discovery of genes predisposing towards diseases in childhood and in teenage years is embraced in Europe for 15 years. Investigations of embryos for diseases with late onset and especially for breast and ovary cancer (BRCA1 and BRCA2 genes) are also accomplished in some European countries in the last years. Is it ethically justified to interrupt pregnancy or to select embryos for diseases which eventually could develop after 50-60 years of age? Which one of the two diagnostic tests should be preferred in case of familial burden of the couple? The unregulated application of preimplantational genetic diagnosis in the private reproductive centers in Bulgaria is also discussed.
Key words:	reproduction, ethics, prenatal diagnosis, preimplantational genetic diagnosis, cancer diseases
Address for correspondence:	<i>R. Krustev, Medical College, Medical University – Sofia</i>

Дешифрирането на човешкия геном ускори процеса на търсене на ефективни етични решения на актуални проблеми в медицината. Познанията по генетика позволиха да се разгадаят наследствените болести. Откриването на пренаталните тестове даде възможност да се разбере дали ембрионът е носител на генетична аномалия. В повечето страни обаче няма списък с конкретни болести, при които да се използват пренаталната диагностика (ПНД) или преимплантационната генетична диагностика (ПГД). Претенцията за извършване на ПНД се прави обикновено от лекуващия акушер-гинеколог, а за ПГД – от централизиран етични комисии или специални централни институции като Агенцията за човешка фертилизация и ембриология

(Human Fertilisation and Embryology Authority – HFEA) – във Великобритания.

Наследствените форми на рак, чието предаване е моногенетично и доминиращо и чието сериозност и нелечимост са доказани, са предмет на ПНД и ПГД от няколко години. В повечето страни всеки случай се разглежда индивидуално и обикновено се преценяват няколко фактора:

- семейна обремененост
- риск да се появи туморът
- възраст на индивида при появата на тумора
- терапевтични възможности и прогноза за преживяемост
- локализация на тумора
- възможност за ранна диагностика
- качество на живот след лечението.

При болестите, при които рискът от поява е много голям в ранна детска или в юношеска възраст и терапията е ограничена и инвалидизираща, от 15 години в Европа се прилага ПНД. Също така се появяват и заявки от родители за извършване на ПГД при двойки с фамилна обремененост от наследствен рак [3]. Най-често, според доклада на френската професорка Dominique Stoppa-Lyonnet, изготвен по поръчка на Националната агенция по биомедицина, във Франция това са само ракови болести, чието проявление е в ранна детска или юношеска възраст. Според същия доклад във Великобритания от 2006 г. HFEA позволява да се търсят чрез преимплантационна диагностика болести, появяващи се в зряла възраст, най-вече рак на гърдата и рак на яйчниците [19].

От етична гледна точка ПНД и абортът по медицински причини, както и ПГД са по-приемливи, когато става въпрос за онкологични заболявания, които се появяват в детска възраст и са трудно лечими или нелечими. В тези случаи е важно с каква сигурност тези заболявания могат да бъдат предсказани. Когато рискът да се развие болестта е по-нисък, даже заболяването да е много сериозно, може да не се прибегва до изследване и аборт. Това важи особено за ракови заболявания, които се появяват много късно. Много хора считат, че не е морално да се убие ембрионът или плодът само защото е носител на предразполагащ заболяването ген, ако няма 100% сигурност, че ще развие болестта или пък ако тази болест ще се появи към 50-60-годишна възраст [9]. В същото време има специалисти [13], които смятат, че ПГД, а даже и пренаталната диагностика е оправдана [17] при заболявания с вероятност повече от 50%, както и за заболяванията в зряла възраст.

През януари 2009 г. във вестник „The Guardian“ се появява статия за раждане на бебе чрез *in vitro* от ембрион, тестиран за гена BRCA1, причиняващ рак на гърдата. Става въпрос за семейство с фамилна обремененост от тази болест, което чрез използване на ПГД е пожелало да бъде трансфериран ембрион, който не притежава този ген. Въпросът е дали това бебе е дизайнерско, или не? Според английските специалисти бебето не е дизайнерско, защото родителите не са избирали нито цвета на косите или очите, нито неговите математически способности. Хората са благоразположени за използването на ПГД (но не и за пренаталната диагностика) [22] в семейства с дълга поредица от поколения жени, страдащи от рак на гърдата или на яйчниците, предизвикани съответно от гените BRCA1 и BRCA2. Жените, носещи тези гени, са изложени на риск от рак до 7 пъти повече, отколкото останалите жени. Момичето, родено в Лондон, има намален риск от рак на гърдата, защото не носи гена BRCA1, но може все

пак да развие болестта, защото има неидентифицирани гени, които я предизвикват, както и поради факта, че влияят рисков фактори от обкръжаващата среда и от начина на живот. Поради тази причина приложението на пренаталната диагностика и абортът по медицински причини в такива случаи почти не се случва и не среща привърженици.

Във Франция през 2005-2006 г. са реализирани 120 пренатални диагностики за откриване на гени, предразполагащи развитие на ракови заболявания. Всички диагностики са направени само за заболявания, появяващи се в ранна детска или тинейджърска възраст. В тези случаи рискът да се развие болестта е много голям, а лечението е ограничено и много инвалидизиращо. 25% от тези изследвания са завършили с аборт [19]. Първата молба за извършване на ПГД с оглед предаване на наследствен рак във Франция е от 2000 г. До 2007 г. са родени 6 деца *in vitro* след използване на ПГД за селектиране на ембрион без гена, предразполагащ към ранен детски рак. През 2007 г. семейна двойка с фамилна обремененост за рак на гърдата подава молба за ПГД. Централизираната етична комисия към Националната агенция по биомедицина разглежда молбата и я отхвърля с мотив, че болестта не е „достатъчно сериозна“. Дълго време след това във Франция съществуват спорове дали решението на етичната комисия в този случай е правилно [6].

Във Великобритания случаите на аборт след ПНД, търсеща гени, предразполагащи към ракови заболявания, са около 12 на година. За да се извърши такава ПНД, е достатъчно мнението на двама гинеколози. Разрешението да се извърши ПГД е централизирано и се взема от Агенцията за човешка фертилизация и ембриология – HFEA. Най-важно е да се оцени сериозността на заболяването от семейната двойка. Решението да се прибегне до ПНД трябва да се вземе със съделена отговорност от родителите и специалистите. При вземането на решение семейните двойки са подкрепени от психолози и специалисти, които са длъжни да ги информират за алтернативите на ПНД и за отражението на болестта върху детето и семейството. През май 2006 г. HFEA възприема принципа да разрешава ПГД за болести, появяващи се в зряла възраст, и по-специално за предразположеност към рак на гърдата и яйчниците (BRCA1/2) и рак на дебелото черво. През септември 2007 г. HFEA дава първото си разрешение за ПГД на семейство с фамилна обремененост от рак на гърдата [7].

В останалите европейски страни има случаи на ПНД и прекъсване на бременността във връзка с наследствени форми на рак, развиващи се в детска възраст [4].

По отношение на ПГД в страните, в които е разрешена, ембрионите се изследват за гени, предразполагащи към ранни форми на рак само при двойки със сериозна фамилна обремененост [16]. При по-късно развиващи се форми на рак (BRCA1/2) и синдром на Lynch ПГД доскоро бе забранена в Холандия. През 2013 г. излезе публикация, която показва, че тези изследвания са вече разрешени [5]. В статия на Spits [18] се споменава за разрешение за преимплантационна генетична диагностика за търсене на BRCA1 при два случая на *in vitro* оплождане в Белгия.

В САЩ приложението на ПГД и ПНД в онкогенетиката е известно отдавна и широко се прилага за формите на рак в детска и тинейджърска възраст. По отношение на късноразвиващите се форми на рак са реализирани ПГД в частни генетични центрове. За тези ПГД няма федерален закон. Единствената „регулация“ е финансовата възможност на семействата [12].

Фертилните семейства с фамилна обремененост, които искат да родят здраво бебе без генетично предавани болести, трябва да избера дали жената да забременее по традиционния начин и да използва ПНД, или да се достигне до ембрион чрез *in vitro* оплождане, като преди имплантирането да се използва ПГД.

Предимството на ПНД е, че в този случай се запазва интимността на двойката, която решава да има дете. Освен това шансовете бременността да бъде износена докрай са много по-големи, отколкото при *in vitro* оплождането. В този случай обаче двойката се ангажира, без да държи сметка, че бъдещето на тази бременност зависи от резултата на пренаталната диагностика. В случай че резултатът от пренаталната диагностика препоръчва прекъсване на бременността, психическият шок е много голям. Двойката вече е свикнала с мисълта за бъдещото дете. Някои социолози наричат такава бременност „експериментална“ [15]. Двойката се е надявала, че детето няма да носи предразполагащите заболяването гени. От друга страна, при пренаталната диагностика винаги съществува опасност да се предизвика спонтанен аборт и двойката трябва да бъде предупредена за този риск преди забременяването. В противовес на всичко това ПГД има редица предимства – тя дава възможност за бременност, където ембрионът не е носител на предразполагащи към заболяването гени и по този начин се избягва психическият шок от прекъсване на бременността. Тези предимства обаче са съпроводени от трудностите и рисковете при *in vitro* оплождането и самата ПГД. Трудностите, свързани с ПГД, са няколко. На първо място, макар и редки, може да има грешка в диагностиката и да се трансферира ембрион, носител

на мутирания ген. Някои лекари препоръчват да се направи и контролна ПНД, но двойките рядко прибегват до това. Друга трудност е, когато всички ембриони са носители на мутирания ген и не може да се направи трансфер. Двойките трябва да бъдат информирани за тези рискове преди започването на процедурата.

От друга страна, няма достатъчно изследвания как ПГД се отразява върху поколението. В момента в Европа има проект за наблюдение на развитието на деца родени след ПГД [19]. Други трудности има и при самата процедура *in vitro*, която изисква най-малко 3-4 седмици. През това време е нарушен сексуалният живот на двойката. Сексуалните контакти трябва да бъдат с контрацептивни средства, за да се изключи естествена бременност с неизследван ембрион. Процедурата се усложнява и с хормоналното третиране на жената и методите за отделяне на яйцеклетките, които са противопоказани при жени с рак на гърдата или на яйчиците. Съществува проблем и с бъдещето на т. нар. „излишни ембриони“. Изборът на едната или другата диагностика не се прави само въз основа на предимствата и недостатъците. Голямо значение има и етичният поглед върху ПГД и ПНД [10]. Основните разлики са, че ПНД е диагностика, която се прави *in utero*, докато ПГД се прави *in vitro*. Различията в отношението към двете диагностики зависят от това какъв статут се дава на ембриона в различните стадии на развитие. За много пациенти и техните лекари моралната стойност на ембриона нараства с неговия растеж. Разрушаването на ембрион с по-малко от 8 клетки и притежаващ мутиращ ген, за който не е сигурно, че ще може да се имплантира и да се развие до раждане, е за предпочитане пред прекъсване на бременност и убийство на плода [6].

Границата обаче между предпазване и селекция е много тънка. ПГД може да бъде използвана за немедицински цели – например селекция на пола при ембрионите [14, 23]. Ние живеем в общество, което изповядва култ към красотата, търси съвършенството във всяка сфера на живота и даже в човешката репродукция. ПГД може да засили тази нормативна тенденция на обществото за „идеалното дете“ [2]. Всяко нежелано отклонение по отношение на обичайното състояние се счита за ненормално [21]. Прогресът и индустриализацията водят до изработването на концепция за норма. Приложена спрямо човешкото същество, нормата се свързва днес не само с отсъствието на болести, а и с наличието на ум, красота, таланти. Тази стандартизация бързо получава универсална стойност. Всички трябва да влязат в стандарта и въз основа на това някои хора са изключени от об-

щото. Осъжда се всичко, което представлява някакво отклонение.

Лекотата, с която чрез ПГД се пристъпва към селекция на ембриони най-напред за сериозни болести, проявяващи се в детска възраст, но сега и за болестите в зряла възраст, се приема като движение по наклонена плоскост до селекцията на „идеалното дете“. В тази перспектива ПНД се счита като препятствие за евгениката, защото не се избира между няколко възможни деца, а става въпрос за едно-единствено дете [1].

Преимплантационната генетична диагностика е забранена в три страни от Европейския съюз – Латвия, Литва и Австрия. В Ирландия и Хърватия преимплантационна диагностика не се практикува, въпреки че не е забранена. В останалите 23 страни тази техника е разрешена, но само в 10 от тях средствата са реимбурсирани от медицинското осигуряване [20].

В Италия и Германия доскоро се забраняваше ПГД, но законите бяха променени. В Италия това стана вследствие решение 151/2009 на Конституционния съд, който постанови, че части от Закон 40/2004 за асистираната репродукция са в противоречие с Конституцията [8].

В Германия през юли 2011 г. германският парламент прие закон за разрешаване на преимплантационната генетична диагностика при много строг контрол [11].

В България преимплантационната диагностика не е регламентирана с нормативен акт. В Европа, в страните, в които е разрешена, ПГД се практикува само при двойки със сериозна фамилна обремененост. У нас в някои частни репродуктивни центрове тя се препоръчва на първо място за жени над 35 г., за двойки с неуспешни опити за *in vitro*, при мъжки стерилитет и други случаи, като се внушава, че чрез ПГД тези проблеми могат да бъдат решени. Докато във Франция ПГД се извършва само в две генетични лаборатории след разрешаване от етични комисии, а във Великобритания това става само с разрешението на HFEA, у нас тя свободно се прилага. Никой не може да гарантира, че ПГД се използва само за двойки, носители на предразполагащи сериозни болести гени. Никой не може да гарантира, че не се подбира полът на ембриона по немедицински причини или цвят на косите и очите и др. С една дума, у нас има всички условия да се правят „дизайнерски бета“ за тези, които могат да си платят.

В България етичен дебат за използване на преимплантационната генетична диагностика при късните форми на рак не може да се проведе, докато не се регламентира с нормативен акт нейното приложение.

Библиография

1. Кръстев, Р. и В. Митев. Право и биоетика при асистираната репродукция в Европейския съюз. С., Изток – Запад, 2014 г.
2. Bachelard-Jobard, C. L'eugénisme, la science et le droit, Paris, PUF, coll. "Partage du savoir", 2001, 345.
3. BBC NEWS: Embryos to be screened for cancer – Published: 2004/11/01/.
4. Domergues, M., S. Aymé, P. Jamaud et V. Seror. Diagnostic prenatal Pratique et Enjeux. Edition INSEREM, Paris, 2003, 234.
5. Drüsedau, M., J. C. Dreesen, I. Derks-Smeets et al. PGD for hereditary breast and ovarian cancer: the route to universal tests for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. – Eur. J. Hum. Gen., 21, 2013, 1361-1368.
6. Fournier, V. Le bazar de bioéthique. Éditions Robert Laffont, S. A., Paris, 2010, 59-72.
7. Hennette-Vauchez, S. Le droit de la bioéthique. ed. La Découverte 2009.
8. Levi Setti, P. E., E. Albani, A. Cesana et al. Italian Constitutional Court modifications of a restrictive assisted reproduction technology law significantly improve pregnancy rate. – Hum. Reprod., 26, 2011, № 2, 376-381.
9. Mattei, J. F. L'enfant oublié ou les folies génétiques. Éditions Albin Michel, Paris, 1994, 39.
10. Nau, J.-Y. Ethique et embryons humains, Le Monde, 16 novembre 2006, 2.
11. Nishal Hyder, Germany allows PGD for life – threatening genetic defects. Spiegel, 11 July 2011.
12. Offit, K., M. Sagi et K. Hurley. Preimplantation genetic diagnosis for cancer syndromes: A new challenge for preventive medicine. – JAMA, 296, 2006, 2727-2730.
13. Robertson, J. A. Extending preimplantation genetic diagnosis: the ethical debate Ethical issues in new uses of preimplantation genetic diagnosis. – Hum. Reprod., 18, 2003, № 3, 465-471.
14. Rodrigue, C. Le diagnostic prénatal ou un bébé „normal“. – SVF – Les ateliers de l'éthique, 2, 2007, № 2, 28-34.
15. Rothman, B. K. The Tentative Pregnancy How Amniocentesis Changes the Experience of Motherhood. Viking Press, 1986.
16. Sermon, K. D., A. Michiels, G. Harton et al. ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004. – Hum. Reprod., 22, 2007, № 2, 323-336.
17. Soini, S., D. Ibarreta, V. Anastasiadou et al. The interface between assisted reproductive technologies and genetics: technical, social, ethical and legal issues. – Eur. J. Hum. Gen., 14, 2006, 588-645.
18. Spits, C., M. De Ryske, N. Van Ranst et al. Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition syndromes. – Prenat. Diagn., 27, 2007, № 5, 447-456.
19. Stoppa-Lyonnet, D. Report on prenatal diagnosis, pregnancy termination and preimplantation genetic diagnosis in inherited cancers in France. – Reproduct. Biomed online, 20, 2010, S4.
20. Surveillance 2013: preface, International Federation of Fertility Societies. Symons, X. Prenatal testing for autism. 2013, Available at www.iffs-reproduction.org/IFFS_Surveillance_2013.
21. Taylor, K. et R. Mykitiuk. Genetics, Normalcy and Disability. – Canad. J. Policy Res., 2, 2001, 65-71.
22. The Guardian. 10 January 2009.
23. The President's Council on Bioethics, Washington, D.C. March 2004 Chapter Three 3.