

Alina T. Midro
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Henryk F. Hoser SAC
Zespół Ekspertów KEP ds. Bioetyki

Problemy bioetyczne ingerencji medycznych zaburzających genetyczne i epigenetyczne uwarunkowania rozwoju człowieka

Bioethical problems of medical intervention
disturbing genetic and epigenetic determinants
of human development

Abstract

Introduction to the practice of modern medical procedures disturbing genetic and epigenetic determinants of human development leading to genetic disorders and/or reduced survival as a result of congenital malformations raises a number of bioethical problems. Due to its genetic and biological basis of its functioning the human being is a human being from the conception. From the point of view of a clinical geneticist, procreation of a new human being is the creation of a new individual genome, that is database on the genetic information obtained from the parents through their reproductive cells and then starting the duplication and imprinting (labelling), and creating opportunities for its reading and modifying in the course of further development (gene expression and its regulation). In the article there are discussed problems arising from health risk, life and dignity of the child and their parents resulting from the use of in vitro fertilization methods.

Keywords: *bioethics, in vitro fertilization, genetic and epigenetic disorders.*

Streszczenie

Wprowadzenie do praktyki medycznej nowoczesnych procedur zaburzających genetyczne i epigenetyczne uwarunkowania rozwoju człowieka, prowadząc do schorzeń rozwojowych i/lub ograniczonej przeżywalności wskutek wad wrodzonych rodzi wiele problemów natury bioetycznej. Ze względu na swoje genetyczne wyposażenie i biologiczne podstawy jego funkcjonowania istota ludzka jest człowiekiem od poczęcia. Z punktu widzenia genetyka klinicznego prokreacja nowej istoty ludzkiej jest utworzeniem nowego indywidualnego genomu, czyli bazy danych w zakresie informacji genetycznej otrzymanej od rodziców poprzez ich komórki rozrodcze, a następnie uruchomieniem jej powielania i znakowania (replikacja i piętnowanie) oraz stworzenie możliwości do jej odczytania i modyfikacji w trakcie dalszego rozwoju (ekspresja genów i jej regulacja). W artykule zostały omówione problemy zagrożeń zdrowia, życia i godności dziecka, i jego rodziców, wynikających z zastosowania metod pozaustrojowego zapłodnienia *in vitro*.

Słowa kluczowe: bioetyka, pozaustrojowe zapłodnienie *in vitro*, zaburzenia genetyczne i epigenetyczne.

Wstęp

Fascynacja nowoczesnymi procedurami medycznymi powstającymi wraz z rozwojem wiedzy i technologii nigdy nie powinna przesłaniać naszej lekarskiej troski o dobro każdego człowieka, zgodnie z przyjmowaną łacińską zasadą: *Primum non nocere*. Zasada ta powinna dotyczyć również człowieka w najwcześniejszej fazie swojego rozwoju. Uszanowanie jego życia w okresie od poczęcia znalazło swój wyraz w dokumentach Unii Europejskiej zabraniających uzyskiwania komórek macierzystych z ludzkiego zarodka czyli embrionu i wykluczających „możliwość udzielenia patentu na sposoby modyfikacji tożsamości ludzkiej linii zarodkowej oraz sposoby klonowania ludzi” (Dyrektywa 98/44/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej 1998). Związane jest to z wprowadzaniem do praktyki medycznej metod sztucznej prokreacji, czyli pozaustrojowego zapłodnienia *in vitro*, jako sposobu uzyskania potomstwa określanego sposobem leczenia niepłodności. Ze względu na złożoność problematyki tego okresu i różnorodność postaw wobec rodzącego się życia człowieka niezbędna jest dyskusja różnych środowisk nad definicją ludzkiego życia, jego początkiem i możliwymi zagrożeniami jego zdrowia i życia, a przez możliwe zmiany jego genomu i epigenomu także zdrowia kolejnych pokoleń. Zapłodnienie *in vitro* odbywa się poza organizmem matki poprzez ingerencję osób trzecich, w sztucznie przygotowanych warunkach w porównaniu do warunków naturalnych, a sposób uzyskiwania

materiału do zapłodnienia może zagrażać też zdrowiu jego rodziców lub dawców. Uprzedmiotowane sposobem poczęcia dziecko w fazie embrionalnej przed implantacją do macicy jest przechowywane w ciekłym azocie i jest narażone na kolejne uszkodzenia, a jeśli nie zostanie wykorzystane do procedury, może być pozbawione życia. Ponadto, możliwa sztuczna prokreacja bez udziału materiału genetycznego rodzicielskiego, matczynego lub ojcowskiego, lub bez materiału genetycznego obydwójga rodziców pozbawia je wtedy genealogii i przynależności biologicznej do naturalnej rodziny. Z tego względu podmiotowość dziecka i jego godność, jak też problem godności jego rodziców poddających się procedurom *in vitro* są szczególnie wyzywaniem bioetycznym.

1. Początek życia człowieka

Z punktu widzenia genetyka klinicznego prokreacja nowej istoty ludzkiej jest utworzeniem bazy do realizacji informacji genetycznej, otrzymanej od rodziców poprzez ich komórki rozrodcze, uruchomieniem jej powielania i znakowania w toku rozwoju (replikacja i piętnowanie) i stworzenie możliwości do jej odczytywania w trakcie dalszego rozwoju (ekspresja genów i jej różnorodna regulacja). Spotkanie matczynej komórki jajowej z wnikającym do niej ojcowskim plemnikiem jest zakończone zapłodnieniem, które wówczas może indukować kaskadę zmian molekularnych w taki sposób, że na bazie przetworzonej informacji genetycznej przodków dochodzi do rozwoju nowej istoty ludzkiej, będącej jednocześnie indywidualną osobą ludzką (Midro 2014, 173–184). Genom zawiera zarówno program rozwoju, wspólny każdej istocie ludzkiej, uruchamiany od momentu poczęcia, jak i elementy programu, które kształtują jednocześnie indywidualne cechy człowieka, modyfikowane dodatkowo też przez warunki środowiskowe jako wyraz dialogu genów ze środowiskiem. Podstawy tego dialogu na poziomie układu nerwowego w zakresie kształtowania pamięci dały doświadczenia Eryka Kandela, laureata nagrody Nobla w 2000 roku (Kandel 1998, 457–469).

Z biologiczno-genetycznego punktu widzenia można dowodzić, że życie człowieka rozpoczyna się w momencie poczęcia, bowiem w wyniku zapłodnienia dochodzi uformowanie jego indywidualnego nowego genomu na bazie genomów rodzicielskich i przeprogramowania poszczególnych jego elementów do odczytywania i ekspresji w trakcie rozwoju w różnych elementach składowych powstającego organizmu. Kolejne fazy rozwoju wynikają z poprzednich. Odziedziczone elementy genomu zawierające informację genetyczną, które kształtują cechy człowieka, nie są odczytywane jednocześnie, ale w ustalonej kolejności w trakcie całego jego rozwoju. Gwarantuje to, że rozwój człowieka przebiega

w sposób ciągły od poczęcia aż do jego śmierci. Indywidualne cechy genomu danego człowieka zdeterminowane przez połączenie wybranego wariantu genomu ojcowskiego i matczynego oraz powstały po połączeniu jego potencjał rozwojowy do rozwoju jako *Homo sapiens* są wyznacznikami początku danej istoty ludzkiej. Realizacja tego potencjału zaczyna się od momentu poczęcia i trwa aż do jego śmierci. Czuwa nad tym epigenom w formie różnego rodzaju regulatorów uaktywnianych w zależności od potrzeb rozwojowych i modyfikowanych środowiskowo. Z tego względu od poczęcia wpisuje się początek ludzkiego bytu danej jednostki. Z tego względu od poczęcia, czyli od początku stadium zarodkowego (embrionalnego) istota ludzka jest człowiekiem ze względu na swoje genetyczne wyposażenie i dynamikę jego przetwarzania i funkcjonowania uruchomionego przez koncepcję (przegląd: Midro 2014, 163–181).

2. Zaburzenia epigenetyczne u poczętych dzieci wywołane hiperstimulacją hormonalną kobiet w celu pozyskiwania komórek jajowych w procedurze *in vitro*

Ważną rolę w formowaniu cech człowieka w trakcie rozwoju pełnią odrębnie zakodowane regulatory epigenetyczne aktywne w zależności od pochodzenia ojcowskiego czy matczynego. Okazuje się, że proces znakowania epigenetycznego genomu ludzkiego dokonuje się już w komórkach rozrodczych odrębnie w czasie spermatogenezy i w komórkach jajowych podczas dojrzewania pęcherzyków jajowych (przegląd: Olszewska, Kurpisz 2010, 642–649). Wprowadzając środki hormonalne do organizmu kobiety nie wymagającego ich podawania ze względu na stan jej zdrowia, ale w celu wywołania dojrzewania dodatkowych pęcherzyków jajowych do pozyskania materiału (komórek jajowych), wykorzystywanego potem do sztucznej prokreacji, zaburza się proces znakowania epigenetycznego. Do najczęściej stosowanych leków wywołujących dodatkowe jajczkowanie należą clomiphene, gonadotropiny (hMG and FSH), GnRH, hCG, progesteron i inne. Ocena bezpieczeństwa stosowania tych leków była ograniczona do badania ich genotoksyczności, czyli mutagennego działania na genom, bez oceny nieznanych wówczas mechanizmów epigenetycznych. Badania już w latach 90. wskazywały na niewyjaśniony wówczas efekt zwiększania się proliferacji komórek *in vitro* pod wpływem hormonów steroidowych (Cohen, Ellwein 1990, 1007–1011), co wiąże się z możliwością karcinogenezy i rozwojem nowotworów. Rozwój badań nad regulacją epigenetyczną pozwolił na wyjaśnienie, między innymi, że superowulacja uzyskiwana za pomocą środków hormonalnych wpływa na proces metylacji (piętnowania) oocytów podczas oogenezy, jak też na działanie pro-

duktów genów piętna matczynego podczas okresu preimplantacyjnego zarodka po zapłodnieniu. Aktualnie jednym z przykładów ich szkodliwego wpływu na potomstwo mogą być wyniki badań na modelu *mysim*, wskazujące na zależne od dawki zmiany stanu metylacji genów piętna rodzicielskiego, takich jak *Snrpn* (OMIM 182279), *Peg3* (OMIM 601483), *Kcnq1ot1* (OMIM 607542) oraz *H19* (OMIM 103280) po superowulacji hormonalnej (Market, Weller 2010, 36–51). Ostatnio potwierdzono to, badając ludzkie embriony, uzyskane z donacji. Były one określone jako dobrej jakości, stosując kryterium morfologiczne. Wykazano w przypadku 76% badanych embrionów w 3. dobie od zapłodnienia oraz u 50% embrionów badanych w stadium blastocysty obecność epimutacji w regionach tych samych genów, tj. *SNRPN*, *KCNQ1OT1* oraz *H19*. Zmiany zanotowano w jednym z nich lub kilku genach/regionach jednocześnie (White i wsp. 2015, 1731). Epimutacje tych regionów genomu są związane z mechanizmem powstawania wad rozwojowych, takich jak zespół Pradera-Willego, zespół Beckwitha-Wiedemanna i zespół Russella-Silvera, co niewątpliwie może wskazywać na związek przyczynowo-skutkowy obserwacji tych zaburzeń u dzieci, którym udało się jednak urodzić po *in vitro*. Zwraca się uwagę, że zespół Beckwitha-Wiedemanna obserwowano też u dziecka urodzonego w wyniku hormonalnej stymulacji jajczkowania za pomocą Clomiphenu i sztucznej inseminacji (Chang i wsp. 2005, 354) i podobnie jak wystąpienie zespołu Angelmana u dzieci wynikające z zaburzeń metylacji na skutek stymulacji hormonalnej matki (Ludwig i wsp. 2005, 289–291). W badaniach regionów zróżnicowanych piętnem rodzicielskim ograniczono się do kilku najbardziej znanych miejsc genomu. Podaje się, że już liczba tych regionów sięga ponad 100, więc wiedza na temat możliwych jeszcze innych zmian i wynikających z nich zagrożeń jest jeszcze niepełna i wymaga dalszego poznawania i uzupełnienia.

Zatrważające są ostatnie dane badań duńskich nad istotnie statystycznie zwiększonej częstości występowania nowotworów u dzieci w porównaniu do poprzednich dekad, kiedy nie stosowano metod sztucznej prokreacji (Kaatsch 2010, 277–285). Statystyki odnotowują, że w Danii jest ponad 8% dzieci urodzonych po *in vitro* ze wszystkich 2013 ocenionych urodzeń (Danish Fertility Society 2013). Udowodniono ponadto, że w przypadku takich nowotworów jak neuroblastoma i ostra białaczka limfatyczna ich występowanie u dzieci jest związane ze stosowaniem środków hormonalnych, zwłaszcza progesteronu do hyperstymulacji dodatkowego jajczkowania (Hargreave 2013, 1180–1186). Ocena tych zależności w badaniach duńskich była możliwa w związku z dokładną rejestracją pacjentów urodzonych po *in vitro* i danych medycznych dotyczących rodziców. Niestety, nie znamy wyników ani projektów badań oceny zaburzeń genetycznych u dzieci po *in vitro* w Polsce, tak jak to jest prowadzone w Szwecji, we Francji, Holandii, Bel-

gii, Australii, USA, w Niemczech, Iranie, Chinach, czy w Rosji i dlatego trudno jest o porównanie, w jakim stopniu i jakie konsekwencje zaburzeń powstałych w procesie sztucznej konstrukcji człowieka zapoczątkowanym niezgodnym z naturą pozyskiwaniem materiału macicznego do pozaustrojowego zapłodnienia *in vitro*, mogą ujawniać się w późniejszym wieku.

Czy brak rejestru danych w naszym kraju nie jest sposobem uniknięcia odpowiedzialności za narażenie zdrowia i życia nieświadomych kobiet i ich potomstwa poddawanych takim procedurom w imię rzekomo szlachetnego spełniania ich marzenia o dziecku?

3. Zamrożone dzieci w embrionalnej fazie rozwoju

Nadliczbowe embriony, dzieci w embrionalnej fazie rozwoju, przechowywane w zamrożeniu, w dużej mierze mogą być niezdolne do życia wskutek ludzkiej manipulacji na nich. Już sam fakt oderwania ich od organizmu matki w tym okresie, kiedy jej potrzebują najbardziej, kiedy jej potrzebują, aby przeżyć, bo tak jak każdy człowiek w każdej fazie rozwojowej potrzebują produktów do utrzymania swojego życia. Z punktu widzenia kondycji swojego genomu, przebywając w izolacji od organizmu matki, są w znacznej mierze zagrożone na działanie zewnętrznych czynników genotoksycznych, prowadzących do powstawania mutacji. Z uwagi na przebywanie w ciekłym azocie nie dysponują też naturalnymi mechanizmami naprawy uszkodzeń DNA, jakie są uruchamiane w naturalnie żyjącym organizmie. Jest to równoznaczne z zabronioną prawem unijnym „modyfikacją tożsamości genetycznej linii zarodkowej człowieka” (Dyrektywa 98/44/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej 1998).

Niezależnie od kondycji swego genomu, czy swego biologicznego stanu każde dziecko w fazie zarodkowej, nazywane embrionem, będąc produktem sztucznie poczętym na drodze działania człowieka jest zagrożone utratą życia. Jako człowiek jest obdarzony cechą niezbywalnej godności, a staje się niechcianym, ubocznym produktem ludzkim do wątpliwego zagospodarowania. Zamrożony, staje się bezradnym członkiem ludzkiej społeczności, najczęściej bez perspektyw swego rozwoju i bez godności należnej człowiekowi.

Godność istoty ludzkiej od poczęcia jest wyjściowym stwierdzeniem dla wszystkich szczegółowych rozstrzygnięć bioetycznych. To, że każda istota ludzka jest człowiekiem od poczęcia i jednocześnie istotą jedyną i niepowtarzalną, nie wynika więc z ideologicznych czy światopoglądowych interpretacji, ale przede wszystkim z jego biologicznych podstaw i genetycznego wyposażenia. Życie ludzkie w każdej jego fazie rozwoju nabywa w ten sposób niepodważal-

ną wartość podstawową, warunkującą należy mu szacunek i wymaga ochrony prawnej. Tworzenie jego podstaw na szkle w wyniku eksperymentu medycznego i jego przez to instrumentalne potraktowanie i uprzedmiotowienie w przeciwieństwie do daru życia, jakim jest obdarzany człowiek na początku swego istnienia w warunkach naturalnych, budzi zrozumiały sprzeciw moralny. Zagrożenie zdrowia i życia w wyniku tego eksperymentu i manipulacji technicznych realizowanych w czasie procedury *in vitro* jest kolejnym argumentem wymagającym odrębnej oceny bioetycznej.

4. Deregulacje epigenetyczne w wyniku zewnętrznych warunków poczęcia dziecka na szkle

Zaobserwowano, że regiony genomu związane z mechanizmem kontroli epigenetycznej wyłączania i włączania aktywności (ekspresji) genów mogą wykazywać zaburzenia funkcji dzieci po *in vitro* znacznie częściej w porównaniu do ich funkcjonowania u dzieci poczętych w sposób naturalny i w sposób odrębny (Katari 2009, 3769–3778). Jednym z elementów wpływających na deregulacje epigenetyczne są odmienne warunki środowiskowe, w jakich dokonuje się proces łączenia się komórek rozrodczych w porównaniu do naturalnych warunków organizmu matki (światło, płyny odżywcze, media hodowlane, stopień czystości wody używanej w procedurze, skażenie powietrza i inne) (Esteves, Bento F.C 2013, 9–21). Poprzez brak naturalnej bariery biologicznej zabezpieczającej przed łączeniem się komórek niedojrzałych lub uszkodzonych genetycznie czy metabolicznie, zarówno pochodzenia ojcowskiego, jak i matczynego, dodatkowo sprzyja tworzeniu się zaburzeń. Uruchomienie szeregu procesów naprawczych organizmu dziecka, jak na przykład w związku ze zwiększoną częstością występowania aberracji chromosomowych w wyniku sztucznej prokreacji, nie zawsze jest skuteczne (Midro 2011, 81–93). Wiadomo już, że zmiany epigenetyczne w pewnym zakresie mogą być dziedziczone w następnych pokoleniach komórek i z tego powodu dzieci urodzone po *in vitro* mogą mieć zwiększone ryzyko występowania wad rozwojowych na bazie tych zaburzeń (Le Bouc 2010, 237–238). Pod wpływem pierwszych obserwacji występowania zespołów genetycznych u dzieci urodzonych po *in vitro*, związanych ze zjawiskiem piętnowania rodzicielskiego, podjęto szereg badań starających się wyjaśnić ten fenomen. Jak podaje duże opracowanie grupy holenderskiej pod kierunkiem prof. de Boera z 2012, w którym dokonano przeglądu wszystkich dostępnych wyników prac badawczych związanych z procesem metylacji DNA i innych procesów epigenetycznych, już nie ma żadnych wątpliwości, że procedura zapłodnienia pozaustrojowego może

indukować zmiany regulacji funkcji genów, nawet w szerszym zakresie niż powstawanie schorzeń związanych z piętnowaniem genomowym rodzicielskim (van Montfoort 2012, 171–197). Gorset ochronny nałożony na DNA przez naturę może więc pękać podczas procedury *in vitro*, skutkując zaburzeniami, które też mogą być przekazywane następnym pokoleniom. Prof. Stanisław Cebat porównuje to do „użycia granatu, który nie zawsze pęknie, gdy jest używany, ale nie można się dziwić, jeśli jednak wybuchnie” (Cebat 2011). W nawiązaniu do tego wyłania się problem możliwości występowania zaburzeń i w późniejszym wieku w postaci np. cukrzycy, otyłości, czy nowotworów (Kallen 2010, Hargreave 2013, 1180–1186). Szczegółowo problem rodzaju i mechanizmów wybranych wad rozwojowych u dzieci po *in vitro* został omówiony wcześniej (przegląd: Midro 2015, 227–246).

5. Obserwowane zagrożenia zdrowia i życia dzieci urodzonych po *in vitro*

Nie ulega już wątpliwości, że metody zapłodnienia pozaustrojowego nie gwarantują zdrowia i życia każdemu poczętemu dziecku. Mogą być różnice w rozwoju dzieci poczętych w naturalny sposób w stosunku do dzieci, których prokreacja zachodziła metodami *in vitro*, poza organizmem matki. Manipulacje w tym wrażliwym okresie i oddziaływanie zmienionego środowiska w porównaniu do organizmu matki mogą wpływać na modyfikacje toru rozwojowego dziecka. Dokonuje się to na różnych jego etapach, co skutkuje albo brakiem możliwości zagnieżdżenia embrionu w macicy, albo ograniczeniem możliwości przeżycia do terminu porodu, co z kolei manifestuje się np. poronieniami samoistnymi czy ciążami obumarłymi, albo wadami rozwojowymi przy urodzeniu dziecka, czy też innymi zaburzeniami w późniejszych latach życia dziecka. Wielkość ryzyka utraty dziecka w okresie przedurodzeniowym czy prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z wadami rozwojowymi czy innymi formami zaburzeń wywołanych zmianami genetycznymi i epigenetycznymi jest indywidualnie zmienne. Może zależeć też od indywidualnych cech genomowych odziedziczonych po rodzicach i przodkach, jak też od rodzaju zmian genetycznych i epigenetycznych nabywanych w związku z zastosowaniem różnych form procedury zapłodnienia *in vitro*. Dokonywana diagnostyka prenatalna w imię profilaktyki wad rozwojowych polega zazwyczaj na dokonaniu aborcji dziecka, u którego podejrzewa się obecność wad nazywanej „terminacją ciąży”. Mordercza technologia dotyczy też dzieci w fazie embrionalnej eugenicznie eliminowanych z powodu wyników diagnostyki preimplantacyjnej mogącej sugerować

zmiany genetyczne. Kolejne problemy zdrowotne występują w związku z częstszym rozwiązywaniem ciąży drogą cięcia cesarskiego, zwiększoną częstością ciąż wielopłodowych, (najczęściej bliźniaczych), częstszym wcześniactwem czy niską masą ciała noworodków, a także innymi problemami wczesnego okresu rozwoju po urodzeniu, po części związanymi z obecnością wad rozwojowych i ich specyfiką (Kochański 2013, 101–108).

Przykładowo opublikowana metaanaliza 45 prac o częstości wad rozwojowych wskazuje na ryzyko wad rozwojowych przy urodzeniu po *in vitro* rzędu 32% bez uwzględnienia wad rozwojowych wykrywanych w czasie diagnostyki prenatalnej, co może wskazywać na skalę problemu (Hansen 2013, 1–24). Podobnie znajduje to odbicie w rejestrach wad rozwojowych u dzieci, których zwiększone występowanie może być związane z wprowadzeniem procedury *in vitro* (Boyle 2013, 707–716). Problem oszacowania statystycznego zmian częstości występowania określonych zaburzeń genetycznych u dzieci jest utrudniony z uwagi na rzadkość występowania poszczególnych zmian przy ich dużej różnorodności. Wg amerykańskiej bazy danych genetycznych OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*, www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) znanych jest co najmniej 400 schorzeń chromosomowych i ok. 20 tysięcy schorzeń jednogenowych wymagających zazwyczaj odrębnych testów genetycznych do ich diagnostyki). Przy braku dostępności do testów genetycznych weryfikujących dane schorzenie, które zostało rozpoznane klinicznie, można mieć pewne wątpliwości co do reprezentacyjności wyników. Przykładem mogą być badania nad zwiększoną częstością występowania heterogennego zespołu Goldenhar (*Oculo-auriculo-vertebral spectrum* OMIM 164210, OMIM141400) po *in vitro* rejestrowanego w bazach danych EUROCAT (Barisic 2014, 1026–1033). Ostateczna przyczyna molekularna wprawdzie nie została jeszcze poznana, ale wiadomo, że zaburzenie może dotyczyć w większym stopniu dzieci z ciąż bliźniaczych jednojajowych wykazujących różnice cech, czyli tzw. discordant (Werler 2009, 664). Badania uwzględniające sposób poczęcia dziecka wykazują istotne zwiększenie częstości bliźniąt jednojajowych u dzieci ze sztucznej prokreacji w porównaniu do poczętych naturalnie. Należałoby się spodziewać, że zespół Goldenhar może być w związku z tym częściej obecny wśród dzieci po *in vitro*. Okazuje się, że grupa naukowców niemieckich opublikowała obserwacje urodzeń dzieci z zespołem Goldenhar po *in vitro* (Wieczorek 2007, 369). Można więc sądzić, że procedura *in vitro* także zwiększa ryzyko występowania tego zespołu. Badania grupy bliźniąt jednojajowych typu discordant w przypadku zespołu BWS, którego rozpoznanie można zweryfikować testem metylacji, wykazały, że zaburzenia procesu metylacji mogą być skorelowane z częstszym tworzeniem się bliźniąt płci żeńskiej w 4–9. dobie po zapłodnieniu *in vitro* (Blik 2009, 1625–1634).

Ciąża bliźniacza po *in vitro* stanowi również poważny problem etyczny, bowiem może być uważana przez część lekarzy zaangażowanych w procedurę *in vitro* jako powikłanie i zagrożenie zdrowia dla leczonej pary, noworodków i społeczeństwa. Sprzeciw budzi, że takie stanowisko jest prezentowane przez Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE) i w ramach procedury tzw. selektywnej redukcji liczby płodów (nazywanych przenoszonymi zarodkami) dochodzi do pozbawiania życia jednego z bliźniąt. W roku 2013 z ośrodka z Tel-Aviv University i Meir Medical Center w Izraelu opublikowano wyniki badań indukowanych w ten sposób 464 ciąż bliźniaczych po 12. tygodniu trwania porównujących, czy redukcja jednego dziecka z 70 ciąż bliźniaczych wpływała na długość trwania ciąży (Hershko-Klement 2013, 163–167). Pomimo takich procedur śmiertelnościowej „redukcji” porównywany czas trwania ciąży nie uległ zmianie w stosunku do czasu trwania ciąży bliźniaczej bez „redukcji”.

Możliwość występowania wad rozwojowych i zespołów genetycznych u dzieci poczętych w sztucznych warunkach wymaga podjęcia działań identyfikujących te zaburzenia poprzez badania po urodzeniu ich fenotypu morfologicznego i klinicznego i potwierdzenia badaniem genetycznym. Powinny to wykonywać poradnie genetyczne dysponujące personelem z odpowiednią wiedzą, doświadczeniem klinicznym oraz zapleczem diagnostycznym (Midro 2013, 11–18). Nie opracowano w Polsce jeszcze wytycznych do wykorzystywania tej wiedzy do oceny fenotypu morfologicznego dziecka. Nie zostały nawet podjęte próby uznania w Polsce Rekomendacji Rady Europy w sprawie wprowadzenia genetyki medycznej do ochrony zdrowia z 2010 r. (Rekomendacje CM/Rec(2010)11). Zastanawiające jest, że podejmowane próby wskazania na możliwe zagrożenia wystąpienia schorzeń genetycznych, wynikających ze stosowania nowych procedur medycznych np. związanych z metodami zapłodnienia pozaustrojowego, na podstawie coraz to większej liczby niepokojących danych z badań naukowych pojawiających się w piśmiennictwie światowym, wywołują burze medialne w Polsce, zamiast podjąć działania ku dobru wspólnemu, aby zagrożenia dotyczące naszego genomu były ograniczone, a rodziny dzieci już urodzonych z takimi zaburzeniami mogły uzyskać właściwą pomoc i odpowiednie wsparcie.

Uwagi końcowe

Przedmiotowe traktowanie efektu reprodukcji ludzkiej jako materiału hodowlanego, przekazanie aktu poczęcia człowieka osobom trzecim, łatwość nad-

użyć, takich jak handel ludzkimi komórkami rozrodczymi ze względu na ich indywidualne pożądane cechy genomu, możliwość łączenia eksperymentalnego genomu ludzkiego ze zwierzęcym, handel istotami ludzkimi w stadium embrionu, kreowanie istot ludzkich na zamówienie bez udziału materiału genetycznego rodzicielskiego, matczynego lub ojcowskiego lub bez materiału genetycznego obydwójga rodziców lub dodatkowego materiału np. mitochondrialnego od osób trzecich, wynajmowanie matek zastępczych do donoszenia ciąży i porodu (tzw. surogatki), zatarcie ludzkiej genealogii oraz problemy tożsamościowe osób poczętych *in vitro*, a także relatywizacja wartości ludzkiego życia i redukcja podmiotowości rodziców to kolejne punkty wymagające dyskusji bioetycznych (Midro 2015, 245).

Bibliografia

- AMOR D.J., XU J.X., HALLIDAY J.L., FRANCIS I., HEALY D.L., BREHENY S., BAKER H.W.G., JAQUES A.M., *Pregnancies Conceived Using Assisted Reproductive Technologies (ART) Have Low Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) Leading to a High Rate of False-Positive Results in First Trimester Screening for Down Syndrome*, "Human Reproduction", 2009, 24, 6, 1330–1338.
- BARISIC I., ODAK L., LOANE M., GARNE E., WELLESLEY D., CALZOLARI E., DOLK H., ADDOR M.C., ARRIOLA L., BERGMAN J., BIANCA S., DORAY B., KHOSHNOOD B., KLUNGSOYR K., MCDONNELL B., PIERINI A., RANKIN J., RISSMANN A., ROUNDING C., QUEISSER-LUFT A., SCARANO G., TUCKER D., *Prevalence, prenatal diagnosis and clinical features of oculo-auriculo-vertebral spectrum: a registry-based study in Europe*, "Eur J Hum Genet" 2014, 8, 1026–1033.
- BLIEK J., ALDERS M., MAAS S.M., OOSTRA R.J., MACKAY D. M., VAN DER LIP K., CALLAWAY J.L., BROOKS A., VAN 'T PADJE S., WESTERVELD A., LESCHOT N.J., MANNENS M.M.A.M., *Lessons from BWS twins: complex maternal and paternal hypomethylation and a common source of haematopoietic stem cells*, "Eur. J. Hum. Genet" 17(12), 1625–1634 (2009).
- BOYLE B., MCCONKEY R., GARNE E., LOANE M., ADDOR M.C., BAKKER M.K., BOYD P.A., GATT M., GREENLEES R., HAEUSLER M., KLUNGSOYR K., LATOS-BIELENSKA A., LELONG N., MCDONNELL R., MÉTNEKI J., MULLANEY C., NELEN V., O'MAHONY M., PIERINI A., RANKIN J., RISSMANN A., TUCKER D., WELLESLEY D., DOLK H., *Trends in the prevalence, risk and pregnancy outcome of multiple births with congenital anomaly: a registry-based study in 14 European countries 1984–2007*, "BJOG – British Journal of Obstetrics and Gynaecology" 2013, 120, 6, 707–716.

- BRAUDE P., *Selecting 'the best' embryos prospects for improvement*, "Reproductive Bio-Medicine Online" 2013, 27, 644–653.
- CHANG A.S., MOLEY, K.H., WANGLER M., FEINBERG A.P. & DEBAUN M.R., *Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients*, *Fertil. Steril.* 83, 349–354 (2005).
- COHEN S.M., ELLWEIN L.B., *Cell proliferation in carcinogenesis*, "Science" 1990, 249, 1007–1011.
- CEBRAT S., CEBRAT M., *Człowiek przejrzysty*, Wyd. Kubajak 2011.
- CHECA M.A., ALONSO-COELLO P., SOLÀ I., ROBLES A., CARRERAS R., BALASCH J., *IVF/ICSI with or without preimplantation genetic screening for aneuploidy in couples without genetic disorders: a systematic review and meta-analysis*, "J Assist Reprod Genet" 2009, 26, 273–283.
- ESTEVE S.C., BENTO F.C., *Implementation of air quality control in reproductive laboratories in full compliance with the Brazilian Cells and Germinative Tissue Directive*, "ReproductiveBioMedicine Online" 2013, 26(1), 9–21.
- HANSEN M., KURINCZUK J.J., MILNE E., DE KLERK N., BOWER C., *Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis*, "Hum Reprod Update" 2013, 19, 4, 330–353.
- HARGREAVE M., JENSEN A., DELTOUR I., BRINTON L.A., ANDERSEN K.K., KJAER S.K., *Increased risk for cancer among off-spring of women with fertility problems*, "Int J Cancer" 2013, 1, 133, 5, 1180–1186.
- HERSHKO-KLEMENT A.1, LIPITZ S., WISER A., BERKOVITZ A., *Reduced versus nonreduced twin pregnancies: obstetric performance in a cohort of interventional conceptions*, "Fertility Sterility" 2013, 99(1), 163–167.
- KAATSCH P. ET AL., *Epidemiology of childhood cancer*, "Cancer Treat Rev" 2010, 36, 277–285.
- KALLEN B., FINNSTROM O., LINDAM A. ET AL., *Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization*, "Pediatrics" 2010, 126, 270–276.
- KANDEL E.R., *A new intellectual framework for psychiatry*, "Am J Psychiatry" 1998, 155, 4, 457–469.
- KATARI S., TURAN N., BIBIKOVA M., ERINLE O., CHALIAN R., FOSTER M., GAUGHAN J.P., COUTIFARIS C., SAPIENZA C., *DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo*, "Hum Mol Genet" 2009, 18, 3769–3778.
- KOCHAŃSKI A., MERRITT T.A., GADZINOWSKI J., JOPEK A., *The impact of assisted reproductive technologies on the genome and epigenome of the newborn*, "Journal Neonatal Perinatal Medicine" 2013, 6(2), 101–108.

- LE BOUC Y., ROSSIGNOL S., AZZI S., STEUNOU V., NETCHINE I., GICQUEL C., *Epigenetics, genomic imprinting and assisted reproductive technology*, "Ann Endocrinol (Paris)", 2010, 71, 3, 237–238.
- LUDWIG M., KATALINIC A., GROSS S., SUTCLIFFE A., VARON R., HORSTHEMKE B., *Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples*, "J Med Genet" 2005, 42, 289–291.
- MIDRO A.T., *Niektóre zaburzenia genetyczne u dzieci wynikające z zastosowania procedur zapłodnienia pozaustrojowego in vitro*, w: *Otoczmy troską życie*, Wydawnictwo Buk Białystok 2011, 81–93.
- MIDRO A.T., *Istnieć, żyć i być kochanym. Możliwości wspomaganie dzieci z zespołami genetycznymi*, Wydawnictwo Impuls, Kraków 2011.
- MIDRO A.T., *Istota życia człowieka z perspektywy lekarza genetyka*, w: *Otoczmy Troską Życie*, Wydawnictwo Św. Jerzego, Białystok 2013, 11–18.
- MIDRO A.T., *Początek życia – genetyczne i epigenetyczne uwarunkowania ludzkiej prokreacji*, w: *Dla Życia. Księga Jubileuszowa z okazji XX-lecia istnienia Katolickiego Stowarzyszenia Lekarzy Polskich (1994–2014)*, KSLP Częstochowa 2014, 163–181.
- MIDRO A.T., *Klauzula sumienia z perspektywy lekarza genetyka klinicznego*, w: *Sprzeciw sumienia w praktyce medycznej – aspekty etyczne i prawne*, Wyd. KUL Lublin, 2014, 173–184.
- MIDRO A.T., *Metody zapłodnienia pozaustrojowego in vitro jako przykład ingerencji medycznych wpływających na genetyczne i epigenetyczne uwarunkowania rozwoju człowieka*, w: *Dylematy ludzkiej płodności*, Wyd Instytut Papieża Jana Pawła II, Warszawa 2015, 227–246.
- OLSZEWSKA M., KURPISZ M., *Metylacja i jej rola regulacyjna wobec rodzicielskiego piętna genomowego*, „Postepy Hig Med Dosw” 2010, 64, 642–649.
- VAN MONTFOORT A.P., HANSEN L.L., DE SUTTER P., VIVILLE S., GERAEDTS J.P., DE BOER P., *Assisted reproduction treatment and epigenetic inheritance*, "Hum Reprod Update" 2012, 18, 2, 171–197.
- WERLER M.M., STARR J.R., CLOONAN Y.K., SPELTZ M.L., *Hemifacial microsomia: from gestation to childhood*, "J Craniofac Surg" Suppl 2009, 20, 664–669.
- WIECZOREK D., LUDWIG M., BOEHRINGER S., JONGBLOET P.H., GILLESSEN-KAESBACH G., HORSTHEMKE B., *Reproduction abnormalities and twin pregnancies in parents of sporadic patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum/Goldenhar syndrome*, "Human Genetics" 2007, 121, 369–376.
- WHITE C.R., DENOMME M.M., TEKPETEY F.R., FEYLES V., POWER S.G., MANN M.R., *High Frequency of Imprinted Methylation Errors in Human Preimplantation Embryos*, „Sci Rep” 2015, 5, 17311. doi: 10.1038/srep17311.

Strony internetowe

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), www.ncbi.nlm.nih.gov/omim (15.12.2014).

Rekomendacje CM/Rec(2010)11, [https://wcd.coe.int//ViewDoc.jsp?Ref=CM/Rec\(2010\)11&Language=lanEnglish&Ver=original&BackColorInternet=C3C3C3&BackColorIntranet=EDB](https://wcd.coe.int//ViewDoc.jsp?Ref=CM/Rec(2010)11&Language=lanEnglish&Ver=original&BackColorInternet=C3C3C3&BackColorIntranet=EDB)

Danish Fertility Society: http://www.fertilitetsselskab.dk/images/2014_dok/2013_resultater/dfs2013.pdf; (1.04.2014).

Akty prawne

Dyrektywa 98/44/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z 6 lipca 1998 r. w sprawie ochrony prawnej wynalazków biotechnologicznych, uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską, w szczególności jego art. 100a, Dziennik Urzędowy L 213, 30/07/1998 P. 0013 – 0021.

Rekomendacje CM/Rec(2010)11 Komitetu Ministrów państw Rady Europy w zakresie wprowadzenia genetyki do organizacji służby zdrowia i szkolenia personelu medycznego Recommendation CM/Rec(2010)11 of the Committee of Ministers to member states on the impact of genetics on the organisation of health care services and training of health professionals (Adopted by the Committee of Ministers on 29 September 2010 at the 1094th meeting of the Ministers' Deputies) [https://wcd.coe.int//ViewDoc.jsp?Ref=CM/Rec\(2010\)11&Language=lanEnglish&Ver=original&BackColorInternet=C3C3C3&BackColorIntranet=EDB](https://wcd.coe.int//ViewDoc.jsp?Ref=CM/Rec(2010)11&Language=lanEnglish&Ver=original&BackColorInternet=C3C3C3&BackColorIntranet=EDB).