

**ANDRZEJ KOCHAŃSKI<sup>1</sup>**

Zespół nerwowo-mięśniowy Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk

## **Sekwencjonowanie genomu/eksomu człowieka – aspekt bioetyczny**

**Słowa kluczowe:** poufność danych, determinizm genetyczny i kliniczny, dyskryminacja genetyczna, znaleziska przypadkowe, sekwencjonowanie eksomu, sekwencjonowanie genomu

**Keywords:** confidentiality of data, genetic discrimination, genetic and clinical determinism, incidental findings, exome sequencing, genome sequencing

### **Human genome/exome sequencing – the bioethical aspect**

#### **Summary**

In recent years we have observed a technological revolution in genetics. For years molecular diagnostics in genetic disorders was limited to a single gene or to a group of genes. The technological breakdown in molecular genetics relies on the change of perspective from analysis of a single gene to the whole genome sequencing (WGS) or whole exome sequencing (WES). The exome is defined as a coding part of the genome consisting of the coding parts (exons) of all genes. Thus, at present geneticists have access to the whole genome instead of separate/selected genes. Clinical genetics in the era of genomic sequencing has

---

<sup>1</sup> Adres: Zespół nerwowo-mięśniowy Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polskiej Akademii Nauk; ul. A. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa. Adres e-mail: akochanski@imdik.pan.pl.

to cope with new challenges concerning confidentiality of genetic data, genetic discrimination, genetic and clinical determinism or incidental findings detected in genome analysis. This short review attempts to demonstrate the ethical challenges faced in the era of genome sequencing.

### **Streszczenie**

W ostatnich latach dokonała się rewolucja technologiczna w genetyce. Przez dziesięciolecia diagnostyka molekularna chorób genetycznie uwarunkowanych człowieka była ograniczona do badania pojedynczych genów. Przełom technologiczny polega na „przeskoku” od badania pojedynczych genów do badania całego genomu człowieka lub jego kodującej części czyli eksomu. Obecnie zamiast informacji dotyczących pojedynczego genu genetycy dysponują kompletną informacją genetyczną człowieka obejmującą 30 tysięcy genów. Rewolucja technologiczna w diagnostyce genetycznej stawia przed lekarzem genetykiem szereg nowych pytań dotyczących poufności informacji genetycznej, dyskryminacji genetycznej, determinizmu genetycznego i klinicznego czy tak zwanych „incidental findings”. W artykule nakreślono podstawowe dylematy etyczne w dobie sekwencjonowania ludzkiego genomu/eksomu.

### **Skutki rewolucji technologicznej w genetyce**

Od samego początku genetyka medyczna borykała się z ograniczonym dostępem do informacji zapisanej w genach. W 1953 r. Watson i Crick ogłosili pracę dotyczącą struktury materiału genetycznego (kwas dezoksyrybonukleinowy-DNA), jednakże możliwości badania DNA były jeszcze bardzo ograniczone w końcu dwudziestego stulecia, jeśli chcielibyśmy porównać technologię z lat 80-tych XX stulecia z obecnie dostępnym warsztatem badawczym w 2013 r. W 1977 r. amerykański uczony Fred Sanger opublikował wyniki badań nad metodą sekwencjonowania dideoksy, nazwaną później metodą Sangera (Sanger

1977: 5463-5467). Po raz pierwszy pojawiła się możliwość szczegółowej analizy genu, jednakże bardzo ograniczona. Metoda Sangera pozwalała w praktyce na sekwencjonowanie pojedynczego genu (u człowieka w genomie zlokalizowanych jest 30 tys. genów). Rozpoczęty w latach 90-tych ubiegłego stulecia Human Genom Project (HGP) kosztował około 3 miliardów dolarów i trwał 12 lat. W ostatnich 10 latach koszt sekwencjonowania pojedynczego ludzkiego genomu zmniejszył się 100 tysięcy razy. Obecnie szacuje się, że sekwencjonowanie ludzkiego genomu kosztuje około 10 tys. dolarów (Biesecker 2012: 393-398). Najważniejsza z punktu medycyny jest część kodująca genomu człowieka, która stanowi zaledwie 1,5% całej sekwencji genomu, a jednocześnie zawiera 85% informacji istotnych dla współczesnej medycyny. Oznacza to, że poznanie sekwencji kodującej genomu (tzw. Eksom) jest najważniejszym zadaniem współczesnej genetyki medycznej. Na przestrzeni 10 lat w genetyce dokonała się największa jak dotąd rewolucja technologiczna. W miejsce badania pojedynczych genów pojawiła się technologia, która umożliwia dostęp do informacji zawartej w 30 tysiącach genów człowieka. Po raz pierwszy w historii genetyki niedomiar informacji został zastąpiony nadmiarem danych. Liczba dostępnych informacji wzrosła kilkadziesiąt tysięcy razy. Ten niespodziewany i niezwykły skok technologiczny w genetyce sprawia, że obok informacji poszukiwanej (pojedyncza choroba) pojawia się informacja określana jako tzw. przypadkowe znalezisko ang. *Incidental finding*, o dużym lub nieznanym znaczeniu klinicznym. Rewolucja technologiczna w genetyce stawia przed genetyką kliniczną szereg problemów natury medycznej, prawnej i etycznej.

### *Incidental findings* – trudny problem etyczny

W odróżnieniu od tradycyjnych metod stosowanych od wielu lat w genetyce obecnie stosowane procedury genetyczne generują dane dotyczące tysięcy genów. Oznacza to, że oprócz właściwego genu, którego mutacje odpowiadają za rozwój choroby genetycznie uwarunko-

wanej genetyk kliniczny uzyskuje dostęp do danych dotyczących innych genów, w tym genów biorących udział w procesie nowotworzenia, powstaniu nieuleczalnych chorób neurodegeneracyjnych czy groźnych chorób psychicznych. Informacja ta pojawia się niejako obok informacji podstawowej stanowi jednak przypadkowe znalezisko ang. *Incidental finding*. Wykrycie takiej przypadkowej zmiany w genie stwarza szereg problemów natury etycznej lekarzowi genetykowi. Lekarz staje przed bardzo trudnym wyborem ujawnienia choremu ważnej dla zdrowia informacji, która jest jednak informacją nieoczekiwaną. Warto w tym miejscu odwołać się do zasady „right to know and right to not know”. Środowiska akademickie związane z genetyką kliniczną stawiają raczej akcent na słuszność uczestnictwa chorych w badaniach genetycznych – motywując to działaniem na rzecz dobra ludzkości (zasada *Solidarity*). Tymczasem stosunkowo niewiele uwagi poświęca się zagadnieniu prawa pacjenta do niewiedzy (*right to not know*) (Chadwick 2011: 62-65). Wydaje się, że decyzja o przekazaniu informacji typu *incidental findings* powinna należeć do samego pacjenta, tymczasem obserwujemy obecnie tendencję, zgodnie z którą o zakresie przekazanej informacji uzyskanej w wyniku sekwencjonowania eksomów decyduje korporacja lekarska – zgromadzenie profesjonalistów. Wydaje się, że takie podejście stoi w sprzeczności z zasadą autonomii pacjenta i świadczy raczej o powrocie do relacji paternalistycznej. Amerykańskie Towarzystwo Genetyki Medycznej stoi na straży ustanowienia rekomendacji specjalistów dotyczącej listy chorób genetycznie uwarunkowanych, o których powinien być informowany obligatoryjnie każdy chory niezależnie od jego woli (Allyse 2013: 439-441). W tym ujęciu odgórnie narzucone rekomendacje profesjonalistów są wyznacznikiem ujawnionej choremu informacji. Decyzja o zakresie ujawnionej informacji jest w rzeczy samej werdyktem wydanym przez grono specjalistów. Warunkiem ujawnienia *incidental findings* jest zgoda specjalistów (*concordance*) (Green 2012: 405-410). I w tym przypadku mamy do czynienia z dość paternalistycznym podejściem do problemu ujawnionej wiedzy. Osoba, której bezpośrednio dotyczą wyniki badań genetycznych nie ma wpły-

wu na decyzję o ich ujawnieniu. Inne podejście do zagadnienia incidental findings zaprezentowano w projekcie ClinSeq, który obejmował sekwencjonowanie eksomu 900 osób. Autorzy wychodzą z założenia, że wiedza o wynikach badań genetycznych nie powinna być ograniczana odgórnie, lecz stopniowo przekazywana choremu poprzez nowe formy poradnictwa genetycznego (internet, dostęp do baz danych). W tym podejściu rola profesjonalistów ograniczona zostaje do informowania chorych/bezobjawowych nosicieli o informacji zawartej w eksomie (Biesecker 2012: 393-398). Innym modelem stopniowego dostępu do informacji zawartej w genomie jest uznanie badania eksomu za źródło informacji potrzebnych w leczeniu chorego zamiast testu genetycznego. Przywrócenie autonomii choremu w badaniach eksomu, polegałoby na przekazaniu wszelkich praw do decyzji o zakresie ujawnionej informacji choremu. Po wykonaniu badań eksomu chory ma prawo do wyboru genów/ informacji o chorobach genetycznie uwarunkowanych. W przypadku uzyskania zgody uświadomionej od chorego, lekarz genetyk udziela informacji genetycznej w wyznaczonym przez chorego zakresie. Zakres informacji (rozszerzenie) może ulec zmianie na życzenie chorego, lub w sytuacji wymagającej informacji dodatkowych w procesie leczenia (nowotwór). W tej drugiej sytuacji lekarz prowadzący miałby prawo dostępu do informacji o wybranych genach, nawet bez zgody pacjenta.

### **Prywatność i poufność danych w dobie sekwencjonowania eksomu**

Pytanie: Kto jest właścicielem informacji genetycznej zawartej w genomie? – wydaje się być bardzo proste. Podobnie odpowiedź na to pytanie jest również jedna: właścicielem informacji genetycznej zawartej w genomie człowieka jest konkretna osoba. W tym kontekście własność (ang. *privacy*) i poufność danych nabierają szczególnego znaczenia. Obecnie wiele korporacji (głównie kompanie farmaceutyczne) prowadzi szeroko zakrojone badania nad genomami różnych populacji ludzkich. W przypadku niektórych populacji (Afryka) społeczeństwa



są całkowicie nieprzygotowane na możliwość zabezpieczenia poufności swoich danych zawartych w genomie. Na szczególną uwagę w tym kontekście zasługuje projekt H3Africa (Human Heredity and Health in Africa Initiative)(Wright 2013: 21-36) W wyniku tego projektu pozyskano ogromną ilość danych dotyczących eksomów mieszkańców Afryki, które pozostają praktycznie do dyspozycji autorów projektu, biorąc pod uwagę stan infrastruktury informatycznej większości afrykańskich krajów. Pomimo szczytnych idei sami zainteresowani pozbawieni są dostępu do informacji uzyskanych z oceny ich eksomów. Innym problemem jest fakt unikalności każdego ludzkiego genomu, który sprawia, że przy odpowiednim przygotowaniu ze strony informatyki możliwa jest identyfikacja konkretnej osoby na podstawie zapisu informacji dostarczonej w genomie. Mając na uwadze historię eksploatacji Afryki w minionych stuleciach (niewolnictwo, system kolonialny) projekty oceny eksomów mieszkańców tego kontynentu powinny być traktowane ze szczególną ostrożnością. W tym miejscu pojawia się pytanie o zachowanie poufności danych genetycznych w przypadku tak ogromnej asymetrii technologicznej (bioinformatyka krajów bogatych vs analfabetyzm mieszkańców Afryki). Brak kontroli nad poufnością danych zawartych w poszczególnych genomach stwarza realne zagrożenie dyskryminacją genetyczną na wielką skalę. Zagrożenie to jest tym większe im bardziej wyraźna jest dysproporcja pomiędzy poziomem rozwoju cywilizacyjnego ośrodków podejmujących badania genetyczne a dostępem do nowoczesnych technologii osób poddanych badaniu. Nawet w przypadku krajów znajdujących się na wysokim poziomie rozwoju cywilizacyjnego problem poufności danych genetycznych uzyskanych w wyniku projektów naukowych jest bardzo duży. Kluczowym zagadnieniem jest dostęp do baz danych korporacji, w których zgromadzone zostały pliki zawierające sekwencje poszczególnych eksomów. Obecnie wyłaniają się tutaj dwa duże problemy: 1. Jak powinna wyglądać procedura informowania uczestników badań o wynikach, które mogą mieć znaczenie dla ich zdrowia? 2. W jaki sposób uczestnicy badań genomu mogą mieć kontrolę nad poufnością danych zawartych

w ich eksomie (nieuprawniony dostęp osób trzecich)? W literaturze fachowej pojawiają się próby odpowiedzi na te pytania. Wydaje się, że problem etyczny wynikający z braku możliwości zapewnienia pełnej poufności danych uzyskanych w wyniku sekwencjonowania eksomu/genomu człowieka nie posiada rozwiązania doskonałego. Możliwe jest jednak zminimalizowanie negatywnych skutków niekontrolowanego przepływu danych. Singh i współpracownicy zaproponowali rozwiązanie pozytywne. Istotą tego projektu jest rozdzielenie informacji uzyskanej w wyniku sekwencjonowania eksomu na dwie podstawowe grupy: informacja wspólna dla całej populacji oraz informacja zindywidualizowana. W przeciwieństwie do informacji wspólnej dla całej populacji konieczne jest zastosowanie środków uniemożliwiających dyskryminację genetyczną określonej grupy. W przypadku informacji specyficznej dla poszczególnych osób konieczne jest zastosowanie wyjątkowych środków ostrożności, takich które są na przykład dziś stosowane w bankowości. Innymi słowy- indywidualna informacja genetyczna powinna podlegać szczególnej ochronie. Dostęp do wszystkich danych miała by tylko osoba, której genom/eksom sekwencjonowano. Informacja specyficzna byłaby chroniona przez system specjalnych haseł dostępu. Wydzielenie z puli informacji genetycznej podzbioru informacji szczególnie „wrażliwej” mogłyby skutecznie chronić poszczególnych ludzi przed dyskryminacją genetyczną (Singh 2013: 356-367). Wydaje się, że na obecnym etapie rozwoju technologii genetycznej (sekwencjonowanie genomu i eksomu) zagadnienie poufności danych genetycznych nabiera szczególnego znaczenia. Włączenie do systemu obiegu informacji osób, u których przeprowadzono sekwencjonowanie eksomu, wymóg stałego nadzoru ze strony zainteresowanych nad poufnością danych, rozwiązania w zakresie prawa wychodzą naprzeciw dylematowi etycznemu, którego istotą jest konflikt pomiędzy prawem do prywatności – prawem każdej osoby, a dostępnością danych koniecznych do prowadzenia badań naukowych. Wprowadzenie zbyt rygorystycznych rozwiązań w zakresie poufności danych zawartych w eksomach może skutkować znacznym spowolnieniem badań naukowych. Przeciwnie,

brak kontroli nad poufnością danych zawartych w poszczególnych eksomach/genomach jest równie nietyczny jak pierwsze rozwiązanie, gdyż w prosty sposób prowadzi do dyskryminacji genetycznej. Wyzwaniem współczesnej bioetyki w zakresie badań nad eksomem człowieka staje się więc podjęcie refleksji nad zachowaniem równowagi pomiędzy wolnością i prawami każdego człowieka, a rozwojem medycyny.

### **Determinizm genetyczny i kliniczny w dobie sekwencjonowania eksomu**

Pojęcie determinizmu genetycznego w dobie sekwencjonowania ludzkiego genomu i eksomu nabiera zupełnie nowego znaczenia. W dotychczasowych rozważaniach dotyczących determinizmu genetycznego wskazywano na błędny kierunek myśli biologicznej zgodnie z którym efekt „działania” całego genomu człowieka stanowi sumę cząstkowych funkcji poszczególnych genów. Od wielu lat wiadomo, że oprócz liniowych zależności pomiędzy genami istnieją bardzo skomplikowane oddziaływania wzajemne typu sieci genów, których skutek końcowy jest nieprzewidywalny. Można pokusić się o twierdzenie, że w tym ujęciu determinizm genetyczny został zanegowany (Robertoux 2011: 190-194). Determinizm genetyczny jest nieuprawniony w przypadku tak złożonych zjawisk jak inteligencja, skłonność do zachowań agresywnych czy talent muzyczny (Rosoff 2012: 163-178). W przypadku wyników badania eksomu/genomu pojawia się zagrożenie nowym typem determinizmu genetycznego, który przyjmuje niejako nową postać determinizmu klinicznego. Analiza eksomu/genomu pozwala bowiem na identyfikację wielu genów, których mutacje odpowiadają za powstanie chorób monogenowych. Można zatem wyobrazić sobie przypadkową „incidental” identyfikację mutacji zlokalizowanych w genach odpowiedzialnych za rozwój płaszczyzny Huntingтона, choroby Alzheimera czy otępienie czołowo-skroniowe. Warto dodać, że w żadnej z tych chorób medycyna nie dysponuje skutecznym leczeniem. Oznacza to, że na wiele lat przed pojawieniem się pierwszych objawów choroby genetycznie uwarunkowanej (choroby



o późnym początku) bezobjawowy nosiciel jest świadom jej nieuchronności. Uzyskanie takich informacji niejako determinuje los człowieka. Stanowi swoiste fatum znane greckim tragikom. Uzyskanie takiej wiedzy staje niejako w sprzeczności z podstawową zasadą medycyny tj. przede wszystkim nie szkodzić. Zamiast kilkunastu lat szczęśliwego, owocnego życia zdrowy nosiciel mutacji zostaje narażony na ogromne cierpienia, depresję, zaburzenia lękowe, które mogą prowadzić nawet do prób samobójczych (poczucie bezsensu życia w cieniu zbliżającej się katastrofy). Jeśli wziąć pod uwagę fakt, że informacja genetyczna zawarta w genomie/eksomie człowieka nie podlega korekcie, to jednorazowa decyzja pacjenta o ujawnieniu wszystkich danych zawartych w jego genomie/eksomie może prowadzić do tragicznych skutków. W przeciwieństwie do determinizmu genetycznego z czasów projektu sekwencjonowania ludzkiego genomu (HGP), który stanowił raczej konstrukcję myślową, współczesny determinizm kliniczny oparty o wyniki sekwencjonowania eksomu/genomu człowieka jest znacznie groźniejszy. Wydaje się, że właściwa postawa etyczna lekarza genetyka wobec determinizmu klinicznego powinna opierać się na udzieleniu choremu wyczerpującej informacji o zagrożeniach wynikających z poznania pełnej informacji dotyczącej genomu/eksomu chorego.

### **Podsumowanie**

Trudno przewidzieć skutki rewolucji technologicznej jaka dokonała się diagnostyce genetycznej w ostatnich latach. Pojęcie prywatności, poufności danych, determinizmu genetycznego, dyskryminacji genetycznej, przypadkowych „incidental findings” nabiera szczególnego znaczenia w dobie sekwencjonowania eksomu/genomu człowieka. Wydaje się, że rewolucji technologicznej w genetyce nie można zatrzymać, co więcej tysiące chorych na świecie może skorzystać z dobrodziejstw badania eksomu/genomu człowieka. Wydaje się niezwykle istotne, aby rewolucji technologicznej w genetyce stale towarzyszył rozwój refleksji etycznej. Jeśli refleksja bioetyczna nie będzie nadążać za rewolucją

technologiczną w genetyce, zagrożenia wynikające z zastosowania nowych technologii w genetyce będą narastać.

### **Bibliografia**

- Allyse M., Michie M. , 2013, *Not-so incidental findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and exome sequencing*, Trends biotechnology, Vol. 31(8): 439-441
- Biesecker LG., 2012, *Opportunities and challenges for the integration of massively parallel genome sequencing into clinical practice: lessons from the ClinSeq project*, Genet Med, Vol. 14(4), 393-398.
- Chadwick R., 2011, Personal genomes: no bad news? Bioethics, Vol.25(2), 62-65.
- Green RC, et al., 2012, *Exploring concordance and discordance for return of incidental findings from clinical sequencing*, Genet Med, Vol.14(4), 405-410.
- Rosoff PM., 2012, *The myth of genetic enhancement*, Theor Med Bioeth, Vol.33(3), 163-78.
- Roubertoux PL, Carlier M., 2011, *Good use and misuse of “genetic determinism”*, J Physiol Paris, Vol. 105(4-6), 190-194.
- Sanger F, et al., 1977, *DNA sequencing with chain terminating inhibitors*, Proc Natl Acad Sci USA , Vol. 74(12), 5463-5467.
- Singh AP, et al., 2013, *MetaSeq: privacy preserving meta-analysis of sequencing – based association studies*, Pac Symph Biocomput, 356-67.
- Wright GE, et al., 2013, *Ethical and legal implications of whole genome and whole exome sequencing in African populations*, BMC Med Ethics, Vol. 14, 21.