

ETICKÉ ASPEKTY STANOVOVÁNÍ GENETICKY PODMÍNĚNÉ VNÍMAVOSTI KE VZNIKU ZHOUBNÝCH NÁDORŮ

ETHICAL ASPECTS OF THE MEASUREMENT OF GENETIC SUSCEPTIBILITY TO MALIGNANT TUMOURS

MUNZAROVÁ M.

ÚSTAV LÉKAŘSKÉ ETIKY LF MU, BRNO

Souhrn: Jsou představeny etické problémy související s genetickým testováním, mající za cíl zjištění vnímavosti nebo i výraznější predispozice ke vzniku zhoubných chorob (informovaný souhlas, důvěrnost, respekt k soukromí, právo vědět, právo nevědět, „informational self - determination“, screening, výzkum, vědecká validita projektů, zvážení relace benefitu k nákladům a pod.). Jsou citovány nejdůležitější zásady v tomto směru formulované v Úmluvě na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny Rady Evropy (Oviedo, 1997).

Klíčová slova: genetické testování, testování vnímavosti, predispozice, informovaný souhlas, důvěrnost, soukromí

Summary: Ethical problems connected with genetic testing with the intention of the measurement of the susceptibility or predisposition to malignant tumours are presented (informed consent, confidentiality, privacy, the right to know, the right not to know, informational self - determination, screening, research, scientific validity, cost/benefit analysis, etc.). The main guidelines proposed in the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine (Council of Europe, Oviedo 1997) dealing with this problem are quoted.

Key words: genetic testing, susceptibility testing, predisposition, informed consent, confidentiality, privacy

Hranice vědy, zabývající se genetikou, se den ode dne rozšiřují. *Genetické testování* (= detekování přítomnosti nebo absence anebo alterace v jednotlivém genu, chromosomu nebo genomu produktu ve vztahu ke genetickému postižení) se stalo skutečností. I mnoho „biochemických“ testů může dnes poukázat na osobu, která má pravděpodobně genetickou a/nebo familiární poruchu. A proto i s těmito testy by mělo být jednáno tak, jako s testy skutečně „genetickými“ (1).

Problém, který je předmětem tohoto sdělení, se týká *vnímavosti a predispozice* a proto od samého počátku si musíme být vědomi následujícího rozlišování. Presymptomatické genetické testování monogenních nemocí detekuje postižení dlouho předtím, než se objeví symptomy choroby, a to v určitých případech s pravděpodobností blížící se 100%. Např. odhalení přítomnosti genu Huntingtonovy choroby, autosomálního dominantního typu postižení, odhalí chorobu i desítky let předtím, než se skutečně projeví - a to téměř s jistotou. Průkaz predispozice anebo vnímavosti ke vzniku určité choroby pouze ukazuje na to, že je pravděpodobné, že u dané osoby dojde v průběhu života k určité chorobě, a že tato pravděpodobnost je větší než u ostatní populace (2).

V případě zhoubných novotvarů není konečný chorobný fenotyp jednoduše produktem genové mutace, je spíše výsledkem dlouhého řetězce faktorů genetických a faktorů prostředí. Jinými slovy genetické abnormality přispívají ke zvýšenému riziku vzniku zhoubného novotvaru, nikoliv k jistotě, že zhoubnost skutečně propukne. Příklad od případu pak záleží na tom, jaká je relativní proporce genetických faktorů vzhledem k faktorům ostatním. V případě určitých dědičných nádorových syndromů může být pravděpodobnost vzniku nádoru u člena postižené rodiny i mnohokrát vyšší než u ostatních.

Preventivní lékařství se snaží předpovídat projevení se choroby s cílem zabránit jejímu vypuknutí anebo alespoň oddálit její rozvoj. Cíl, zaměřený jak k dobru jedince tak i populace, je nepochybně chválný. Předpovídání vzniku zhoubnosti

v důsledku genetického „postižení“ je nicméně provázáno mnohými etickými problémy. Jelikož četné studie v této oblasti jsou také dosud předmětem výzkumu a/nebo záležitosti screeningových programů, pokusím se v následujícím shrnout všechny tyto aspekty dohromady a zdůraznit nejpodstatnější etické otázky (1 - 6).

Informovaný souhlas

Má-li se jedinec rozhodnout, zda se nechá vyšetřit, a má-li mít jeho rozhodnutí hodnotu, pak musí být o všem řádně informován. Je povinností a odpovědností lékaře vysvětlit každému účel a důsledky vyšetření pro něho samotného a pro jeho rodinu. Informace se musí týkat jak možného získaného dobra tak možných nevýhod, musí zahrnovat podrobné vysvětlení celé situace, možné výsledky, pravděpodobnost počátku zjevné choroby, možnosti prevence, léčby, atd. Informace má být pravdivá, přesná a úplná. Subjektům výzkumu musí být ponechán dostatečný čas, aby poskytnutou informací vstřebali předtím, než dají souhlas k testování nebo také ke sdělení výsledku. Čas k přemýšlení je nutný. Oblast genetického testování často zahrnuje celé komplexy citlivých problémů, které vyžadují diskusi spíše než jen poskytnutí informací. Až po tom všem lze uvažovat o získání souhlasu, nejlépe v písemné formě.

Lékař si však rovněž musí být vědom toho, že existuje nejenom *právo vědět* ale i *právo nevědět* a že rovněž každý má možnost sám určit, do jaké míry chce být informován („*informational - self determination*“), pokud jde o formu a rozsah poskytnutých informací.

Kdo má mít přístup k výsledkům

Pochopitelně testovaná osoba poté, co získala již uvedené informace. V určitých případech však předpověď vzniku onemocnění může mít na osobu i škodlivé následky, spočívající v závažných emočních reakcích a/nebo v trvalém poškození pohledu

na sebe sama. Je tomu právě v případech, kdy žádná jasná prevence anebo terapie není schopna na daném stavu nic změnit. Otázky, na které si každý badatel musí sám odpovědět dříve než započne s testováním, jsou evidentní: Jaké jsou možnosti zabránit rozvoji té které choroby? Je možnost pečlivě osobu sledovat a podchytit nemoc v časném stadiu? Je skutečně tato choroba v časném stadiu léčitelná? Jaký je vztah v každém jednotlivém případě mezi „dobřečinním“ (možná prevence rozvoje anebo účinná léčba v časném stadiu, poskytnutí informace, která přispěje k učinění závažného životního rozhodnutí a pod.) a „škoděním“ (úzkost, strach, psychologické rozlady a/nebo přinejmenším medicalizace zdravé osoby)?

Členové rodiny? Informace o pozitivitě výsledku jedince by mohla být cenná pro jiné členy rodiny. Pozitivita testu může znamenat, že zdraví sourozenci, děti anebo i rodiče mohou být ve zvýšeném riziku. Je nutné si uvědomovat, že tito lidé si možná vůbec nepřejí vědět něco o výzkumu, který odhalil nepříznivý výsledek u jejich příbuzného s implikací i pro ně samotné. Právo nevědět může být pro někoho zrovna tak významné jako pro jiného právo vědět. Otázka, zda je vhodné jiné členy rodiny informovat, musí vždy stát na delikátní rovnováze mezi výše zmíněnými konfliktními pohledy. První povinností lékaře je „primum non nocere“. Poskytnutí informace bez jasného benefitu může vést k emoční i k sociální škodě.

Je třeba vnímat rovněž otázku zachování *důvěrnosti* vůči prvnímu testovanému a respekt k *soukromí* všech účastníků. Důvěrnost nabádá k tomu, aby výsledky nebyly nikomu sděleny bez souhlasu testovaného. A tak, jak patrně, může docházet i k těžce řešitelným etickým dilematům v rámci rodin, ke konfliktům mezi právy a zájmy jednotlivých členů.

Pro zaměstnavatele by znalost predispozice jedince ke zhoubnému onemocnění mohla mít svůj význam. Nicméně budoucí zaměstnanci mají výše zmíněné právo nevědět a i když už vědí, pak mají právo na důvěrnost a na zachování svého soukromí. Nemohou být pro tento svůj handicap nespravedlivým způsobem diskriminováni. Právo na práci jim nemůže být odnímáno jen na základě předpovědi rizika. Pokud by se genetické testování (vnímavosti vůči jakýmkoliv zhoubným chorobám, které jsou časté a jejichž léčení je mimořádně nákladné) stalo povinným a rozšířeným screeningovým vyšetřením, pak by to mohlo vést k tomu, že by se mnozí lidé stali nezaměstnatelnými.

Na druhé straně, pokud by jejich zdraví bylo ve speciálním riziku v určitém pracovním prostředí a pokud by testování mělo za cíl redukovat u nich pravděpodobnost propuknutí choroby a možnost časnější smrti, pak by to bylo k jejich dobru. Mnoho lidí by se rozhodlo raději pracovat jinde. V tomto případě by se téměř všechno mohlo vyřešit dobrovolnými screeningovými programy.

Totéž platí i pro pojišťovací společnosti. Ty argumentují, že slušnost a spravedlnost velí, aby každá osoba platila podle svého rizika vzniku onemocnění. Nicméně s ohledem na testování predispozice vůči chorobám zhoubným, možnost diskriminace je značná. Právo nepodstoupit testy nebo neodhalit výsledek by mělo i zde převážet nad zájmy pojišťovatelů.

Nejčastější formou **screeningových** programů u dospělých jsou v současnosti selektivní screeniny predispozice vůči určitému typu nádoru v určitých rodinách. Testování samotného genu je dnes možné např. u dědičné formy kolorektálních karcinomů. Je rovněž možné v určitých rodinách vytypovat ženy ve velkém riziku karcinomu prsu (nebo i vaječníku) zjištěním přesně definované mutace. Cílem je časná detekce nádoru a časná léčba. I v těchto případech si je však nutno uvědomit, že zdraví lidé by měli být testováni jediné tehdy, je-li to skutečně nutné pro jejich dobro. U mnohých odborníků je totiž tendence dívat se na „zdravé“ členy rodiny jako na nemocné a je zde potom velké riziko medicalizace těchto jedinců. Je-li zdravý člověk zahrnut do studie, pak musí být jasný plán předem, co se bude dít, naleznou-li se u něj daná abnormalita. Nutnost návaznosti na *genetické poradenství* by mělo být

samozřejmostí. Lékaři (vědečtí pracovníci) musí rovněž dbát na to, aby rodiny se zvýšeným rizikem choroby nebyly příliš zatěžovány výzkumnými projekty.

Pokud jde o screeningové a poradenské programy samotné, pak je vhodné zamyslet se i nad jejich vědeckou hodnotou a nad rozložením poměru výdajů k získanému dobru. Než se program zahájí je třeba zvážit

- častost a tíži sledované choroby
- dostupnost určité možnosti prevence anebo účinnost léčby
- rozsah, do jaké míry zjištění pomocí screeningu vede ke zlepšení průběhu choroby
- validitu a bezpečnost screeningových vyšetření
- přiměřenost nákladů k zajištění efektivity screeningu a následného sledování dotyčného
- náklady celého programu
- přijetí programu jak lékaři tak i veřejností.

Respekt k *autonomii* jedinců vyžaduje, aby jakékoliv programy byly dobrovolné a aby veškeré zásady, týkající se informovaného souhlasu (viz výše), byly dodrženy. Je nutno ověřit pochopení celé záležitosti. Je nutná i jasná domluva, co se bude dít s výsledkem vyšetření a i s odebraným vzorkem.

Je třeba dodržovat rovněž etické zásady *výzkumu* za použití lidských subjektů. Vše, co již bylo řečeno, zde samozřejmě platí rovněž (oblasti se vzájemně prolínají). Zde lze připomenout ještě i otázku, jak bude zajištěno, že *identita* těch, kteří se výzkumu účastní, bude zachována v důvěrnosti? Je možné, aby studie byla provedena na úplně anonymních vzorcích? V některých epidemiologických studiích by tomu tak být mohlo. Častěji však, obzvláště ve studiích prospektivních, by bylo vhodné určitou informaci o jedincích zachovat, ale tak, aby jejich identitu nebylo možno přímo přiřadit k určitému vzorku. To by bylo možné až po určitém dekodování.

V laboratorní praxi je vhodné všude, kde je to jen možné, oddělovat na jedné straně odebrané vzorky pro účely diagnózy, léčby a péče a na straně druhé vzorky pro výzkum.

Pokud jde o použití již uskladněných vzorků pro další výzkum, předchozí souhlas má být získán pro každé vyšetření.

Bylo by jistě žádoucí zamýšlet se rovněž nad vytvořením jednotných zásad pro genetické testování v onkologii v celé České republice.

V současné době se řada celosvětových organizací snaží jasně formulovat zásady, týkající se uvedeného. Je třeba připomenout alespoň „*Umluvu na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny*“ Rady Evropy (Oviedo, 1997), kterou Česká republika podepsala v r. 1998 a v současnosti ji připravuje k ratifikaci. Celá kapitola (IV) je věnována lidskému genómu a její článek 12 se týká prediktivního genetického vyšetření:

„Vyšetření, která předpovídají geneticky podmíněné nemoci, nebo která slouží k určení nositele genu způsobujícího nemoc, nebo k odhalení genetické predispozice nebo náchylnosti k nemoci, lze provést pouze pro zdravotní účely nebo pro vědecký výzkum spojený se zdravotními účely a v návaznosti na odpovídající genetické poradenství.“

V článku 11 téže kapitoly je řečeno, že „jakákoliv forma diskriminace osoby z důvodu jejího genetického dědictví je zakázána“.

V jiných kapitolách je prostor věnován obecným ustanovením, souhlasu, ochraně soukromí a právu na informace, vědeckému výzkumu, atd. Úvahy a doporučení zmiňovaná výše, jsou v souladu s touto Umlouvou, v níž je mimo jiné i zakotveno (Kap. I, čl. 2): „Zájmy a blaho lidské bytosti budou nadřazeny zájmům společnosti nebo vědy“.

Předneseno v angličtině („Ethical aspects of the measurement of genetic susceptibility to malignant tumours“) 7. listopadu 2000 na konferenci MEFA 2000, v rámci satelitního symposia „Současná toxikologie a genetika v onkologické prevenci“.

Literatura

1. **Advisory Committee on Genetic Testing: Genetic research and ethics.** Bull. Med. Eth. (London), February 1999, s. 21 - 24.
2. **Archer, L.: Predictive genetics and eugenics.** EACME News, January 1998, s. 1 - 8.
3. **Genetic testing (consent and confidentiality).** Hansard, 23. 5. 00, cols 877 - 879 (záznam z diskusí v Parlamentu), Bull. Med. Eth. (London), June 2000, s. 2 - 2.
4. **Munzarová, M.: Etická problematika screeningu.** Prakt. Lék., 75, 1995, s. 437 - 439.
5. **Murray, T. H., Botkin, J. R.: Genetic testing and screening: Ethical issues,** In: Encyclopedia of bioethics, Ed. Warren T. Reich, Simon & Schuster Macmillan, New York, 1995, s. 1005 - 1011.
6. **Nuffield Council on Bioethics: Genetic screening. Ethical issues.** London, 1993.