



16.11.2013

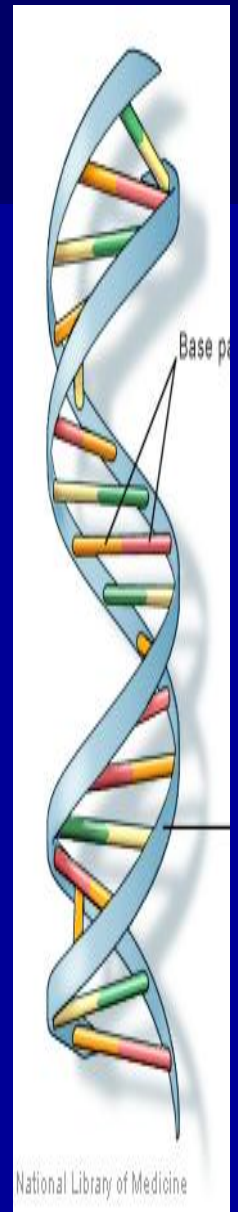
# Problemy bioetyczne ingerencji medycznych zaburzających genetyczne i epigenetyczne uwarunkowania rozwoju człowieka

**Alina T. Midro**

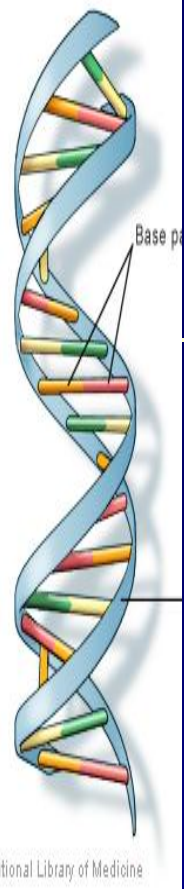
**Zakład Genetyki Klinicznej**

Uniwersytet Medyczny

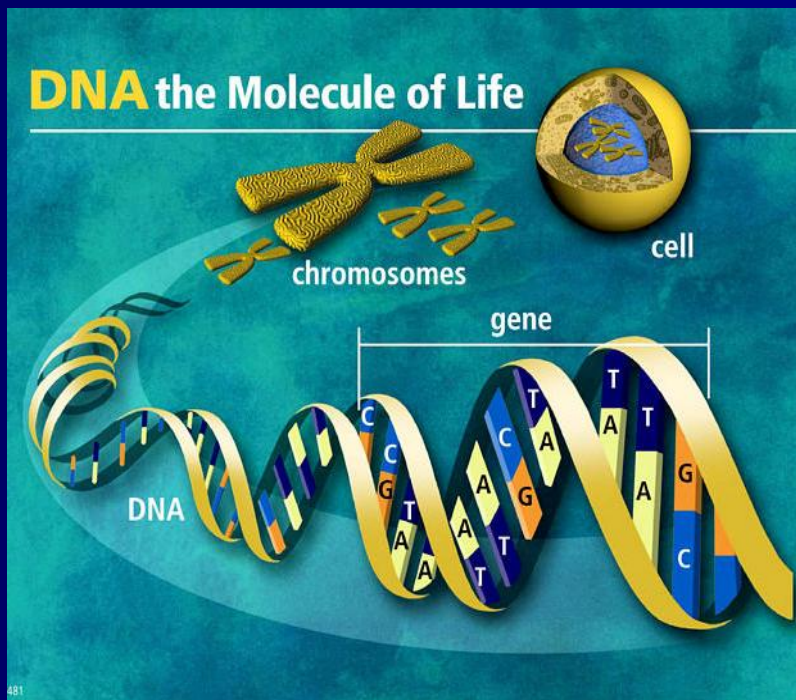
w Białymstoku



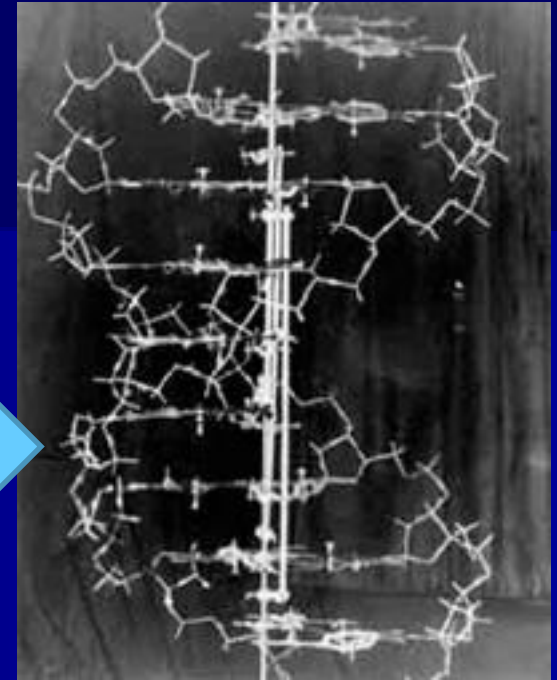
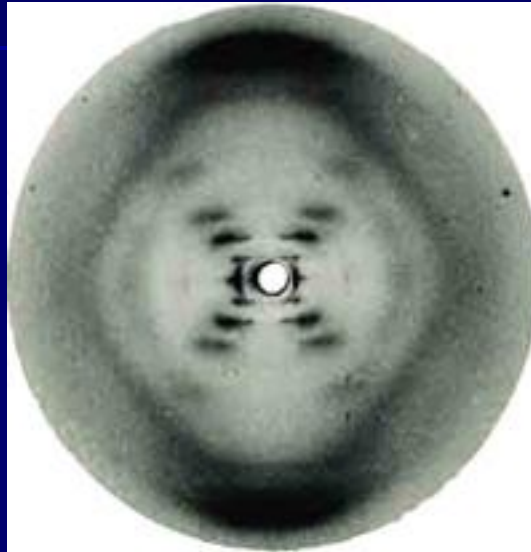
# DNA ---molekuła życia



tional Library of Medicine

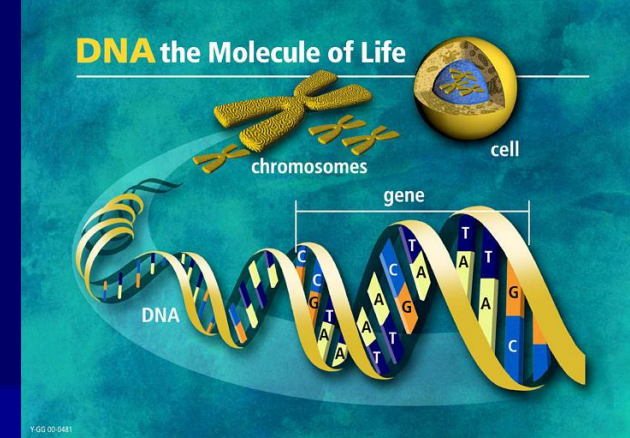
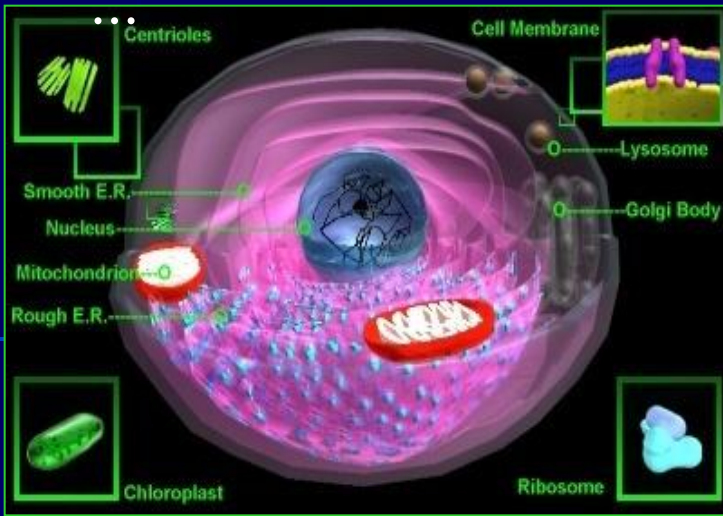


- *Molekuła życia* została nazwana cząsteczka kwasu **dezoksyrybo - nukleinowego (DNA)**, w której zawarta jest informacja o strukturze i rozwoju organizmu
- ( **nukleotydy – jak literki pisma to baza danych** )



**Rosalind Franklin's** original X-ray diffraction photo revealed the physical structure of DNA.  
OREGON STATE UNIVERSITY LIBRARIES SPECIAL COLLECTIONS

In 1953, Watson and Crick created their historic model of the shape of DNA: the double helix.  
COLD SPRING HARBOR LABORATORY ARCHIVES

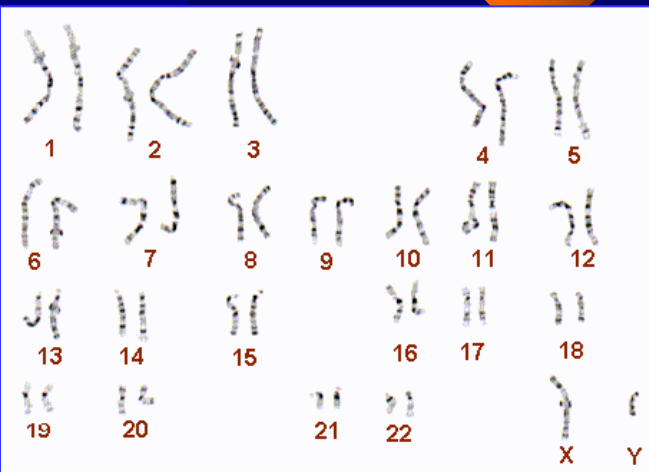


- Skrócone nici DNA są w **każdej** komórce , w których jest **jądro komórkowe i mitochondria**.
- W nich znajdują się **jest cała informacja genetyczna odpowiednio upakowana tworząc indywidualny genom**



# Gdzie są geny? cd.

Materiał genetyczny formujący się podczas podziału komórki to chromosomy (23 pary) i tworzy karyotyp





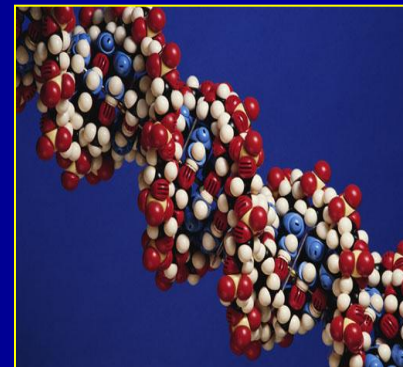
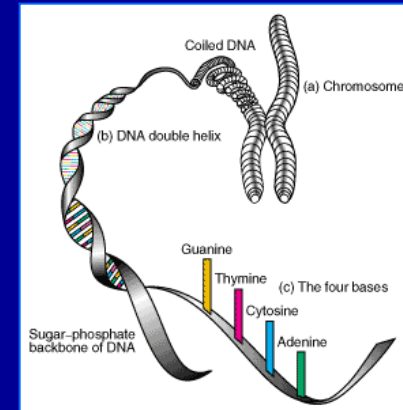
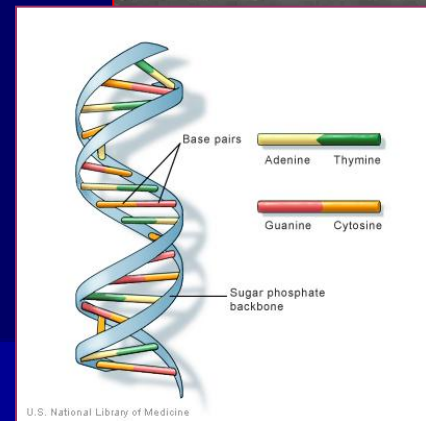
# Z informacji zawartej w GENACH tworzących genom

czyli na planie zapisanym w DNA  
są budowane

wszelkie struktury białkowe,  
narządy, ciało człowieka  
i determinanty jego funkcjonowania

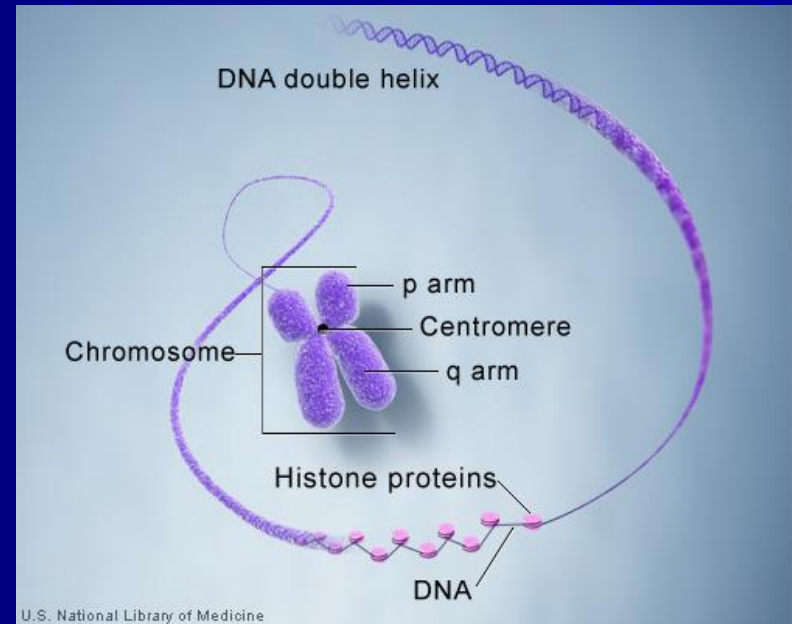
**Odczyt** poszczególnych elementów  
genomu jest realizowany na na  
różnych etapach rozwoju  
organizmu

poprzez skomplikowane mechanizmy  
**warunkujące dostęp** do jego odczytu  
(np. modelowanie chromatyny)

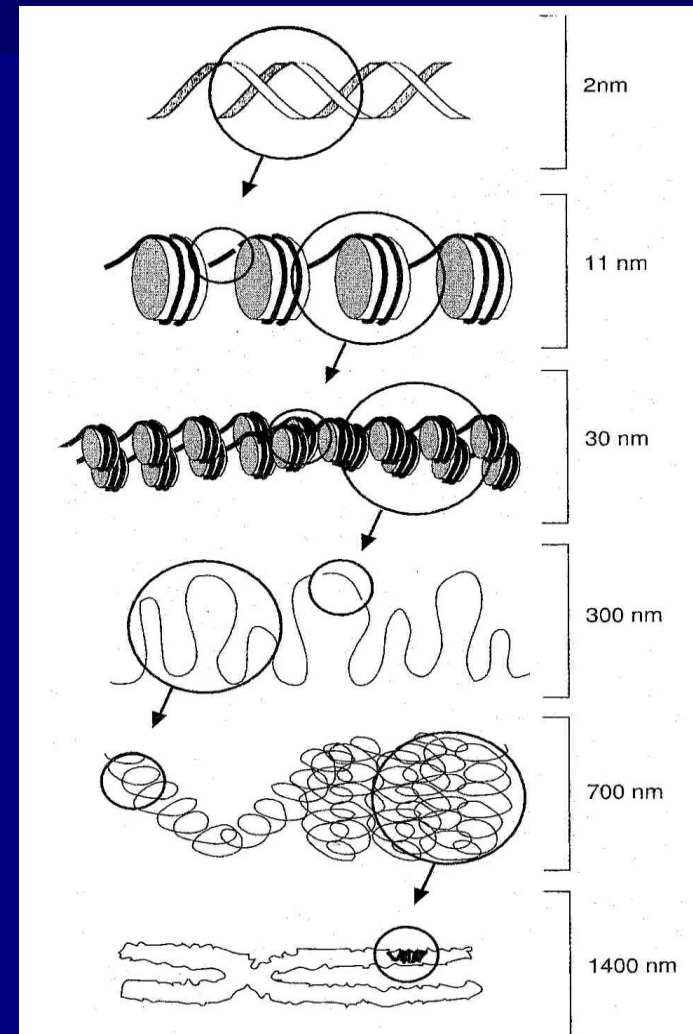
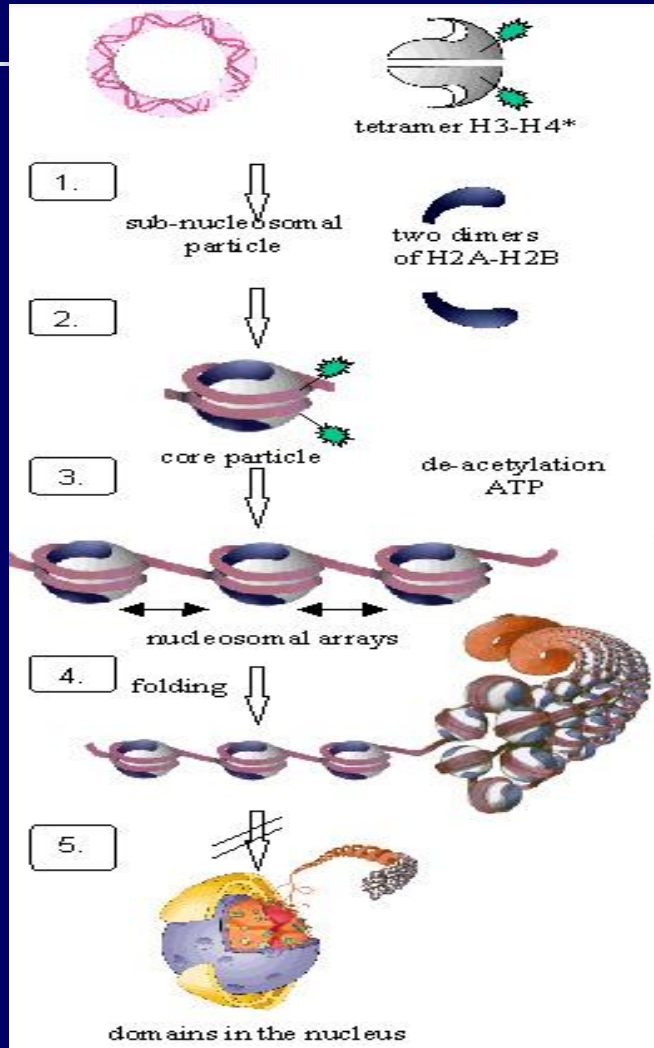


# Dostęp do odczytu informacji genetycznej

**Wydobywanie informacji** czy też uzyskanie dostępu do odczytu informacji genetycznej (modelowanie chromatyny)

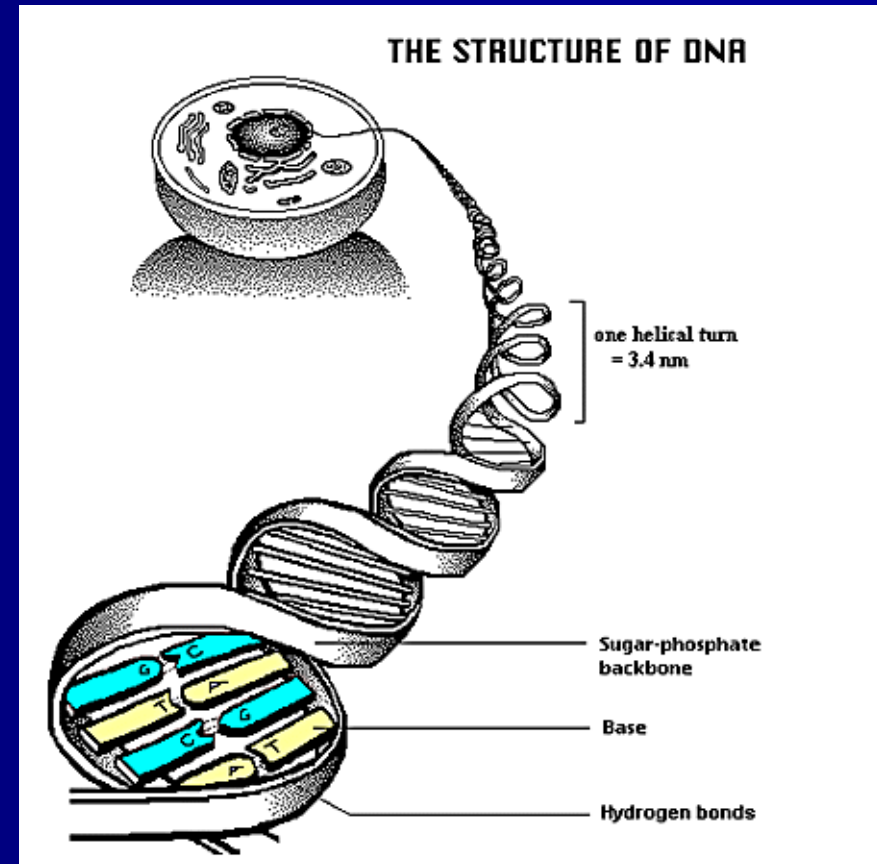
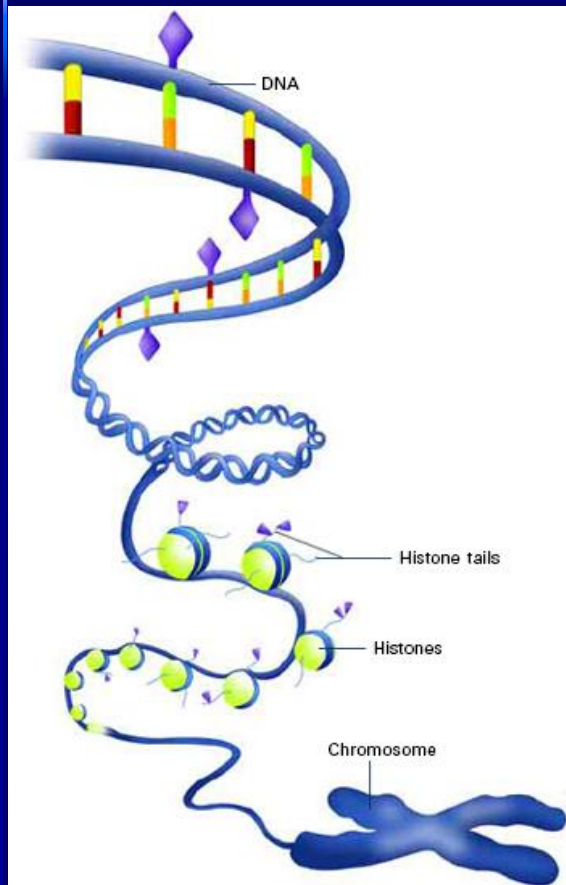


# Struktura chromatyny





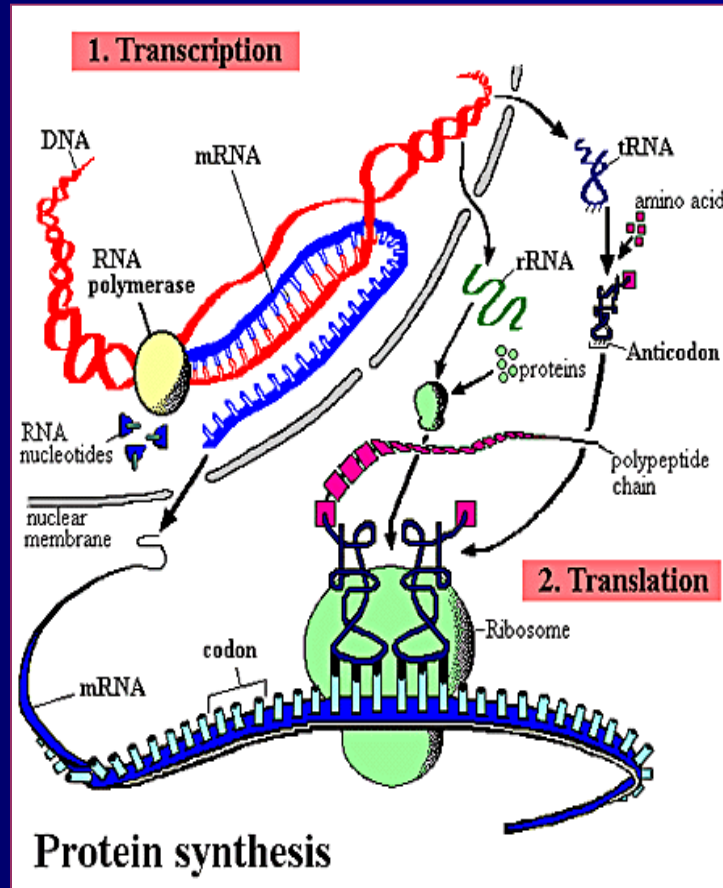
# DNA upakowane w jednej komórce ma 2m



# Odczytywanie informacji genetycznej według kodu

## transkrypcja i translacja

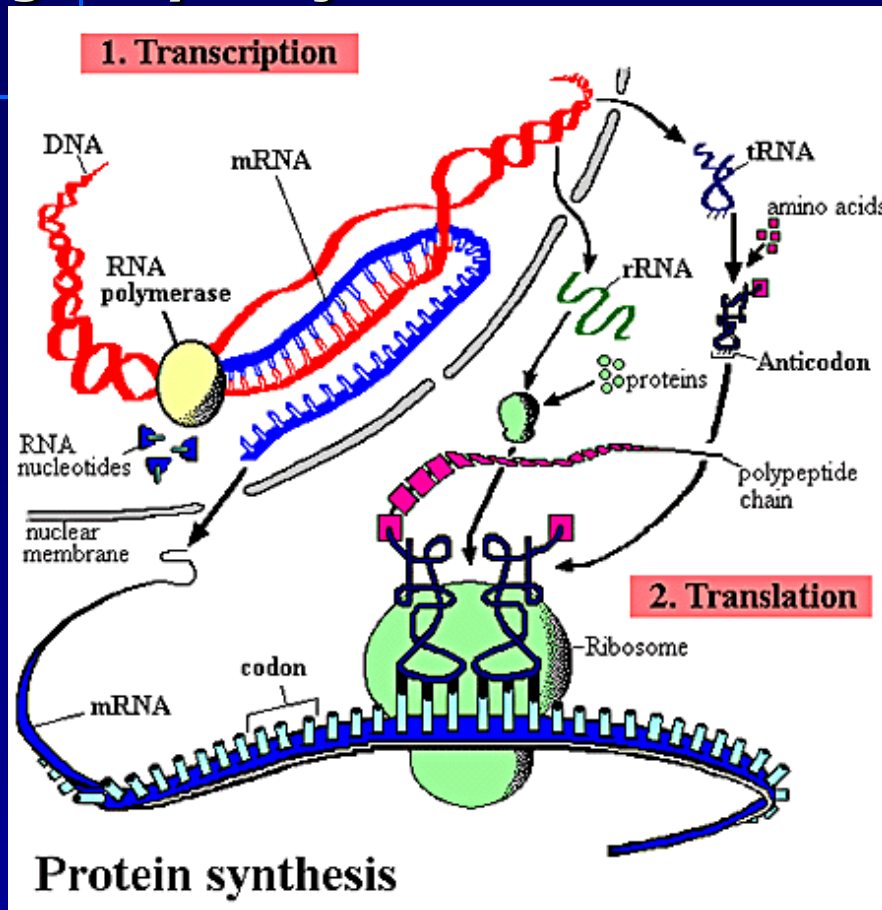
Transkrypcja  
przepisanie informacji zawartej w DNA na mRNA  
*messenger = informacyjny*



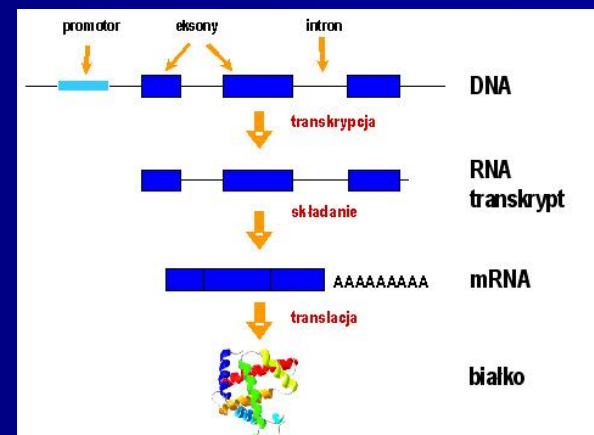
Podstawa szyfru życia typ i kolejność nukleotydów DNA  
Wg kodu-  
3 nukleotydy –  
1 aminokwas

Translacja  
przetłumaczenie informacji z mRNA  
na białko

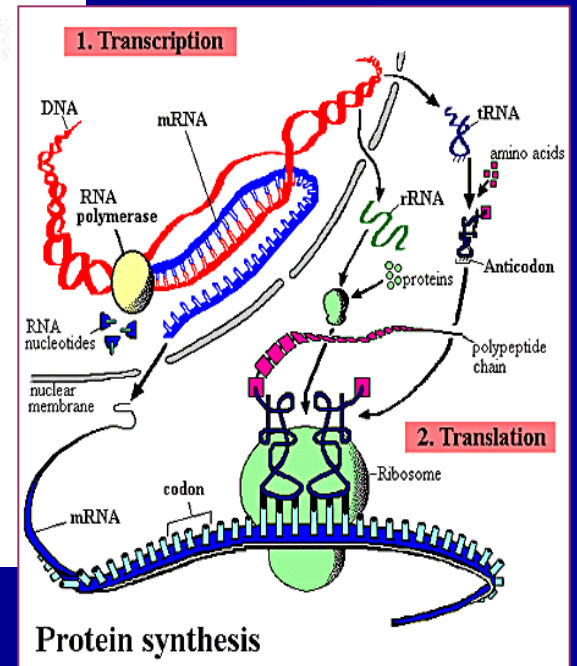
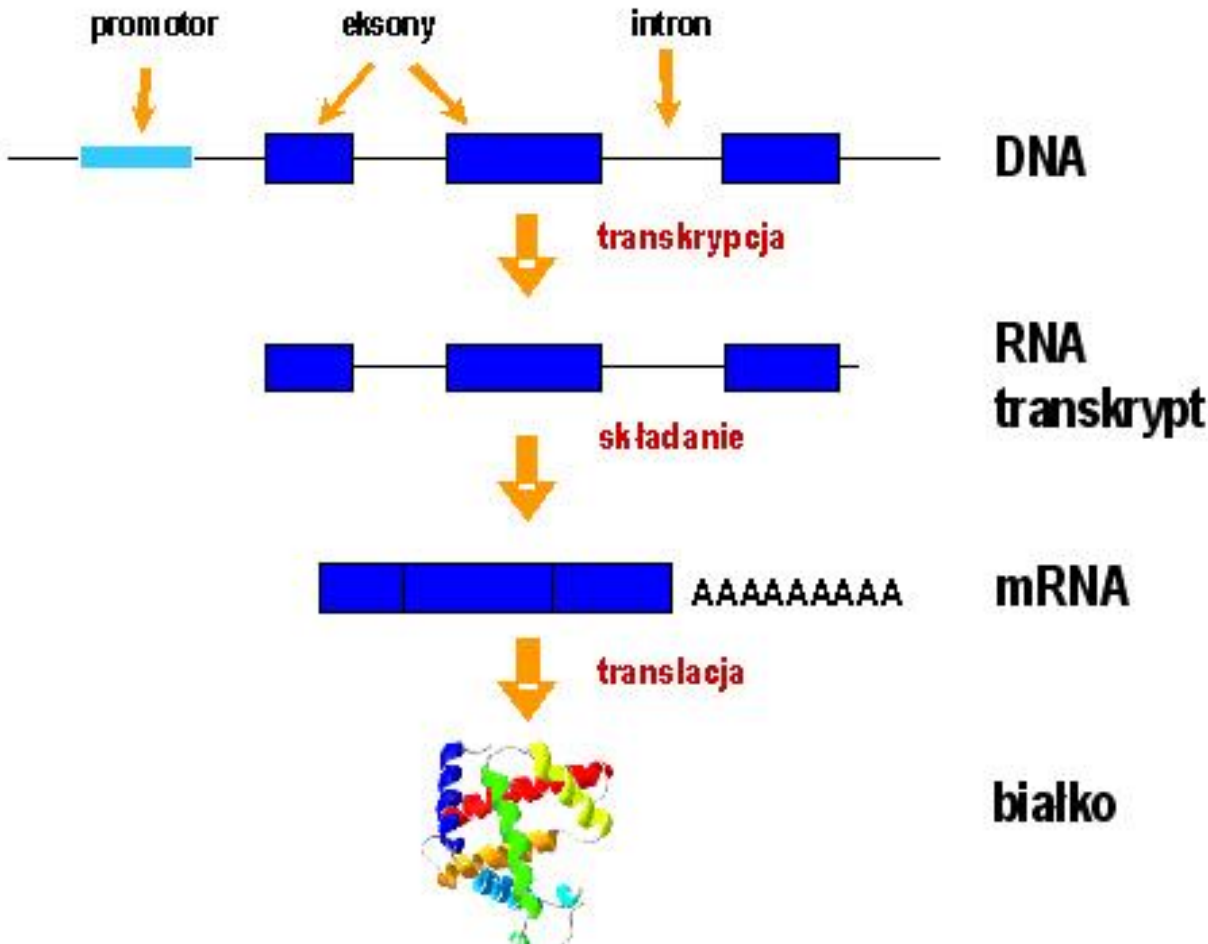
# Przepisywanie i tłumaczenie informacji genetycznej



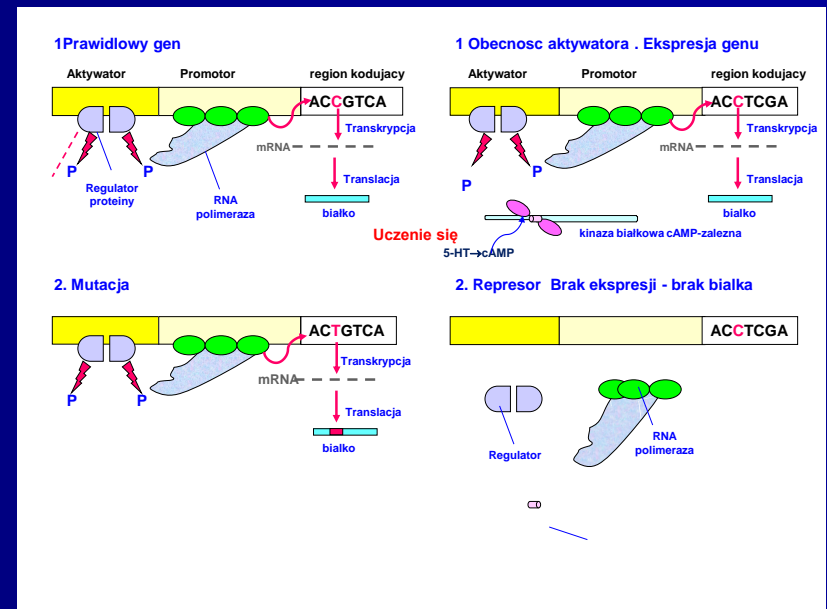
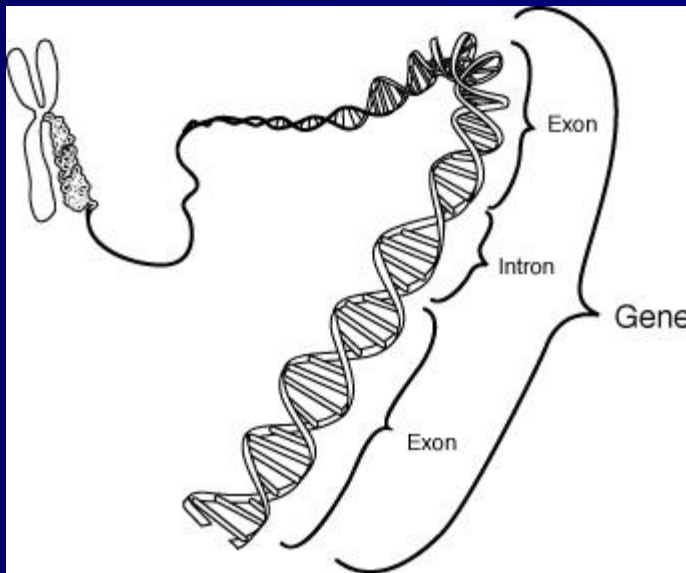
Kolejność nukleotydów RNA przepisanego z DNA określa naturę powstającego białka. Ponieważ kolejność nukleotydów w każdym genie (a więc i w powstającym na jego bazie RNA) jest inna, każdy z nich determinuje wytwarzanie innego białka.



# Ekspresja genu

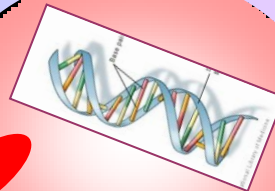
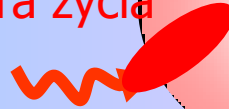


# Odczytywanie informacji genetycznej podlega licznym regulacjom „w czasie i w przestrzeni”





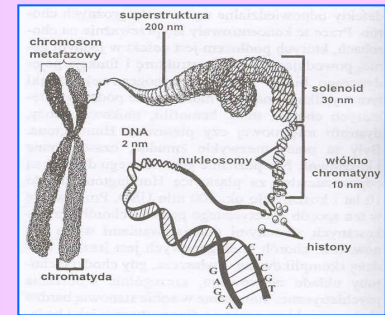
Iskra życia



**spotkanie**  
**komórki jajowej z plemnikiem**  
zakończone koncepcją  
**generuje kaskadę zmian molekularnych**  
na bazie przetworzonej informacji genetycznej  
przodków wpisanej w materię  
jest równoznaczne  
z

**powołaniem do życia**  
**nowej istoty ludzkiej**

nowego przedstawiciela *Homo sapiens*





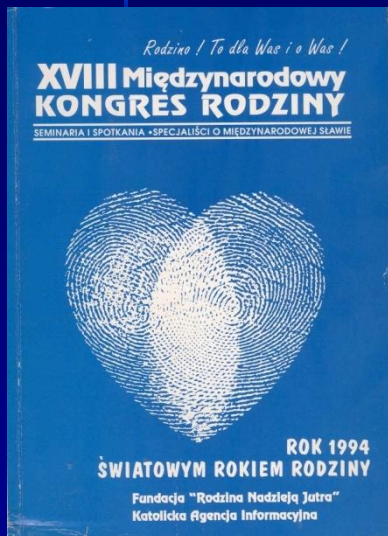
„Godność  
istoty  
ludzkiej”

*prof. Jerome Lejeune*

„**Dla genetyka** godny uwagi jest fakt, że posługujemy się tym samym słowem, aby określić zarówno nową ideę, która przychodzi nam na myśl, jak i **powołanie do życia nowej istoty ludzkiej**.

Jest to słowo: **koncepcja** (...) Nie popełnimy błędu używając tego słowa w genetyce. Bo czym więc jest koncepcja czyli zapłodnienie? Tak naprawdę **wpisaniem informacji w materię**, chociaż ta nie jest już wtedy zwykłą materią tylko **staje się nowym**

**człowiekiem** (...).”



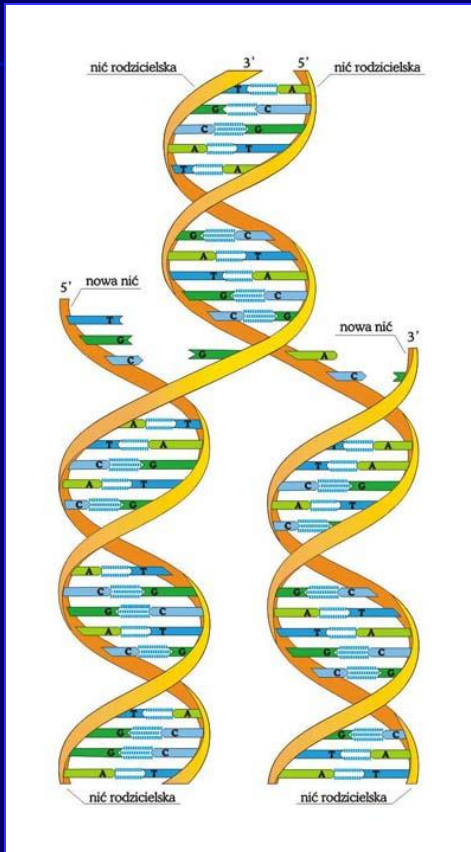
**Warszawa 04 1994**  
**XVIII Międzynarodowy**  
**Kongres Rodziny**





**Fascynacja nowoczesnymi  
procedurami medycznymi  
powstającymi wraz z rozwojem  
wiedzy i technologii nigdy nie  
powinna przesłaniać naszej  
lekarskiej troski o dobro każdego  
człowieka, nawet tego w  
najwcześniejszej fazie swojego  
rozwoju zgodnie z przyjmowaną  
łacińską zasadą *Primum non nocere***

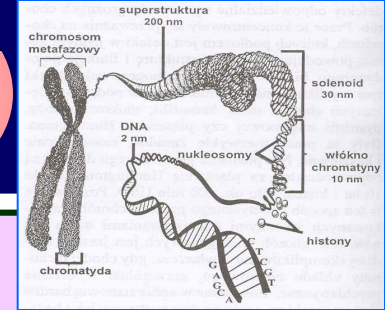
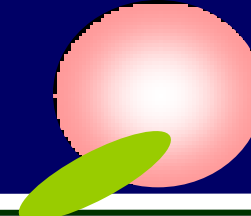




Podczas zapłodnienia dokonuje się wybór indywidualnego wariantu informacji genetycznej, która będzie odtwarzana w ciągu całego rozwoju danego człowieka według ustalonych norm i prawideł



# metody zapłodnienia in vitro



■ Dojrzewanie komórek jajowych pod wpływem stymulacji hormonalnej (lekami ??) ,



■ koncepcja i rozwój wczesnego zarodka

w nienaturalnych warunkach ( np. SWIATŁO!!!) poza

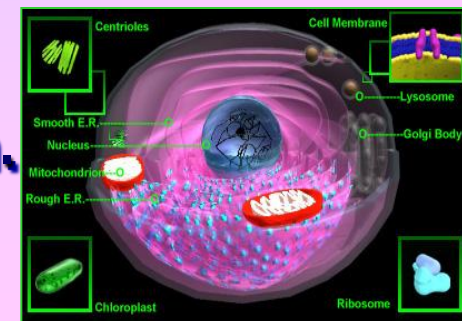
organizmem matki

zmiany w strukturach komórkowych

i procesach molekularnych

prowadzących do zaburzeń genetycznych.

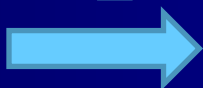



Jakie to zmiany ?



# Aberracje chromosomowe

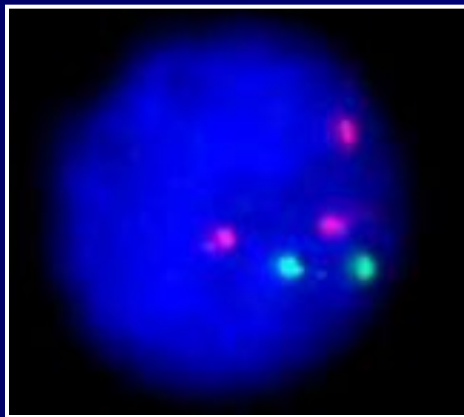
- Zwiększona częstość zmian liczbowych chromosomów po procedurze in vitro

niezależnie od wzrostu  częstości związanym z wiekiem matki

- trisomia 21  z. Downa
- monosomia X  z. Turnera
- dodatkowy X  z Klinefeltera
- inne chromosomy  poronienia

# Diagnostyka preimplantacyjna

- Badanie jednej komórki z embrionu przed implantacją
- Mutacje wybranych genów
- Chromosomy metodą FISH



Zmniejszenie efektywności IVF\ICSI



liczby ciąż jak i liczby urodzeń  
**Metaanaliza grupa 1 512 kobiet**

*Checa i wsp 2009*

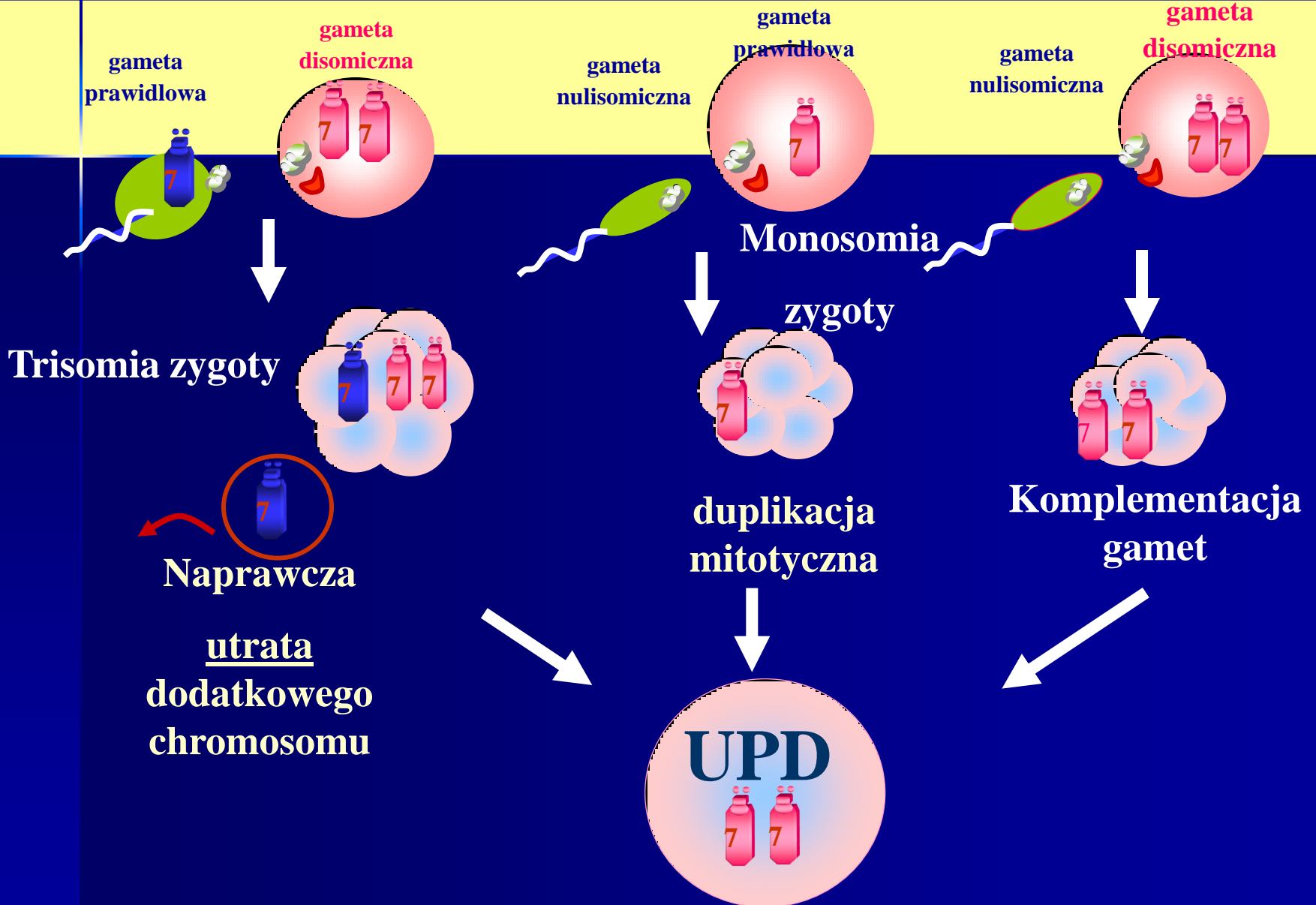
# Zmiany pietnowania genomu

- Procesy naprawcze zmian chromosomów



- Ryzyko schorzeń pietna genomowego
- $PWS < RSS < BWS < AS$

# Mechanizmy powstawania matUPD



PIĘTNOWANIE



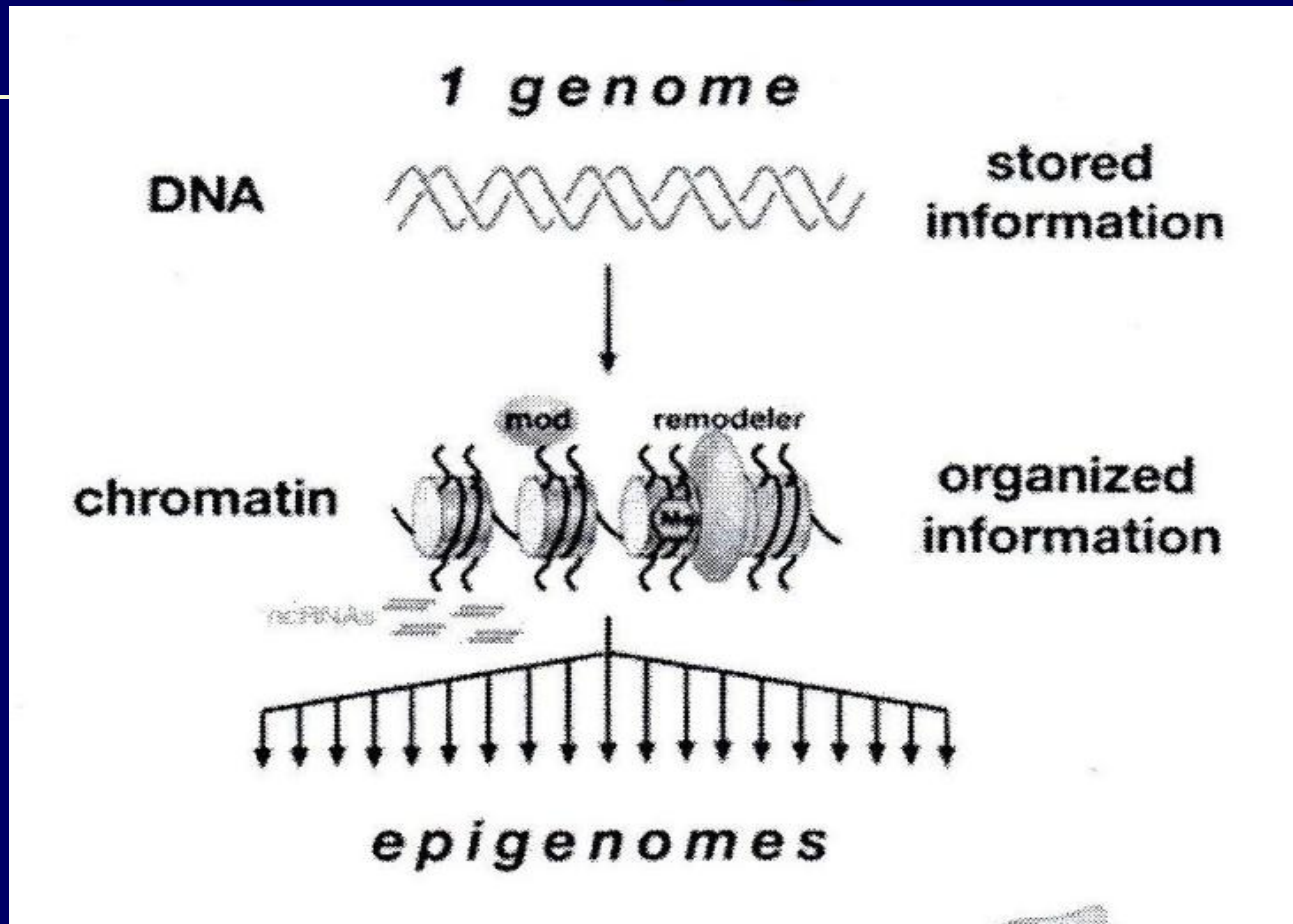
# Piętno genomowe

Mechanizm biochemiczny  
piętnowania:

- **zróżnicowana metylacja cytozyny,** w parach CpG kodującego odcinka DNA

geny podlegające piętnowaniu,  
wykazują zróżnicowaną ekspresję zależnie  
**od pochodzenia rodzicielskiego**

# Genom - epigenom



*(Hochberg i wsp Endocrine Reviews 32: 159–224, 2011)*

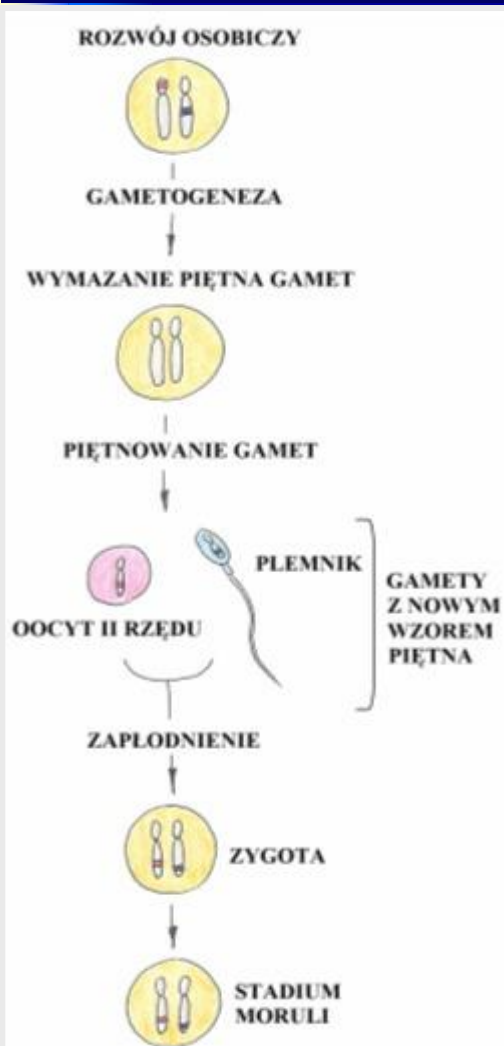


# Podawanie hormonów matce w celu indukcji dojrzewania komórek jajowych

Superowulacja wpływa na proces metylacji (piętnowania)

zarówno **podczas oogenezy na oocyty** jak też na działanie produktów genów piętna matczynego niezbędne do **utrzymania piętna podczas okresu preimplantacyjnego**

# Piętnowanie w toku rozwoju



## Metylacja i jej rola regulacyjna wobec rodzicielskiego piętna genomowego

Methylation of DNA is an epigenetic modification critical for gametic imprinting  
Marta Olszewska, Maciej Kurpisz

Postepy Hig Med Dosw.  
2010; 64: 642-649



# Piętno genomowe

- W metodzie in vitro mogą być wykorzystane gamety, które **nie osiągnęły** wymaganego **poziomu dojrzałości** w zakresie piętnowania genów, bowiem geny ulegają piętnowaniu na różnym etapie rozwoju komórek rozrodczych
- wówczas w powstałym zarodku mogą się pojawić **zaburzenia rozwoju** na skutek braku prawidłowej aktywacji genów niezbędnych do jego rozwoju = **schorzenia genetyczne –gdy letalne to poronienia , ciężce obumarłe**

# Zaburzenia piętnowania

mogą wynikać z

- przeprowadzania manipulacji na oocytach
- dojrzewania oocytów *in vitro*
- hiperstymulacji jajników,
- pozyskiwania do zapłodnienia *in vitro* niedojrzałych plemników

# procedury In vitro a genom człowieka

- **Sztuczne wprowadzanie genetycznych uwarunkowań** zaburzeń rozwojowych u potomstwa uzyskiwanego w wyniku koncepcji In vitro może być także zagrożeniem zdrowia i życia następnych pokoleń i dlatego należy prowadzić dalsze badania nad rzetelnym wyjaśnieniem mechanizmów ich powstawania i szczegółową oceną skali **zagrożeń na dziś i na jutro** , których powstawanie nie budzi już dzisiaj wątpliwości .

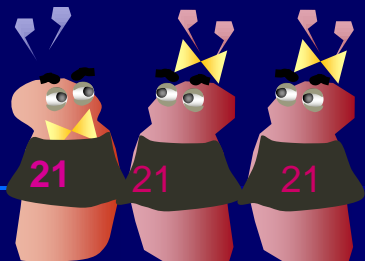
# J Lejeune



- *„Trudno jest ocenić zagrożenia czyhające na rodzaj ludzki ze strony obciążeń genetycznych. Poszczególne schorzenia genetyczne występują bardzo rzadko, ale katalog tych schorzeń jest tak szeroki, że – jak się okazuje – bliski czworo dzieci na sto jest dotkniętych w różnym stopniu jedną z nich.*
- *Weźmy pod uwagę tylko jeden objaw – niewątpliwie najbardziej dramatyczny, ponieważ jedynie człowiek może nań cierpieć, ale i najbardziej dehumanizujący, gdyż nie pozwala jemu być w pełni sobą – jakim jest niepełnosprawność umysłowa. To studiowanie przyczyn tego ogromnego nieszczęścia poświęciłem całą swą działalność badawczą.”*

Clara Lejeune Życie jest szczęściem

# 50 lat cytogenetyki klinicznej



**JEROME LEJEUNE**

13 June, 1926

-3 April, 1994



Raymond Turpin  
(1895-1998)



**PARIS 1959**  
**Lejeune,**  
**Gautier,**  
**Turpin**



**M. GAUTIER**

J. LEJEUNE, M. GAUTIER et R. TURPIN.  
Les chromosomes humains en culture de  
tissus.

C. R. Acad.Sciences, 26 janvier 1959.

Etude des chromosomes somatiques  
de neuf enfants mongoliens.

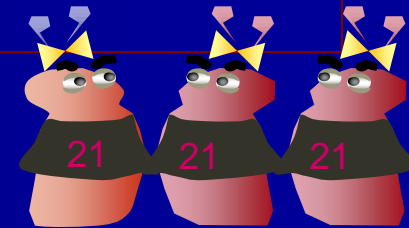
C R Hebd Seances Acad Sci. **1959 Mar**

# Co to jest zespół Downa?



Zespół Downa jest współwystępowaniem powtarzalnych objawów klinicznych morfologicznych i behawioralnych w fenotypie osoby na skutek dodatkowej informacji genetycznej zawartej w chromosomie 21

Należy do tzw. mniejszości genetycznych.





# Fenotyp behawioralny



- Myślenie konkretne
- Wysoko rozwinięta inteligencja emocjonalna
- Osłabione kojarzenie relacji abstrakcyjnych

*Papageno*

W. A. Mozart „Czarodziejski Flet”

Rodzina! To dla Was i o Was!

## XVIII Międzynarodowy KONGRES RODZINY

SEMINARIA I SPOTKANIA • SPECJALNOŚCI O MIĘDZYNARODOWEJ SŁAWIE



ROK 1994  
ŚWIATOWYM ROKIEM RODZINY

Fundacja "Rodzina Nadzieją Jutra"  
Katolicka Agencja Informacyjna

W 1994r na Międzynarodowym Kongresie Rodziny w Warszawie prof. J Lejeune mówił z ekranu:

***„Każde życie, nawet upośledzone w oczach świata, zasługuje na to, aby je przeżyć; (...) w oczach zranionego dziecka możemy odnaleźć wielką miłość, jeśli odważymy się je pokochać; (...) mimo choroby dziecko jest zdolne do miłości i czułości i – dlaczego by nie!? – do odczuwania szczęścia”***



# Niechciane dzieci

Na świat przychodzą dzieci z niechcianymi zaburzeniami genetycznymi i tylko z tego powodu stają się niechcianymi dziećmi.

Niechcianymi dziećmi w domu, na podwórku, w odbiorze społecznym i... w gabinecie lekarskim.



**Trisomia 21** jest czynnikiem ryzyka ograniczonej przeżywalności dzieci w okresie prenatalnym

**1) jako wynik naturalnej selekcji biologicznej (poronienie samoistne, ciąża obumarła)**

**wynikającej z ciężkości wad rozwojowych towarzyszących zespołowi Downa**

**(przeżywa do terminu porodu co 7 me dziecko z tri 21 w warunkach naturalnych )**

**2) jako wynik aborcji, inaczey terminacji ciąży!!!**

**Diagnostyka prenatalna jako denuncjacja tri21 i zniszczenie ( % ???? - diagnozowanych dzieci!!!! ) lub objęcie matki opieką hospicyjną**

*Program badan prenatalnych jako program profilaktyki ???w wad rozwojowych Min Zdrowia i NFZ*



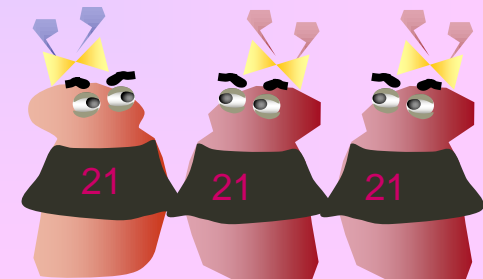
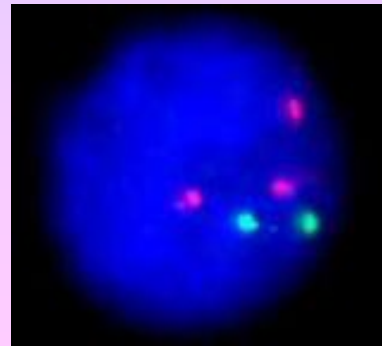
**7** **1**



# Jérôme Lejeune



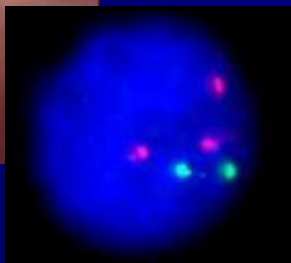
«Jérôme Lejeune était un visionnaire. Avec l'arrivée et la banalisation du diagnostic prénatal, il avait senti qu'une course allait commencer entre la recherche pour la guérison des patients trisomiques et leur élimination. La vocation du médecin reste de soigner.»  
Jean-François Mattéi, Journées Internationales Jérôme Lejeune 2004.



# J Lejeune -przyjaciel Jana Pawła II



13.05. 1981



*Każde życie ma swoją bezcenną wartość”-*

prof. Lejeune

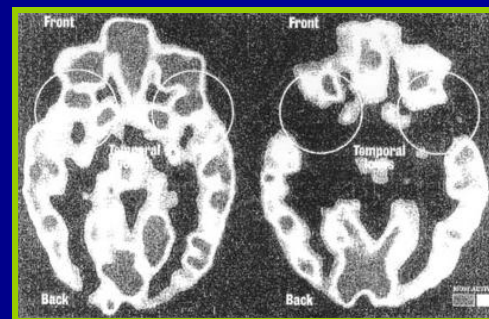
•Jérôme Lejeune died on Easter Sunday, 1994. The day after Dr. Lejeune's death John Paul II spoke these words:

•“We find ourselves today faced with the death of a great Christian of the twentieth century, a man for whom the defense of life had become an apostolate. It is clear that, in the situation of the world today, this form of apostolate among the laity is particularly necessary... ”

# Rozterki genetyka

- Dialog genów ze środowiskiem

*Efekt społecznej izolacji – zmiany tempa rozwoju mózgu*



- Eugenika prenatalna

a działania

w kierunku akceptacji

dziecka „genetycznego” po urodzeniu

i przeciwdziałanie wtórnemu

upośledzeniu umysłowemu



47,XY,+21



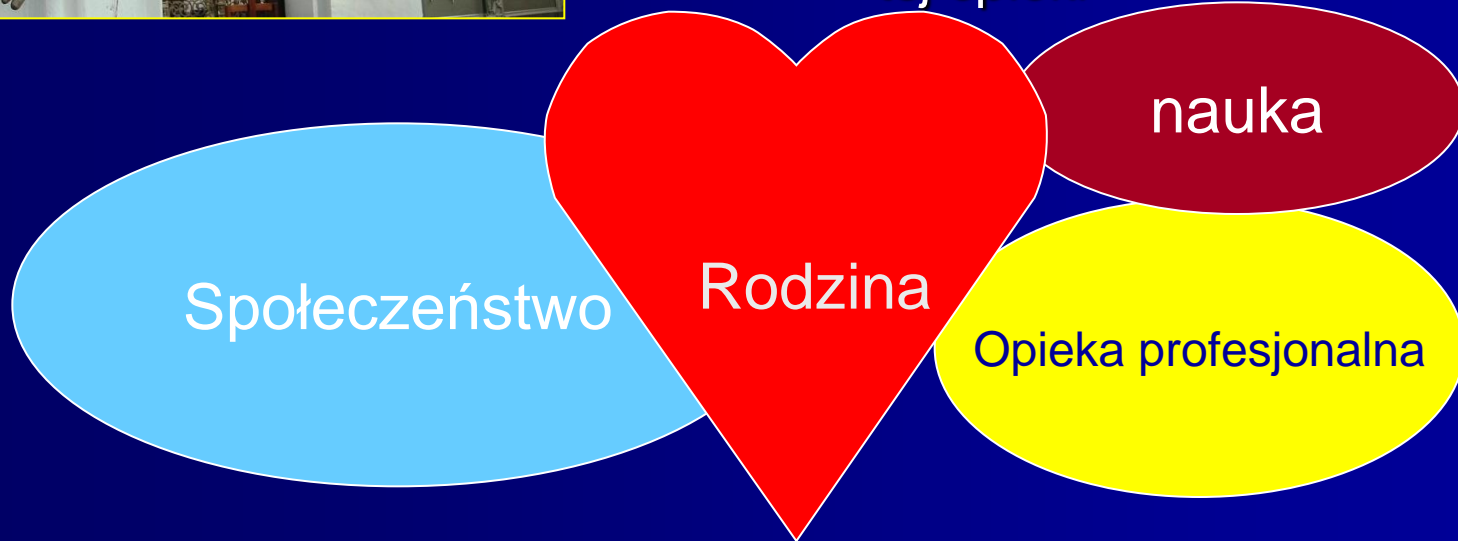
Gwiazdy i zespół Downa



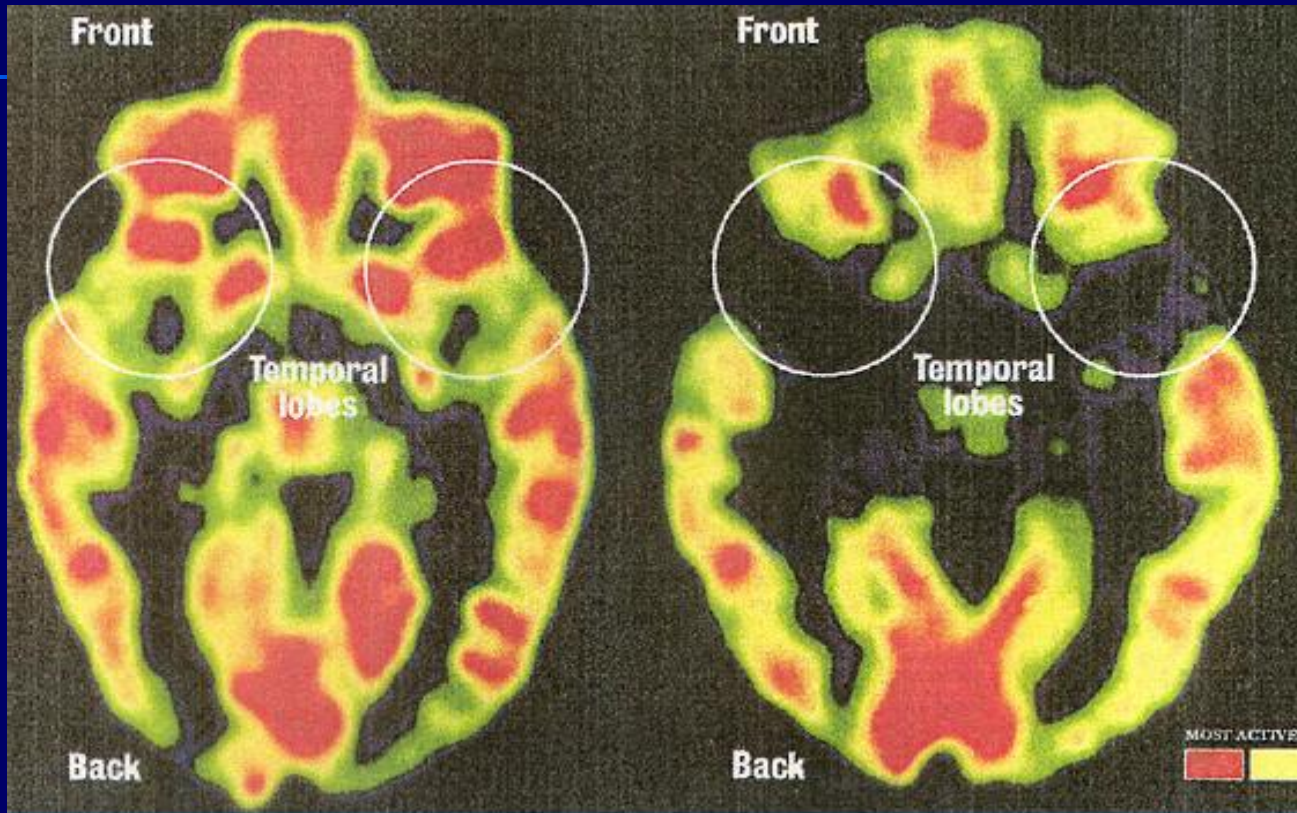
# Rodzina - społeczeństwo



- Rodzice potrzebują wsparcia psychologicznego po diagnozie
- Potrzebują wiedzy jak opiekować się odmiennym dzieckiem i je wychowywać
- potrzebują wsparcia społecznego w sprawowaniu tej opieki



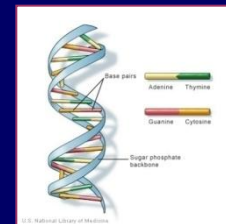
# Efekt społecznej izolacji – zmiany tempa rozwoju mózgu



dziecko zdrowe

dziecko odrzucone

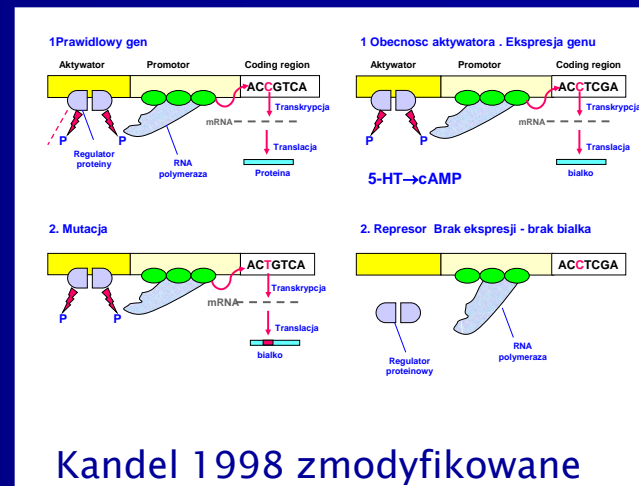
# Nagroda Nobla 2000 Eric Kandel



## Zapamiętywanie poprzez synapsy, geny i czynniki wzrostu dendrytów

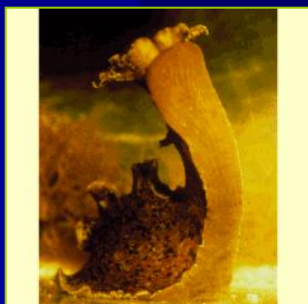


Eric Kandel odkrył molekularny mechanizm powstawania skojarzeń, bez których uczenie się byłoby niemożliwe

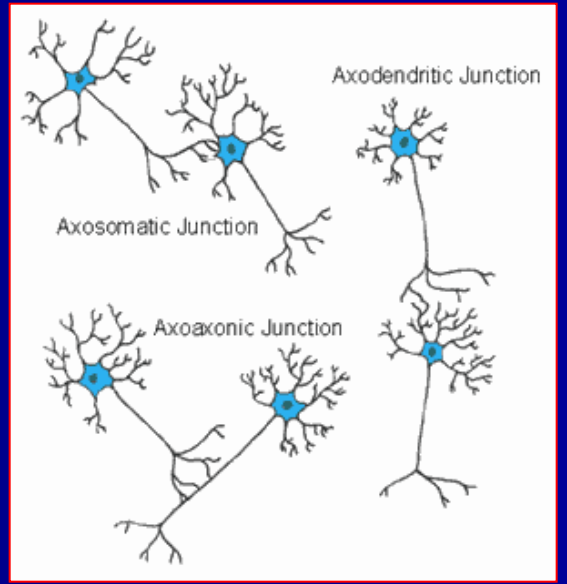
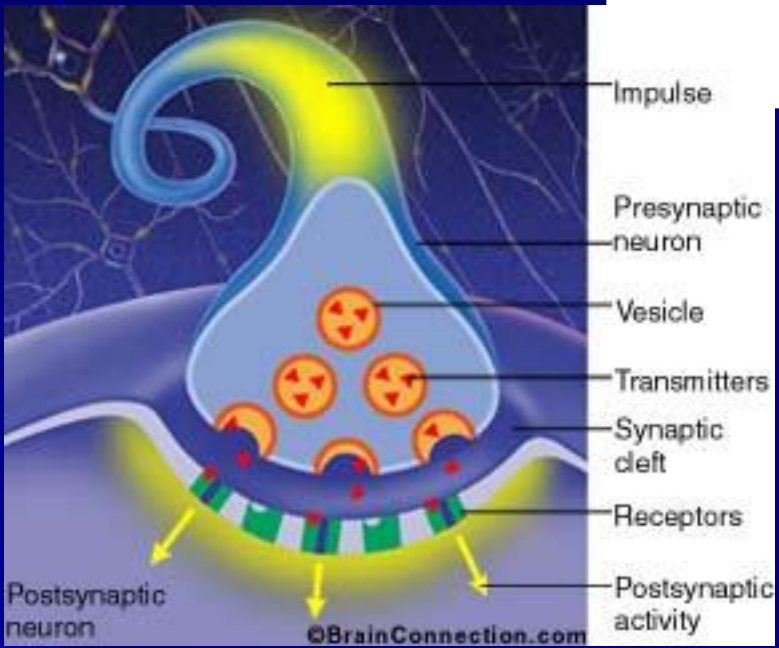
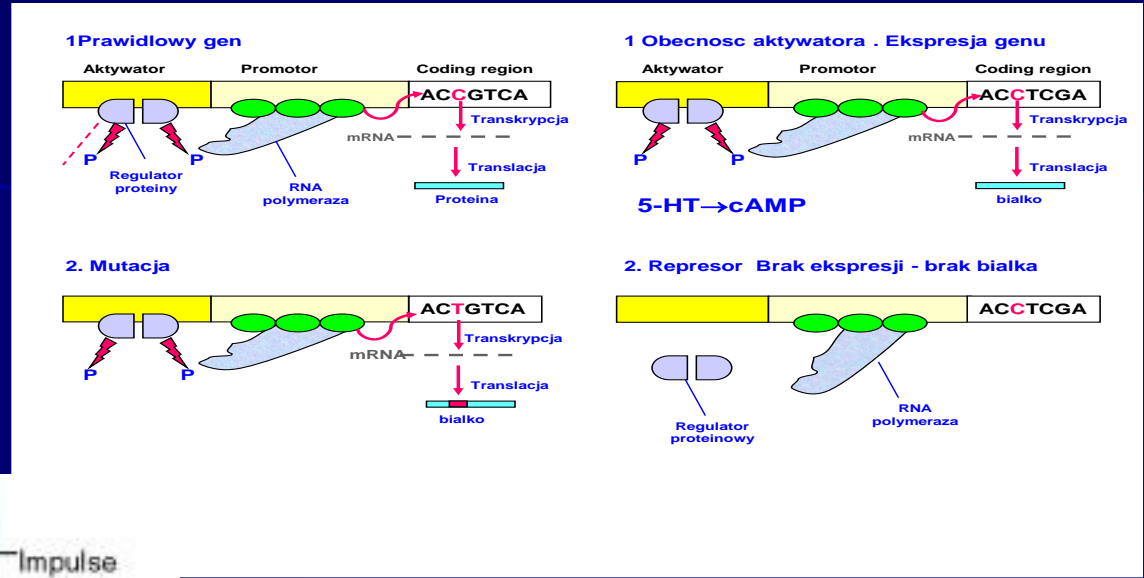
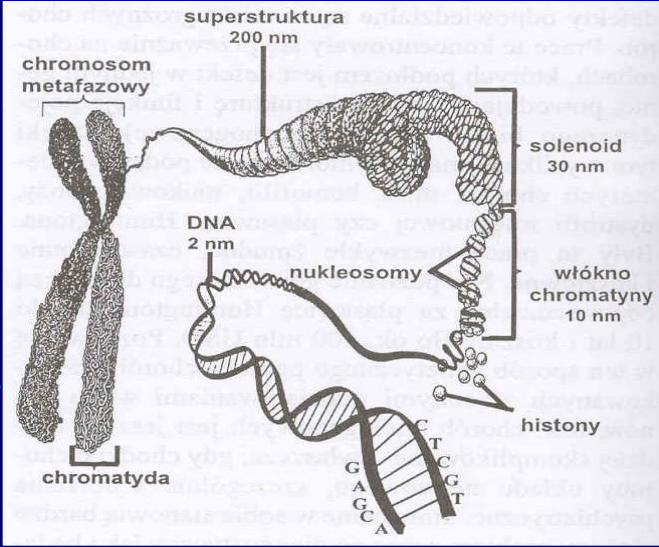


Kandel 1998 zmodyfikowane

Wielokrotne pobudzenia synapsy wydzielającej serotoninę uruchamiają mechanizmy wzrostu dendrytów przez indukcję ekspresji genów



# Dialog genów ze środowiskiem – uczenie się





Konferencja Kuwejt 2010



# Istnieć ,żyć , być kochanym



Możliwości  
wspomagania  
rozwoju  
dzieci z zespołami  
genetycznymi



- Jeżeli okazuje się że z czasem zastosowane procedury medyczne mogą zagrażać człowiekowi, jego życiu, zdrowiu i jego godności to trzeba mieć odwagę, by o tym otwarcie dyskutować i podejmować wszelkie działania ograniczające te zagrożenia i konsekwencje ich powstawania. Zło bowiem, z którym nie walczymy, wzmacnia się i zakorzenia.



# podziękowania

Rodzinom pacjentów za  
wyrażenie

Rodzinom  
pacjentów  
za wyrażenie  
zgody na prezentację zdjęć,

mgr Annie Jelskiej za ilustracje



Dziękuję za uwagę