

ETIČKA PITANJA I DOSTIGNUĆA U ANALIZI HUMANOG GENOMA

Milena Stevanović

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Beograd

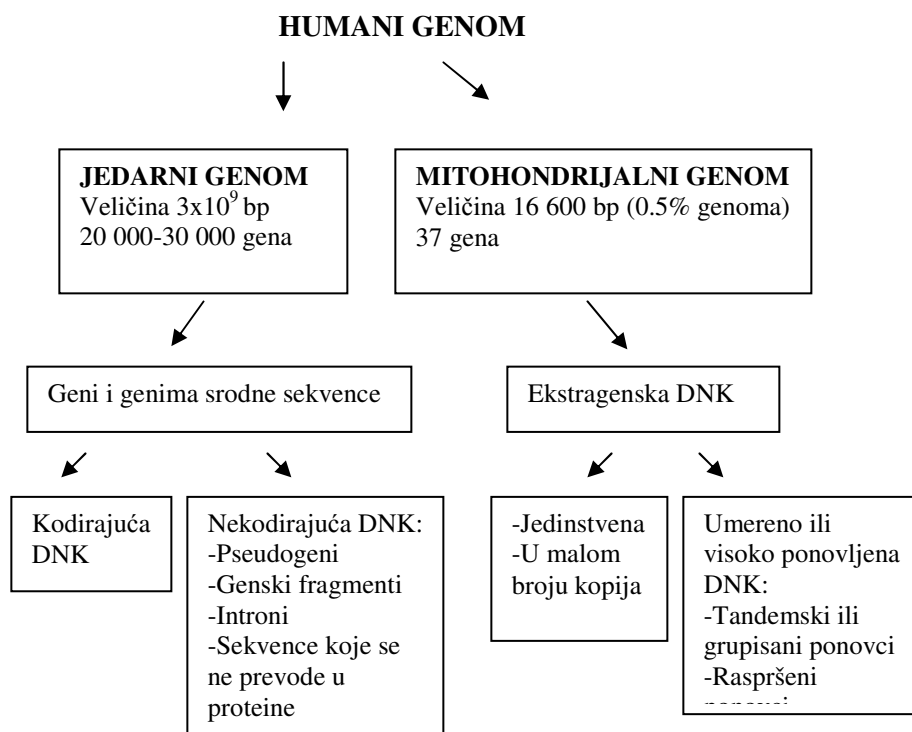
Uvod

Projekat Humani genom imaće dalekosežne posledice, a pravi efekti ovog velikog dostignuća osetiće se tek u narednim godinama. Već je sada apsolutno jasno da će, nesumnjivo, najveću korist od ovog dostignuća imati celo čovečanstvo. Sadašnje i buduće generacije istraživača imaće na raspolaganju informacije sadržane u naslednom materijalu čoveka koje će biti ključne za razumevanje strukture i organizacije gena, hromozoma i genoma kao celine.

Značajno mesto u istraživanjima posvećeno je etičkim, pravnim i sociološkim aspektima vezanim za proučavanje humanog genoma, dok se u godinama koje slede očekuju mnogobrojne polemike i debate koje će se baviti problemima patentiranja delova naslednog materijala čoveka, genetičkim testiranjem kao i genetičkom diskriminacijom.

Humani genom

Genom predstavlja ukupnu naslednu informaciju jednog organizma. U slučaju humanog genoma, ona se sastoji od nasledne informacije sadržane u mitohondrijalnom i jedarnom genomu (šema 1). Mitohondrijalni genom je veličine 16 600 bp, sastoji se od jednog kružnog molekula i nosi informaciju za sintezu 37 gena (Anderson et al., 1981). Za razliku od malog i kompatnog mitohondrijalnog genoma, veličina jedarnog genoma je ogromna (3×10^9 bp) i ovaj genom je raspoređen u 23 para linearnih DNK molekula, 22 autozoma i 2 tipa polnih hromozoma.



Šema 1: Organizacija humanog genoma

Projekat Humani genom

Sekvenciranje humanog genoma, odnosno određivanje tačnog redosleda oko 3 milijardi baza u DNK čoveka, ravno je čitanju slova u hiljadu tomova knjiga od kojih svaka ima hiljadu stranica, sa tri hiljade znakova na svakoj strani. Kako informacija sadržana u genomu čoveka dostiže ogromne razmere, već osamdesetih godina prošlog veka postalo je jasno da je “čitanje knjige života” odnosno određivanje redosleda nukleotida u naslednom materijalu čoveka, projekat od neprocenjivog značaja za dalji razvoj biologije i srodnih naučnih oblasti.

U martu 1986. g. DOE (US Department of Energy) je organizovao internacionalnu konferenciju u Santa Fe-u (New Mexico) na kojoj se diskutovalo o mogućnostima određivanja genetičke informacije sadržane u ćeliji čoveka. Ova konferencija je dovela do stvaranja HUMAN GENOME INITIATIVE u proleće 1987. g. što se smatra početkom međunarodnog projekta nazvanog HUMANI GENOM (Human Genome Project). Tada su postavljena 3 osnovna cilja ovog projekta:

1. Utvrđivanje tačnog broja gena čoveka i njihovo precizno mapiranje na hromozomima
2. Određivanje sekvence genoma čoveka, odnosno određivanje redosleda baza u naslednom materijalu čoveka
3. Razvoj tehnologija za izučavanje genoma čoveka kao i razvoj kompjuterskih sistema za obradu velike količine informacija koja će biti dobijena

Pošto je bilo jasno da projekat Humani genom uveliko prevazilazi tada dostupne mogućnosti istraživanja, postignut je dogovor da se laboratorije širom sveta udruže kako bi se do 2010. g. odredila šifra sadržana u genomu čoveka. U skladu sa tim, međunarodni istraživački timovi iz Velike Britanije, Francuske, Nemačke i Japana pridružili su se istraživačima iz SAD, i dali značajan doprinos ovom projektu. Osnovni ciljevi projekta Humani genom su kasnije prošireni (Collins, et al.,1998; www.ornl.gov/hgmis/project/timeline ; <http://doegenomes.org/>) tako da su uključivali:

1. Konstruisanje precizne genetičke mape humanog genoma
2. Konstruisanje fizičkih mapa humanih hromozoma, kao i fizičko mapiranje genoma odabranih model organizama
3. Sekvenciranje genoma čoveka i genoma odabranih model organizama
4. Razvoj novih metoda za sakupljanje, skladištenje i analizu podataka dobijenih sekvenciranjem genoma
5. Uporednu analizu sekvenci genoma različitih organizama u cilju sagledavanja procesa molekularne evolucije
6. Proučavanje prirodnih varijacija sekvenci genoma kod ljudi
7. Kreiranje odgovarajućih tehnologija neophodnih za ostvarivanje ovih ciljeva
8. Razmatranje pitanja "vlasništva" nad sekvencom genoma čoveka i moguće genetičke diskriminacije
9. Razmatranje etičkih, zakonskih i socioloških aspekata vezanih za projekat sekvenciranja humanog genoma

Dostignuća projekta Humani genom

Brzi tehnološki razvoj, kao razvoj novih metodologija i pristupa, doprineo je da se već 2000.g. dobije "prva verzija" sekvence humanog genoma ("draft sequence") (Lander et al., 2001). Ova vest je izazvala veliko uzbuđenje u svetskoj naučnoj javnosti jer je to, nesumnjivo, jedno od najvećih dostignuća postignutih u nauci u nekoliko poslednjih godina.

Dobijena sekvencija, koja je bila rezultat dugogodišnjeg rada velike grupe naučnika širom sveta, nije bila kompletna i potpuno tačna. Međutim, i ova "prva verzija" sekvence je naučnicima omogućila da, u najvećoj meri, identifikuju zbirku svih gena i da protumače šta je zapisano u naslednom materijalu čoveka. Tada je već bilo jasno da je broj gena značajno manji od pretpostavljenog i da genom čoveka sadrži između 30 000 i 40 000 gena. To je duplo više od broja gena prisutnih u genomima vinske mušice ili crva (Tabela 1) (Lander et al.,

2001). Ipak, analiza je pokazala da su humani geni složenije strukture i da korišćenje alternativnih promotora i alternativne obrade transkripta dovodi do sinteze velikog broja proteinskih produkata. Tako je potvrđeno da je ukupan broj proteina koje kodira humani genom mnogo kompleksniji od ostalih organizama.

Tabela 1. Broj identifikovanih gena kod eukariotskih organizama kod kojih je kompletirana sekvenca genoma

	Čovek	Vinska mušica	Crv	Kvasac	Slačica
Broj identifikovanih gena	~32 000	13 338	18 266	6 144	25 705

Tada je istaknuto da je prvi i najvažniji sledeći zadatak - rad na korigovanju dobijene sekvence genoma čoveka i premošćavanju praznina, kako bi se što pre dobila kompletna i apsolutno tačna sekvenca humanog genoma. To je ostvareno 2004 godine, kada je međunarodni konzorcijum objavio da je završeno sekvenciranje euhromatinskog (kodirajućeg) dela humanog genoma i da je otkriveno da genom čoveka sadrži samo oko 20 000- 25 000 gena, što je samo četvrtina onog broja koji je predviđen na početku projekta Humani genom (International human genome sequencing consortium, 2004).

Značaj projekta Humani genom

Dobijena sekvenca je samo prvi korak u dešifrovanju genoma čoveka. Većina gena i njihovih specifičnih funkcija tek treba da bude otkrivena. Mada je hiljade gena već bilo identifikovano, uključujući i gene koji uzrokuju pojavu različitih bolesti kod čoveka, kompletna sekvenca genoma čoveka će omogućiti identifikaciju novih gena brzinom koja se ne bi mogla ostvariti bez ovih podataka. Dok je krajem osamdesetih godina naučnicima bilo potrebno 9 godina da otkriju gen za cističnu fibrozu, nedavno je, kao rezultat udruženog rada na projektu humani genom, bilo potrebno samo 9 dana da se mapira gen koji izaziva Parkinsonovu bolest, dok se sada vreme potrebno za identifikaciju novih gena meri satima, a najduže danima.

Mada je značaj određivanja sekvence humanog genoma ogroman, najznačajnija dostignuća tek treba očekivati u godinama koje slede. Podaci dobijeni odgonetanjem zapisa u naslednom materijalu čoveka postavili su kamen temeljac za razvoj nove ere medicinske genetike. Naime, promene u našim genima su odgovorne za pojavu oko 5000 naslednih bolesti i ove promene utiču i na razvoj još nekoliko hiljada oboljenja. Praktično, većina bolesti čoveka ima, u manjoj ili većoj meri, genetičku osnovu. Može se naslediti određeno bolesno stanje (na primer cistična fibroza) ili povećana verovatnoća da se razvije određena bolest (bolesti srca ili tumor debelog creva). Takođe, nasleđuje se i sposobnost odgovora na određene faktore spoljašnje sredine, kao što su stres, virusi, bakterije, toksini... Razumevanje kako DNK, odnosno geni, utiče na svaki

aspekt našeg zdravlja, doprineće razvoju efektivnih načina za novi odnos prema bolestima koje ugrožavaju čovečanstvo, njihovom lečenju ili eventualnom sprečavanju. Stoga je otkrivanje uticaja koji genetički i spoljni faktori ostvaruju na pojavu kompleksnih oboljenja ljudi, jedan od najvećih izazova medicinskih istraživanja u ovom veku.

Neke bolesti su rezultat grešaka koje se mogu kompenzovati dejstvom raznih lekova ili korigovati genskom terapijom. Međutim, većina bolesti je pod kontrolom većeg broja, još uvek nepoznatih, gena koji međusobno interaguju na veoma složen način. Kako naučnici budu proširivali svoja saznanja o genima i njihovim funkcijama, razvijaće nove načine za tretman bolesti zasnovane na tim novim saznanjima. Analizom mutacija u genima koje izazivaju određene bolesti, saznaće se više o patološkim promenama i procesima koji dovode do starenja.

Mada sa velikim spoljašnjim (vidljivim) razlikama, na nivou DNK ljudi su začuđujuće slični. Oni se međusobno razlikuju samo u jednoj do dve desetine procenta naših DNK (<http://doegenomes.org/>) ali i te minorne razlike su odgovorne za celokupnu fizičku raznolikost i razlike u našem ponašanju. Većina uočenih razlika na nivou DNK je normalna, ali štetne varijacije u DNK (mutacije) mogu izazvati mnoge patološke pojave i pojavu bolesti kod ljudi. Analiza razlika u genetičkom materijalu kod ljudi će omogućiti da se otkrije šta leži u osnovi njihove raznolikosti i zašto je jedan organizam drugačiji od drugog, dok će uporedna analiza informacija sadržanih u naslednim materijalima različitih vrsta doprineti boljem razumevanju procesa molekularne evolucije.

Otkrivanjem informacija sadržanih u genima čoveka, naučnicima će, po prvi put, biti omogućeno da zavire u tajne nastanka života i da saznaju više o mehanizmima koji omogućuju razviće oplodene jajne ćelije u odraslu jedinku.

Intelektualno vlasništvo nad sekvencom humanog genoma i patentiranje delova naslednog materijala čoveka

I pored izuzetnog značaja odgonetanja zapisa sadržanog u naslednom materijalu čoveka, čovečanstvo se našlo pred nizom etičkih i pravnih pitanja i dilema koja se odnose na dostupnost i “vlasništvo” nad genetičkim informacijama.

Sekvenciranje humanog genoma su paralelno radili timovi koje su finansirale vlade prethodno pomenutih zemalja, kao i privatne kompanije (Wellcome Trust, Celera ...). Dok se Wellcome Trust strogo pridržavao principa koji su prihvaćeni na konferenciji na Bermudima 1996. g., i u roku od 24 sati deponovao nove sekvence u javne baze podataka, kompanija Celera je u strogoj tajnosti čuvala svoje rezultate. Nakon žučnih polemika u kojima su učestvovali i predsednici Bill Clinton i Tony Blair (Marshall, 2000) svetska naučna javnost je, zahvaljujući učestalim pritiscima, uspela da pridobije čelnike privatnih kompanija da novo-generisane sekvence učine dostupnim svim istraživačima.

Komercijalizacija genetičkih informacija čoveka je fenomen koji se značajno intenzivirao u završnoj fazi projekta Humani genom. Paralelno, rasla je i bojazan da će pitanje profita značajno uticati na buduća istraživanja, što bi

značajno produbilo nejednakost između kako siromašnih i bogatih nacija, tako i siromašnih i bogatih ljudi unutar nacija.

Zbog brojnih polemika i dilema vezanih za pitanje "vlasništva" nad naslednim materijalom čoveka i profita koji bi iz toga proizašao, međunarodni Etički komitet organizacije Humani genom oglasio se 2000.g. (Human genome organization ethics committee, 2000). U njihovoj izjavi je istaknuto da se globalni prirodni izvor, kakav je nasledni materijal čoveka, treba smatrati zajedničkim nasleđem koje bi trebalo biti pod zaštitom međunarodnih zakona. Pošto je 99,9% nasledne osnove identično za sve ljude, zajednički je interes da se sve informacije koriste slobodno i bez ograničenja. Ovaj Komitet je ukazao da mora postojati međunarodno razumevanje da se korist i dobrobit od analize genetičkog materijala čoveka mora ravnomerno rasporediti na celo čovečanstvo. Mada je pitanje deobe profita ostvarenog proučavanjem genoma čoveka, veoma kompleksno (da li uključiti istraživače, familije davaoce materijala, obolele od specifičnih bolesti koje se ispituju...), Komitet je sugerisao da se korist mora rasporediti ravnomerno i predložio da se to ostvari preko nacionalnih sistema zdravstvene zaštite.

Prva grupa pitanja koja je pratila dileme vezane za "vlasništvo" nad sekvencom humanog genoma odnosila se na mogućnosti patentiranja dostignuća iz ove oblasti (Gold, et al., 1996; Pottagem, 1998; Caulfield et al., 2000). Nakon mnogih debata, upućen je apel da se patentiranje gena, odnosno potpune kontrola nad profitom koji patent može da donese, ograniči samo na slučajeve kada je gen identifikovan, određena njegova funkcija i kada postoji jasan plan za njegovu primenu. To bi isključilo mogućnost patentiranja parcijalnih sekvenci gena, čime bi se sprečile različite zloupotrebe. Patentiranje parcijalne sekvence gena, bez ikakvog znanja o njegovoj funkciji, na primer, ograničavalo bi druge istraživačke timove u njihovim istraživanjima vezanim za taj gen.

Posle mnogo polemika koje su se sa istraživača prenele i na politički nivo, postavljene su smernice koje su prihvaćene od strane mnogih zemalja, a odnose se na to kako i kada treba odobriti patentiranje dela naslednog materijala ljudi (patentiranje gena, fragmenata DNK, prirodnih varijacija DNK, genetičkih testova, proteina...). Te smernice podrazumevaju da otkriće u oblasti genetike mora zadovoljiti određene uslove (http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/elsi/patents), pri čemu pronalazač mora:

- (1) Identifikovati novu naslednu sekvencu,
- (2) Okarakterisati produkt te sekvence,
- (3) Specifikovati kako produkt funkcioniše u prirodi, odnosno odrediti njegovu funkciju.
- (4) Priložiti dovoljno informacija koje će omogućiti stručnjaku iz date oblasti primenu sekvence u navedenu svrhu.

Žučne debate vezane za patentiranje delova naslednog materijala čoveka su nastavljene i nakon završetka projekta Humani genom. Mišljenja su podeljena i suprotstavljena. Istraživači koji podržavaju patentiranje smatraju da postoje argumenti u prilog zaštite intelektualne svojine. Na primer, oni smatraju da bi

istraživači bili nagrađeni za svoja otkrića, a novac dobijen patentiranjem mogli bi da iskoriste za dalja istraživanja. Pri tome bi, zbog posedovanja patenta, bila otežana konkurentna istraživanja, čime bi se sprečilo besmisleno dupliranje napora da bi se došlo do istih rezultata. Uz patent, nova dostignuća bi postala dostupna javnosti, čime bi se sprečilo skrivanje podataka od očiju javnosti.

S druge strane, među ostalim stručnjacima vlada mišljenje da se patentiranje može smatrati nekim vidom bio-piraterije i navode argumente koje bi trebalo uvažiti u cilju sprečavanja patentiranja (Gold, et al., 1996; Pottagem, 1998; Caulfield et al., 2000). Patentiranjem delimičnih, ne-okarakterisanih DNK biće nagrađeni oni koji se bave rutinskim istraživanjima koja predstavljaju najlakši korak u istraživačkom putu, dok bi istraživači koji se bave mnogo složenijim pristupima usmerenim ka određivanju bioloških funkcija gena, bili "kažnjeni". Patentiranje bi otežalo razvoj novih dijagnostičkih i terapijskih pristupa zato što bi oni morali uključiti i troškove vezane za korišćenja patenta, dok bi nagomilavanje različitih patenata uvećalo troškove analiza koji bi pali na teret pacijenata. Zbog činjenice da podaci vezani za patent spadaju u domen poslovne tajne, nezavisne laboratorije koje rade na istoj problematici mogle bi se neočekivano suočiti sa troškovima novo-odobrenog patenta. Nosioци patenata bi dobili mogućnost da patentiraju deo prirode, osnovni činilac života, što bi značilo da jedan organizam poseduje deo drugog organizma. Privatne kompanije koje poseduju patent bi se našle u poziciji da na tržištu monopolizuju određene genetičke testove. Patentiranje bi zamenilo objavljivanje radova, čime bi se smanjio protok informacija dostupan javnosti.

Detaljna analiza izvršena 2005. g. pokazala je da je gotovo 20% humanih gena (4382 od ukupno 23 6888 gena) pod zaštitom intelektualne svojine (Jensen et al., 2005). Intelektualna svojina nad ovim genima je zaštićena pomoću 4270 patenata, od kojih 63% pripada privatnim kompanijama. Ovom analizom su obuhvaćeni samo geni koji nose informaciju za sintezu proteina, mada podaci ukazuju na značajan porast patenata koje se odnose i na ostale komponente humanog genoma koje uključuju mikroRNK, ribozime kao i regulatorne elemente (Jensen et al., 2005).

Etički, pravni i socijalni aspekti projekta Humani genom

Otkrivanje genetičke informacije u naslednom materijalu čoveka pružilo je značajan uvid u osobine ljudske rase. Tako je brzi napredak u molekularnoj genetici otvorio niz dilema vezanih za složena etička pitanja koja se mogu odraziti kako na pojedince, tako i na društvo u celini. Zbog ogromnog značaja i mogućih predvidivih i nepredvidivih posledica, na samom početku projekta Humani genom, značajno mesto je dato istraživanjima usmerenim na proučavanje etičkih, pravnih i socijalnih aspekata vezanih za otkrivanje, analizu i dostupnost genetičkih informacija sadržanih u naslednom materijalu čoveka. Ta proučavanja predstavljaju jedan od najvećih svetskih bioetičkih programa (http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/elsi/elsi.shtml) koji je postao model za razvoj etičkih, zakonskih i socijalnih programa širom sveta. Ovaj

bioetički program je promovisao potrebu za obukom kadrova koji će se baviti genetičkim istraživanjima i razvojem politike u oblast zdravstvene zaštite, uz neprekidni izazov da se sačuvaju privatnost pojedinaca i grupa koje su priložili svoje DNK za analizu. Originalni ciljevi, postavljeni već na samom početku projekta Humani genom (Collins et al., 1998), obuhvatali su pitanja vezana za:

- Genetičku varijabilnost i različitost među ljudima
- Integrisanje genetičkih tehnologija i informacija u sistem zdravstvene zaštitne
- Integrisanje znanja o genomu i interakciji gen-okolina
- Uticaj genetičkih informacija na formiranje filozofskih, teoloških i etičkih pristupa
- Uticaj rasnih, etičkih i socio-ekonomskih faktora na upotrebu, razumevanje, interpretaciju genetičke informacije i korišćenje genetičkih servisa

Posebna pažnja bila je usmerena na odmeravanje posledica koje analize genetičkih varijacija mogu imati na koncepte rasa i etničkih zajednica. Naime, strahuje se da bi razlike u naslednom materijalu među ljudima mogle da se zloupotrebe za podsticanje rasne i etničke diskriminacije.

Takođe, postoji bojazan da bi genetičke informacije pojedinaca mogle postati dostupne, na primer, poslodavcima, školama, vojsci i da bi se na osnovu tih informacija ljudi mogli birati za određene poslove (Miller, 2002). Na primer, poslodavce bi trebalo onemogućiti da, na osnovu rezultata genetičkog testa, procenjuju sposobnosti zaposlenih, ili uskraćuju posao zbog predispozicije za određeno oboljenje. Strah od genetičke diskriminacije bi snažno uticao na zaposlene da odbiju genetičke testove koji bi mogli da otkriju predispoziciju za neku određenu bolest. Ključno pitanje je vezano za mere koje treba preduzeti da bi se sprečila zloupotreba genetičkih informacija. Zbog toga je od izuzetne važnosti doneti zakonsku regulativu koja bi osigurala da se ostvare i primene naučna dostignuća, ali da se istovremeno zaštititi privatnost i spreči svaki vid genetičke diskriminacije.

Pored gore navedenih, čovečanstvo se našlo pred nizom etičkih i pravnih pitanja i dilema. Na primer, pošto će biti moguće pristupiti genetičkom testiranju rizičnih slučajeva u porodicama sa istorijom pojave određenog oboljenja, to će omogućiti da ljudi unapred saznaju da li će oboleti od neke bolesti. Međutim, postavlja se pitanje da li takvo testiranje treba izvršiti i u slučajevima oboljenja za koje ne postoji odgovarajući tretman i kako bi informacija da će neko oboleti od teške i neizlečive bolesti uticala na njegov dalji život i rad. Genska terapija, kao skupa genetička tehnologija kojom bi se ispravljale greške u genima, takođe je pokrenula niz etičkih pitanja - ko će imati mogućnost korišćenja ovako skupe tehnologije i ko će plaćati troškove lečenja.

Zbog izuzetne važnosti i posledica koje mogu imati na čovečanstvo u celini, u godinama koje slede mogu se očekivati mnogobrojne polemike i debate koje će se baviti etičkim, pravnim i socijalnim aspektima, kao i problemima

vezanim za patentiranje delova naslednog materijala čoveka i genetičkom diskriminacijom.

Literatura

- Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AJ, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*, 1981, 290:457-65.
- Caulfield T, Gold R, Mildred K, Cho M. Patenting human genetic material: refocusing the debate. *Nat. Rev.Genet.*, 2000, 1: 227–231.
- Collins F S, Patrinos A. New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science*, 1998, 282: 682-690.
- Gold E R. *Body parts: property rights and the ownership of human biological materials* (Georgetown Univ. Press, Washington DC, 1996).
- Human genome organization ethics committee. Genetic benefit sharing. *Science*, 2000, 290: 49.
- International human genome sequencing consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 2004, 431: 931-945.
- Jensen K, Murray F. Intellectual property landscape of the human genome. *Science*, 2005, 310: 235-236.
- Lander E S, Linton L M, Birren B, Nusbaum C, Zody M C, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, Funke R, Gage D, Harris K, Heaford A, Howland J, Kann L, Lehoczky J, LeVine R, McEwan P, McKernan K. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001, 409: 860-912.
- Marshall E. Clinton and Blair back rapid release of data. *Science*, 2000, 287: 1903.
- Miller P. Analyzing genetic discrimination in the workplace. *Human Genome News*, 2002, 12: 1-2.
- Pottagem, A. The inscription of life in law: gene, patents, and bio-politics. *The Modern Law Review*, 1998, 61: 740–765.