Rozbudzone nadzieje

Naukowcy, lekarze i pacjenci muszą odnaleźć równowagę między oczekiwaniami wobec terapii genowej a rzeczywistością

Marla Broadfoot

MELISSA CREARY miała trzy lata, kiedy zdiagnozowano u niej niedokrwistość sierpowatokrwinkową. Ta choroba genetyczna, dotykająca ponad 100 tys. osób w Stanach Zjednoczonych, jest spowodowana mutacją, która zniekształca czerwone krwinki w sierpowate półksiężyce, które mogą utknąć w naczyniach krwionośnych i wywołać epizody uciążliwego bólu. W czasie takiego epizodu pacjenci opisują swoje doznania jako coś podobnego do przepływania przez żyły tłuczonego szkła. Inni porównują to do porażenia prądem albo dźgania nożem.

Creary była po czterdziestce, kiedy rozwinęło się u niej rzadkie powikłanie, zmieniające jej łagodną przypadłość w ciężką. Nagle zaczęła odczuwać ból tak silny, jak nigdy dotąd. W celu rozcieńczenia zatykających jej krwiobieg sierpowatych komórek musiała co miesiąc poddawać się transfuzji krwi. Creary czuła się zależna do systemu opieki zdrowotnej tak bardzo, jak się nigdy nie spodziewała.

„Pamiętam okresy, kiedy cały czas byłam wściekła – zła, że moje ciało mnie zdradziło, że zdradziły mnie moje geny" – mówi Creary, badaczka polityki zdrowotnej na University of Michigan. Przypomina sobie uczucie rezygnacji na myśl o losie zapisanym w jej DNA. Ale w miarę, jak pojawiały się nowe terapie genowe, zaczęła dostrzegać promyk nadziei.

Creary zajmuje się biologicznymi, politycznymi i społecznymi uwarunkowaniami zdrowotnymi wiążącymi się z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w Stanach Zjednoczonych i Brazylii. Jej doświadczenia z ciężką postacią tej choroby spowodowały, że rozmawiała z lekarzami na temat terapii genowej w nowy sposób – nie jako naukowiec dzielący się pomysłami z kolegami, ale jako pacjent szukający odpowiedzi. Dialog wyewoluował od rozmów o technice do głębszych dyskusji o tożsamości, historii, zaufaniu, edukacji, sprawiedliwości i emocjach. Nawet teraz Creary nie jest pewna, co by zrobiła, gdyby jutro zaproponowano jej eksperymentalne leczenie.

Obecnie trwają prace nad kilkoma metodami ukierunkowanego na geny leczenia niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, a setki innych są badane pod kątem różnych schorzeń, w tym mukowiscydozy, dystrofii mięśniowej, hemofilii, choroby Huntingtona, HIV i nowotworów. Kilka terapii genowych uzyskało już aprobatę FDA. Koncepcja modyfikowania ludzkiego DNA staje się w końcu kliniczną rzeczywistością.

W poprzednich dekadach dyskusje na temat terapii genowej musiały odnosić się do tragicznych błędów popełnionych w przeszłości. Jednak dziś, wobec ogromnego postępu nauki, badacze i lekarze mają do czynienia z innym nieoczekiwanym wyzwaniem: nadmiernie rozbudzonymi nadziejami. Nadzieje te przybierają różną formę u różnych grup ludzi i zmieniają oczekiwania wobec terapii genowej w sposób, który może mieć daleko idące konsekwencje. W efekcie niektórzy badacze zaczęli przenosić uwagę z metod modyfikowania materiału genetycznego i wirusowych systemów jego wprowadzania – działań będących istotą terapii genowej – na perspektywę ludzi, których życie może zmienić się wraz z wprowadzeniem tych metod.

„W tym momencie bardzo jest ważne, aby zacząć badać, co pacjenci [i społeczeństwo] uważają, że powinni wiedzieć, i jakie jest ich nastawienie do tych terapii, ponieważ są to metody leczenia, których opracowanie kosztuje miliony dolarów" – mówi Olalekan Lee Aiyegbusi, badacz zajmujący się medycyną stosowaną na University of Birmingham w Anglii. Jeśli ludzie będą oczekiwać zbyt wiele i w zbyt krótkim czasie, rozczarują się lub stracą zaufanie do przedsięwzięcia badawczego; z kolei jeśli ich oczekiwania będą zbyt małe, temat nie zyska dostatecznego wsparcia finansowego, nie zostanie mu poświęcone wystarczająco dużo czasu lub zainteresowania ze strony pacjentów.

KŁOPOTLIWE ZAŁOŻENIA

OKREŚLENIE „TERAPIA GENOWA" pojawiło się w świadomości publicznej niemal 50 lat temu. Naukowcy spekulowali, że terapia genowa, naprawiając defekty w naszym DNA, może wyeliminować tysiące dziedzicznych chorób. Kiedy jednak w rozmowie pojawia się temat terapii genowej, myśli niektórych osób przesuwają się z leczenia na inżynierię cech, takich jak kolor oczu, IQ czy zdolności sportowe – koncepcję określaną mianem ulepszania genetycznego. Takie skojarzenie, jak twierdzą badacze, jest nie tylko nieprawdziwe, ale i szkodliwe.

Spekulacje na temat przyszłości w stylu Gattaca nasiliły się w 2018 roku po tym, jak chiński naukowiec He Jiankui ogłosił, że stworzył pierwsze na świecie dzieci poddane edycji genów, usuwając kopie genu z zarodków przed ich implantacją. Badacz został skazany za „nielegalne praktyki medyczne" na trzy lata więzienia, a naukowcy z całego świata wezwali do wprowadzenia moratorium na edycje genetyczne, które mogłyby być przekazywane przyszłym pokoleniom. Eksperci twierdzą, że łączenie takich wątpliwych moralnie badań z badaniami skoncentrowanymi na leczeniu chorób może doprowadzić do wypaczenia dyskusji, koniecznych wokół bardziej naglących zastosowań terapii genowej.

Juliette Delhove, badaczka zajmująca się terapią genową na University of Adelaide w Australii, przeanalizowała dziesiątki badań dotyczących opinii publicznej i postaw wobec terapii genowej i edycji genów. W 2020 roku opublikowała pracę przeglądową, w której wykazała, że poparcie ludzi może się zmieniać w zależności od tego, jak definiowana jest terapia genowa. Poparcie dla technik ulepszania ludzi – które jedni porównują do „zabawy w Boga", a inny krytykują jako „działanie wbrew naturze" – jest znacznie mniejsze niż dla terapii ciężkich lub śmiertelnych chorób. W jednym z badań tylko 35% respondentów uważało, że zdecydowanie dopuszczalne jest stosowanie terapii genowej w celu poprawy pamięci, a aż 93% poparło jej stosowanie w leczeniu dziedzicznej formy ślepoty znanej jako wrodzona amauroza Lebera.

Zdjęcie Sylvia Jarrus

Melissa Creary, w pobliżu swojego domu w Ann Arbor w stanie Michigan. Na niedokrwistość sierpowatokrwinkową patrzy zarówno z perspektywy naukowca, jak i pacjenta.

Delhove i inni badacze stwierdzili, że ludzie wnoszą swoje doświadczenia życiowe do rozmów o nauce, a te doświadczenia kształtują ich perspektywę. Badania pokazują, że osoby lepiej wykształcone i mające pewną wiedzę z zakresu genetyki co do zasady bardziej akceptują terapię genową, podczas gdy osoby religijne wykazują mniejszą akceptację, nawet jeśli terapia ta ma być stosowana w leczeniu raka lub zapobieganiu ślepocie. Jednak być może najważniejszym czynnikiem wpływającym na to, jak ktoś postrzega terapię genową, jest to, czy on sam (lub ktoś, kogo kocha) cierpi na chorobę, którą da się leczyć nowoczesnymi rozwiązaniami. Ostatecznie, mówi Holly Peay, badaczka społeczna i konsultantka genetyczna w organizacji non profit RTI International, „wiele z tego, co widzimy w aktualnie dostępnej literaturze, to reakcje emocjonalne."

RYZYKO NADMIERNYCH OCZEKIWAŃ

ROZMOWY O TERAPII GENOWEJ mogą wydawać się dyskusjami akademickimi – dla kogoś, kto nie ma nic do stracenia, jest to okazja do analizy postępu naukowego lub debaty na temat zasad etycznych. Jednak dla pacjentów takie dyskusje mają praktyczne implikacje. Wynik każdego kolejnego badania jest sygnałem, że mogą być o krok od pokonania choroby. Kiedy Creary myśli o terapii genowej, rozważa jej potencjalny wpływ na swoje codzienne życie. „Jest to innowacja naukowa, która usunie mój ból – mówi. – To jest sedno rozmów: mogłabym przeżyć dzień bez bólu".

„Jako gatunek jesteśmy szalenie optymistycznie nastawieni do samych siebie"

Holly Peay, RTI International

Creary jest ostrożna w poddawaniu się tej nadziei, ale pacjenci generalnie podchodzą do tematu entuzjastycznie, często mając nierealistyczne oczekiwania, co do korzyści płynących z terapii, które nie zostały jeszcze zweryfikowane w badaniach klinicznych. Badacze nazywają to zjawisko terapeutycznym optymizmem. „Jako gatunek jesteśmy szalenie optymistycznie nastawieni do samych siebie" – mówi Peay, która pracuje z pacjentami i rodzinami cierpiącymi na postępującą chorobę mięśni – dystrofię mięśniową Duchenne'a. Wielokrotnie słyszała, jak pacjenci rozmawiali między sobą o tym, że badanie kliniczne ich uzdrowi, nawet po przeczytaniu obszernych formularzy świadomej zgody i wysłuchaniu wyjaśnień badaczy, że równie prawdopodobne jest, iż nie odniosą żadnych korzyści. Peay uważa, że optymizm nie musi być czymś złym. „Ludzie potrzebują nadziei – mówi. – Ona jest ważna. Terapeutyczny optymizm jest jej wyrazem".

Problem zaczyna się wtedy, gdy ludzie nie dostrzegają, że badanie kliniczne jest eksperymentem, a nie leczeniem. To zjawisko również zyskało swoją naukową nazwę: błędnego założenia terapeutycznego. Opisuje się je jako zacieranie się granic – niezdolność do rozróżnienia między zatwierdzonym leczeniem wybranym specjalnie dla pacjenta, w odpowiednio dobranej dawce, a badaniem zaprojektowanym w celu pogłębienia wiedzy. „To skutek zderzenia naturalnego optymizmu i oczekiwań ludzi, którzy są zdesperowani, oraz badaczy klinicznych, którzy, szczerze mówiąc, robią wokół swoich badań dużo szumu" – mówi Peay. Poświęca mnóstwo czasu na próby korygowania nieuzasadnionych oczekiwań, jakie często pojawiają się u osób borykających się z rzadkimi chorobami, na które medycyna nie zna lekarstwa. Według niepublikowanych badań bioetyka Jonathana Kimmelmana z McGill University średnio tylko jedna osoba na 70 w badaniu klinicznym fazy 1 otrzyma lek w dawce, która ostatecznie zostanie zatwierdzona przez FDA, podczas gdy nawet 15% uczestników może doświadczyć poważnych działań niepożądanych.

Niepowodzenia na wczesnych etapach terapii genowej [patrz „Pokonać pierwsze niepowodzenia", s. 39] pokazały naukowcom, jak wiele jeszcze muszą się dowiedzieć o biologii leżącej u jej podstaw. Od tego czasu dzięki badaniom uzupełniono krytyczne luki w wiedzy i opracowano kilka zatwierdzonych już przez FDA terapii genowych, a dziesiątki kolejnych prawdopodobnie zostaną zatwierdzone do 2030 roku.

Te niezwykłe sukcesy mogą niektórych utwierdzać w przekonaniu, że dziedzina ta rozwija się szybciej niż w rzeczywistości, ostrzega Rachel Bailey, badaczka terapii genowej z Southwestern Medical Center na University of Texas. Wskazuje ona na jedną z metod leczenia śmiertelnej choroby neurodegeneracyjnej zwanej chorobą Battena, metody, która przeszła drogę od koncepcji do testów z udziałem ludzi w nieco ponad rok. Terapia genowa spowolniła postęp choroby Battena, ale „w tym momencie", mówi Bailey, „nie możemy na razie mówić o wyleczeniu. Jesteśmy w fazie leczenia". Prawdziwe wyleczenie wymaga jeszcze wielu badań. „Według mnie istotne jest, aby pacjenci zrozumieli, że do opracowania produktów terapii genowej potrzeba bardzo dużo czasu, wysiłku i funduszy" – mówi Bailey.

KWESTIA SPRAWIEDLIWOŚCI

WZROSTOWI ZNACZENIA TERAPII GENOWEJ TOWARZYSZY jej niezwykle wysoka cena. Nowo zatwierdzona terapia genowa firmy Novartis, pozwalająca na jednorazowe leczenie rdzeniowego zaniku mięśni, jest obecnie najdroższym lekiem na świecie – jego koszt wynosi 2,1 mln dolarów. Obecnie dostępne terapie genowe są średnio wyceniane na ponad 30-krotność przeciętnego dochodu gospodarstwa domowego. „Musimy już teraz pomyśleć o kwestii sprawiedliwości społecznej i o tym, jak sprawić, aby jak najwięcej osób mogło skorzystać z tej techniki, której opracowanie było możliwe dzięki finansowaniu rządowemu i postępowi nauki" – mówi Vence Bonham, p.o. zastępcy dyrektora National Human Genome Research Institute i kierownik Health Disparities Unit w NHGRI.

Bonham już od jakiegoś czasu mówi o tej kwestii. W 2017 roku, zanim zatwierdzono pierwsze badanie dotyczące edycji genów w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, jego zespół przeprowadził wywiady z ponad 100 pacjentami, ich rodzinami oraz lekarzami, aby ocenić nastawienie do tej metody. Wielu z pytanych było pełnych nadziei, ale ostrożnych. „Jeśli ta terapia stanie się ogólnodostępna, to czy będzie w równym stopniu dostępna dla wszystkich? – zapytał jeden z pacjentów. – Cierpię na niedokrwistość sierpowatokrwinkową. Mierzę się z nią każdego dnia. […] Nie chcę, żeby powodem, dla którego nie mogę skorzystać z terapii, było to, że nie obejmuje jej moje ubezpieczenie albo że nie mam pieniędzy."

Koszty to nie jedyny powód do niepokoju. W Stanach Zjednoczonych tylko jedna osoba na cztery osoby z niedokrwistością sierpowatokrwinkową jest objęta opieką zgodną ze standardami. Bywa, że pacjenci ci są marginalizowani i ignorowani, często muszą czekać dłużej na pomoc na oddziale ratunkowym niż inni pacjenci z bólem. Sama Creary spędziła wiele godzin, wijąc się z bólu w szpitalnych izbach przyjęć, błędnie postrzegana przez personel jako osoba szukająca narkotyków, ponieważ jest czarnoskóra i cierpi na niedokrwistość sierpowatokrwinkową. Znalazła sposób, by do dokumentacji medycznej dopisać swój stopień doktora i nauczyła się tak kierować rozmową, aby móc nawiązywać do swojej kariery naukowej w nadziei, że personel medyczny potraktuje ją tak, jak powinien potraktować każdego potrzebującego człowieka.

Creary zauważyła, że naukowcy promują terapię genową jako zapewniającą sprawiedliwość społeczną – przedstawiają ją jako sposób na naprawienie szkód wyrządzonych osobom żyjącym z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Creary wskazuje na portal internetowy inicjatywy Cure Sickle Cell Initiative przy NIH, na którym na pierwszej stronie widnieją słowa: „Nadszedł czas, aby na nowo napisać historię niedokrwistości sierpowatokrwinkowej". Stwierdzenie to zdaje się sugerować, że innowacje naukowe mogą napisać historię na nowo lub przynajmniej naprawić krzywdy wyrządzone przez historyczne zaniedbania i rasizm. Jednak Creary, która bada koncepcję nazywaną przez nią ograniczoną sprawiedliwością, uważa, że jakakolwiek sprawiedliwość, która miałaby zostać osiągnięta poprzez kierowanie nowych terapii genowych do zmarginalizowanych populacji, będzie nieuchronnie ograniczona przez te właśnie nierówności, które spowodowały, że te grupy zostały w ogóle zmarginalizowane.

„Upowszechnisz [terapię genową], wprowadzisz na rynek i wtedy od razu ujawni się szkodliwy wpływ tych wszystkich historycznych, społecznych i antropologicznych zaszłości" – mówi Creary. Jej badania sugerują, że w dyskusjach na temat terapii genowej, przynajmniej w przypadku niedokrwistości sierpowatokrwinkowej, trzeba uwzględnić szeroką problematykę, w tym kolonializm, niewolnictwo, rasizm i „wszystkie te rzeczy, które są wynikiem wielopokoleniowej opresji". Między innymi trzeba mieć świadomość, że lekarze przyjmują pewne założenia dotyczące tego, kto jest, a kto nie jest dobrym kandydatem do terapii genowej. Ponadto należy uwzględnić konieczność społecznego wsparcia, które mogłoby zaradzić problemom, z jakimi boryka się wielu pacjentów poszukujących terapii genowej, takim jak brak ubezpieczenia zdrowotnego pokrywającego koszty zabiegu, kwestia transportu do i ze szpitala, opieki nad dziećmi i płatnego zwolnienia na czas rekonwalescencji. „Myślę, że jest to trudne, ponieważ na pewnym poziomie okazuje się, że [pomocy] zawsze jest za mało" – mówi.

DEMOKRATYZACJA INFORMACJI

BONHAM UWAŻA, ŻE JEDNYM ZE SPOSOBÓW, w jaki naukowcy mogą pomóc w sprawiedliwym upowszechnieniu się ich osiągnięć we wszystkich zakątkach świata, jest skoncentrowanie się na budowie zaufania, dostarczanie wiarygodnych, wyczerpujących informacji i dbałość o transparentność. To istotne trzy elementy, które będą wymagały wspólnego wysiłku wszystkich zaangażowanych stron.

Emily Howell, specjalistka ds. komunikacji naukowej na University of Wisconsin-Madison, twierdzi, że zaufanie pojawia się wtedy, gdy badacze spotykają się z ludźmi tam, gdzie ci ludzie mieszkają i pracują, pytając o ich obawy, nadzieje i lęki. Howell, która bada, jak skuteczność komunikacji w przypadku kontrowersyjnych tematów, takich jak cięcie czy edycja genów, twierdzi, że aby zbudować zaufanie, należy wyjść od emocji i wartości, a nie od faktów i liczb. Ludzie są skłonni ufać osobom, które nie tylko są kompetentne, ale również wydają się przykładać wagę do podobnych spraw, co oni, mówi Howell.

Kolejną dużą przeszkodą jest klarowność przekazu. Pacjenci mają trudności ze znalezieniem informacji, które są dokładne, możliwe do wykorzystania i zrozumiałe. Bailey z U.T. Southwestern twierdzi, że ludzie z chorobami genetycznymi często nie mają innego wyboru, jak tylko próbować na własną rękę szukać sensu w ezoterycznych pracach badawczych lub polować na ekspertów naukowych takich jak ona, którzy odpowiedzą na ich pytania. Przewodniczy ona Patient Outreach Committee przy American Society of Gene and Cell Therapy, którego celem jest promowanie otwartego dialogu i łatwego dostępu do informacji poprzez stronę internetową, na której przedstawione są różne aspekty terapii genowej z perspektywy pacjenta. Delhove zgadza się z tym i mówi, że dokładne informacje dają ludziom możliwość podejmowania decyzji dotyczących ich zdrowia. „Tego właśnie chcemy dla naszych pacjentów – mówi. – Nie mogą być tylko biernymi obserwatorami; powinni mieć kontrolę i wiedzieć, co jest dla nich dostępne".

Ostatni z trzech warunków wymienionych przez Bonhama – transparentność – wymaga od badaczy dokładnego określenia, co jest, a co nie jest możliwe, oraz otwartości i szczerości, gdy coś się nie udaje. W 1999 roku 18-letni Jesse Gelsinger zmarł podczas testów terapii genowej, która, jak miał nadzieję, pomoże innym osobom cierpiącym na tę samą rzadką chorobę wątroby, która była jego udziałem. Od tamtej pory każdy alarm związany z bezpieczeństwem wywoływał obawę, że historia się powtórzy. Dwa badania terapii genowej przeciwko niedokrwistości sierpowatokrwinkowej zostały tymczasowo zawieszone na początku tego roku (2021) po tym, jak u jednego z uczestników rozwinął się rak (później stwierdzono, że nie miało to związku z leczeniem). Według Bonhama ta pauza była wyraźnym dowodem, że społeczność naukowa ponownie zaczęła przywiązywać ogromną wagę do swoich zobowiązań i transparentności. „Myślę, że to naprawdę pozytywna przemiana – uświadomiliśmy sobie sobie, że terapie genowe niewątpliwie mają potencjał – mówi – ale to nie znaczy, że nie niosą ze sobą żadnego ryzyka".

Dziś, po kilku szczerych rozmowach podbudowanych własną głęboką wiedzą, Creary w pełni zdaje sobie sprawę z tych korzyści i zagrożeń. Wie, że terapia genowa może całkowicie wyeliminować u niej niedokrwistość sierpowatokrwinkową, uwalniając ją od bólu i powikłań. Ale dowiedziała się również, jak wyczerpująca jest to procedura, obejmująca serie chemioterapii i długie pobyty w szpitalu. „Zastanawiam się, jak porównać w tym momencie taką destabilizację z tym, co mogłabym zyskać, a także z ryzykiem, i nadal nie jestem pewna" – mówi.

W ciągu najbliższych 15 lat ponad milion osób może kwalifikować się do terapii genowej. Rozmowy prowadzone dziś przez badaczy, zarówno z ogółem społeczeństwa, jak i z pacjentami, mogą ostatecznie zadecydować o tym, jak rozwinie się ta dziedzina. Przy odpowiednim wsparciu może to być rewolucja. Bez niego niezmierzona ilość czasu i środków zostanie poświęcona na doskonalenie techniki, która być może nigdy nie spełni oczekiwań pacjentów, którym miała pomóc.

Marla Broadfoot jest niezależną autorką tekstów naukowych. Mieszka w Wendell w Karolinie Północnej. Ma stopień doktora nauk w zakresie genetyki i biologii molekularnej.

Artykuły opracowane
niezależnie przez redaktorów
„Scientific American”
przy wsparciu firmy

RAPORT SPECJALNY

SCIENTIFIC AMERICAN

nature

ScientificAmerican.com/InnovationsIn/gene-therapy