Nauka, pseudo-Nauka i ART

Stanisław Cebrat, Zakład Genomiki, Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Wrocławski
e-mail: cebrat@smorfland.uni.wroc.pl

W czasopiśmie NAUKA Polskiej Akademii Nauk, w numerze 4/2009 ukazał się artykuł pani dr Barbary Dolińskiej pod znamiennym tytułem „Uczciwość i wiarygodność nauki – odpowiedzialność za słowa w walce o dopuszczalność *in vitro*". Artykuł traktuje o nierzetelności, nieuczciwości a nawet – cytuję: „paskudnym zachowaniu" przeciwników stosowania ART (Assisted Reproductive Technology). Autorka skupia się na jednym artykule popularnym S. Cebrata, który ukazał się na początku roku 2008 w Tygodniku Powszechnym (Cebrat, 2008). W zasadzie nie na artykule, ponieważ Autorka porusza tylko niektóre aspekty dyskutowane w nim, ale na samym autorze artykułu, odmieniając jego nazwisko, imię, powołując się na tytuł naukowy co najmniej dziesięciokrotnie, co nie jest zgodne z zasadami cytowania, przyjętymi w pracach naukowych, w tym również w organie PAN – NAUKA. Ani Autorka, ani Redaktor nie poinformowali mnie o publikacji, co uniemożliwiło mi jakiekolwiek ustosunkowanie się do niej. Ponieważ publikacja odbiega istotnie od norm zwyczajowo przyjętych dla prac naukowych i jest raczej ostrą formą niemerytorycznej polemiki na temat poglądów, więc uważam, że należy mi się prawo do riposty w podobnej formie, chociaż z mojej strony będzie ona merytoryczna.

Pierwszy zarzut Pani Barbary Dolińskiej dotyczy niedoszacowania liczby dzieci, które urodziły się za sprawą ART. Zgadzam się z tym zarzutem, jednak, ponieważ uważam, że ART jest procedurą, która na tym etapie umiejętności i wiedzy powinna być doskonalona raczej na myszach, niż na ludziach, więc bezpieczniej było być oskarżonym o niedoszacowanie niż przeszacowanie tej liczby. Każda podana liczba może być poddana krytyce, ponieważ w tym tak doskonale kontrolowanym procederze nikt nie wie ile dzieci się urodziło po ART. Pani Dolińska twierdzi, że w USA w 2002 roku po ART urodziło się 45 751 dzieci. Rząd zaokrąglania liczb jest miarą dokładności pomiaru albo uczciwości autora. Skąd wobec tego dokładność do jednego dziecka, jeżeli w USA ponad 10% klinik prowadzących ART nie raportuje wyników, chociaż jest to ich prawnym obowiązkiem (CDC, 2008)? Nie jest usprawiedliwieniem Pani Dolińskiej fakt, że cytuje innych autorów. Prace innych autorów też trzeba umieć czytać, interpretować, cytować dane, a wnioski poddawać własnej, racjonalnej krytyce. W podanej liczbie już pierwsza cyfra może nie odpowiadać rzeczywistym danym, druga cyfra z pewnością nie jest znacząca. Pani Dolińska cytuje z artykułu Cebrata: „Gdyby prowadzono statystyczne badania na temat statusu zdrowotnego

ludzi urodzonych po FIVET, to mielibyśmy obecnie świetne dane za lub przeciw stosowaniu tych technik. Niestety danych nie ma.” Następnie Pani Dolińska przytacza wiele źródeł, do których Cebrat mógłby sięgnąć, gdyby był wystarczająco rzetelny i uczciwy. Autorka pisze, że w interesie placówki jest raportowanie danych, bo „brak raportowanych danych siłą rzeczy obniża wiarygodność placówki”. Jak wobec tego można wytłumaczyć brak raportów z kilkudziesięciu amerykańskich klinik? Autorka sama wskazuje tutaj na konflikt interesów. Zresztą cytuje w swoim wypracowaniu aż siedem razy różne dokumenty ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) – organizację bardzo żywo zainteresowaną w publikowaniu dobrego obrazu procedury. W tym samym akapicie, opisującym wiarygodność danych Autorka pisze, że spośród 28 krajów (europejskich) 15 podaje kompletne dane, a 13 niekompletne, ale takie też są poddawane analizie statystycznej. Dlaczego? Czy analizujący są pewni, że dane, które nie były raportowane są zbiorem o dokładnie takich samych parametrach, jak te raportowane? O jakości tych danych europejskich świadczy opis zawartości danych w rejestrach holenderskich, przedstawiony przez autorów pracy, którzy byli zmuszeni z nich skorzystać (Moll i współpr., 2003). Autorzy stwierdzili 5 przypadków siatkówczaka u dzieci po ART. Byli jednak w kłopocie w oszacowaniu częstości, ponieważ nie potrafili określić frakcji dzieci w całej holenderskiej populacji, które urodziły się w tym czasie po ART. Zależnie od tego, czy było ich 1,5% czy 1%, to zwiększenie częstości występowania siatkówczaka należało określić odpowiednio na 5 lub 7 razy wyższe niż w populacji naturalnie poczętych dzieci. Oceniając jakość rejestrów holenderskich autorzy stwierdzają, że w Holandii centralny rejestr IVF (In Vitro Fertilization) bazuje na retrospektywnych danych uzyskiwanych z centrów, które nie podlegają weryfikacji, nie zawierają danych na temat komplikacji okołoporodowych, nie mówiąc o wadach wrodzonych (Marees i współpr., 2009). Zhang i współpr. (2010), oceniając rejestr z Massachusetts piszą: „w badanym okresie, dane o urodzeniu dzieci identyfikowane poprzez metryki urodzeniowe dawały niereprezentatywną próbę populacji dzieci urodzonych po ART. Dane dostarczane przez szpitale w standardowej metryce urodzenia, mogą być źródłem niedokładnych informacji”. Jak karkołomnych porównań rejestrów należało dokonać, aby uzyskać informacje na temat związku niskiej wagi urodzeniowej a ART w USA może świadczyć metoda opisana przez Cohen i współpr., (2009). Pani Dolińska sugeruje również, że zasłanianie się „tajemnicą lekarską i dobrem człowieka” wydaje się mało prawdopodobne przy raportowaniu danych. Znowu powołam się na pojawianie się siatkówczaka u dzieci po ART. U jednej dziewczynki z czworaczków urodzonych po ART stwierdzono wystąpienie dwustronnego siatkówczaka (Barbosa i współpr., 2009). W jej genomie stwierdzono

konstytutywną mutację w genie RB1, ponadto dwie inne mutacje w locus RB1, które występowały również u jej dwóch monozygotycznych sióstr (mutacje w genie RB1 lub w jego rejonie 5'UTR są odpowiedzialne za występowanie siatkówczaka). W genomie ojca tych mutacji nie ma, ale nie można stwierdzić z całą pewnością, że mutacje te pojawiły się *de novo* u dzieci, ponieważ nie można zbadać genomu genetycznej matki, bo prawo, „ze względu na wymaganą w procedurze *in vitro* prywatność i anonimowość, nie zezwala na pobranie materiału biologicznego do badania od kobiety będącej donorem komórki jajowej". Pani Dolińska twierdzi, że śledząc literaturę przedmiotu, nie spotkała się z przypadkami powoływania się na pojedyncze świadectwa dobrej kondycji zdrowotnej po ART, służące wyciąganiu daleko idących wniosków. Już w następnym akapicie pisze o prospektywnych badaniach dzieci, gdzie w grupie występowało np. 24 dzieci po ART i 21 w grupie kontrolnej. Bardziej istotnym jest to, że na początku w badanej grupie było 31 dzieci, ale po latach zostało 24. Czy Autorka jest pewna, że te 7 osób (ponad 20%), które zniknęły ze zbioru nie zniekształciły go? Ale i tak, czy jest to dobra, reprezentatywna próba 4 milionów dzieci urodzonych po ART do tej pory. Pani Dolińska, śledząc literaturę przedmiotu, zapewne trafiła też na pracę, w której autorzy sprawdzili czy u 176 dzieci po ART pojawił się siatkówczak i ... nie pojawił się, co dało im podstawę do wnioskowania, że siatkówczak nie występuje ze zwiększoną częstością po ART (Bradbury i Jick, 2004). W populacji europejskiej siatkówczak pojawia się z częstością 1/17000, a więc prawdopodobieństwo, że autorzy znajdą choć jeden przypadek, był rzędu 1%. Praca ta była już wielokrotnie cytowana, chociaż jej wartość naukowa jest żadna, za to propagandowa - olbrzymia.

Pani dr Dolińska przytacza również wyniki metaanalizy. Autorzy wyszukali 2500 prac, z których do ostatecznej analizy, po wielu etapach selekcji, dopuścili wyniki z 4(!) prac (Lie i współpr., 2004). Wnioski z tak przeprowadzonej (meta)analizy statystycznej miały pokazać ewentualne różnice w zdrowotności dzieci po tradycyjnym ART i po ICSI (IntraCytoplasmic Sperm Injection). Nie wykazano żadnych różnic statystycznie istotnych. Pani Dolińska opisując tę metaanalizę stwierdza, że cztery zakwalifikowane prace „szacowały występowanie ryzyka wystąpienia wad u 13 086 dzieci urodzonych w wyniku zapłodnienia pozaustrojowego". Po pierwsze nie zauważyła, że na ostatnim etapie odrzucono zbiory danych pochodzące bezpośrednio z rejestrów HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority**)** , a wskazywały one na statystycznie istotnie gorsze wyniki po ICSI; po drugie, celem pracy nie było wykazanie ryzyka wystąpienia wad u dzieci po ART, ale różnic w ich występowaniu po zastosowaniu różnych technik; po trzecie, dzieci było około 50% więcej niż podaje to Autorka; po czwarte, Autorka nie zwróciła przy tym uwagi, że rozrzut frakcji wad

wrodzonych po standardowym ART w czterech zakwalifikowanych zbiorach wynosił 300% : od 3% - 9% urodzonych dzieci miało wady wrodzone, co wskazuje na niespójność danych nawet z tych czterech porównywanych prac. Wreszcie, po co było robić takie żmudne i kosztowne badania, jeżeli bez nich można powiedzieć, na podstawie znajomości podstawowych praw genetycznych że: jeżeli mężczyzna jest bezpłodny z powodu mikrodelecji w chromosomie Y (a ten defekt dotyczy do kilkudziesięciu procent bezpłodnych mężczyzn), to, jeżeli dzięki ICSI, taki mężczyzna będzie miał syna, to z pewnością ten syn będzie miał co najmniej ten sam defekt genetyczny, który miał jego ojciec. Chyba, że mikrodelecja w chromosomie Y i jej skutki nie są uznawane za defekt.

Są również inne, w miarę spójne dane, które można poddać analizie, a są oparte na znacznie większym zbiorze niż ten z czterech wyselekcjonowanych prac cytowanych przez panią Dolińską. Są to dane z rocznych raportów CDC (Centers for Disease Control and Prevention) w USA (CDC, 2008 – raport ten zawiera dane z 2006 roku). Chociaż ICSI jest technologią opracowaną na potrzeby par, w których to mężczyzna jest przyczyną bezpłodności pary, to jest to technologia z niewiadomych powodów szczególnie lubiana i zalecana przez kliniki leczenia bezpłodności. Można nawet przypuszczać, że powyżej omówiona metaanaliza miała wykazać, że nie jest to metoda gorsza od standardowego IVF i dlatego przeprowadzono w niej tak żmudne eliminacje zbiorów danych. Z danych raportowanych przez CDC wynika, że w 2006 roku w USA, w przypadkach świeżych zarodków (bez mrożenia) uzyskanych z komórek jajowych bez użycia obcych dawczyń, większość procedur była prowadzona z użyciem ICSI, chociaż ICSI dawało niższy procent „sukcesu" w postaci żywo urodzonego dziecka. Można by uznać, że sposób przedstawienia tych wyników był śmieszny, gdyby w ART cokolwiek mogło być śmiesznym. Otóż, po połączeniu wyników z dwóch różnych zestawień okazało się, że ICSI daje większą szansę na sukces w rozrodzie mężczyznom bezpłodnym niż płodnym. Zwrócili na to uwagę również Sunderam i współpr., (2006). Podobne wyniki uzyskali inni autorzy, którzy przeprowadzili badania na ponad 1600 komórkach jajowych pobranych od kobiet ze 106 par z różnym „poziomem jakości" nasienia ich partnerów (Van der Westerlaken i współpr., 2006). Autorzy stwierdzili, że jeżeli z danym nasieniem można uzyskać zarodki po normalnym IVF to również po ICSI, a implantowanie tych zarodków dało 48% ciąż. Natomiast implantowanie zarodków, które można było uzyskać tylko po ICSI (nasienie nie dawało możliwości zapłodnienia komórki jajowej w normalnej procedurze IVF) dało 54% sukcesu w postaci ciąży. Nie podano informacji na temat statusu zdrowotnego dzieci urodzonych w wyniku tego eksperymentu na ludziach.

Jak rzetelne są statystyki dotyczące bezpłodności par i kwalifikacji do ART mogą świadczyć kolejne dane z tego samego rocznego raportu CDC (2008). Wynika z niego, że około 35% mężczyzn w USA jest bezpłodnych, chociaż bezpłodnych par jest zaledwie kilkanaście procent(?). W raporcie CDC stwierdzono jednak ostrożnie, że procedury diagnostyczne niepłodności mogą się różnić między klinikami tak, że i kategoryzacja może się różnić. O wiele bardziej zaskakujące dane napływają ze Szwecji (dane z pracy, cytowanej w Wikipedia, a więc bardzo poczytnej: http://en.wikipedia.org/wiki/Infertility#Prevalence). Otóż w tym kraju, co prawda mówi się, że tylko 10% par jest bezpłodnych, ale jedna trzecia z nich jest bezpłodna z powodu kobiety, jedna trzecia z powodu mężczyzny, a jedna trzecia z powodu obu partnerów. Jeżeli założymy, że bezpłodność kobiety nie jest zaraźliwa i nie przenosi się na mężczyznę, to z tych danych wynika, że kobieta w Szwecji ma ryzyko 50% trafienia na bezpłodnego mężczyznę. W takim razie, ile par w Szwecji jest bezpłodnych, jeżeli 50% mężczyzn jest bezpłodnych? Można się spodziewać pewnej nadreprezentatywności grupy par bezpłodnych z powodu obu partnerów, ale taką nadreprezentatywność, i tak nierówną w poszczególnych krajach należałoby wyjaśnić przyczynami natury biologicznej, bo inaczej można to wytłumaczyć tylko przesłankami ekonomicznymi ośrodka kwalifikującego pary do zabiegów ART.

Przejdźmy do najbardziej istotnej części opracowania pani Dolińskiej – dotyczącej defektów wrodzonych po ART. Pani Dolińska, tym razem krytykując inną autorkę, podaje dane dotyczące występowania autyzmu po ART i cytuje pracę, w której wykazano, że częstość autyzmu po ART jest mniejsza niż u dzieci poczętych drogą naturalną. Pani Dolińska jednak „uczciwie" stwierdza, że rzetelność uczonego każe jej poszukać innych danych i cytuje takie, w których nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania autyzmu w tych dwóch grupach. Nasuwa mi się jednak bardzo zasadnicze pytanie: w jakim celu robi się tego typu badania porównawcze. Czy po to, żeby wykazać wyższość ART nad naturalnym poczęciem? Jeżeli są to badania wynikające z rzetelnych przesłanek naukowych, to natychmiast powinny być porównane protokoły tych procedur, te, które dają lepsze wyniki z tymi gorszymi i te ostatnie powinny być skorygowane. Poszukiwanie tych ewentualnych korekt powinno być celem tych prac. Mielibyśmy zdrowszą populację dzieci po ART. Ale zapewne nie o to chodzi w tworzeniu takich statystyk.

W moim przekonaniu metaanalizy oceniające status zdrowotny dzieci po ART nie mają już teraz większego sensu, ponieważ wyniki są zupełnie niespójne. Jedne prace pokazują, że dzieci po ART są zdrowsze, a drugie, że z ART jest związane większe ryzyko wystąpienia defektu wrodzonego. Zakładając, że to nie metody statystyczne są błędne, to trzeba przyjąć,

że porównywane zbiory danych są z jakichś powodów nieporównywalne. Wystarczy przeczytać, co na ten temat piszą Hvidjern i współpr (2009) i Zang i współpr. (2010).
Pani Dolińska twierdzi, że „wiele wskazuje na to, że źródłem większości różnic w poszczególnych parametrach zdrowia między osobami poczętymi w sposób naturalny i poczętymi metodą *in vitro* jest wiek i stan zdrowia rodziców (szczególnie matki) i czas trwania wymuszonej bezdzietności, a nie sposób poczęcia *per se*". To właśnie dlatego manipulacje oraz paskudna propaganda Cebrata mają fatalny wpływ na podejmowanie decyzji o poddaniu się ART, w tym na przedłużenie wymuszonej bezdzietności. Na poparcie tej tezy cytuje szereg prac. Przytoczę dane właśnie z jednej z tych cytowanych prac (Reefhuis i współpr., 2008): „Po korektach związanych z wiekiem matki, pochodzenia danych, parowania, dochodu rodziny oraz przedwczesnego porodu (tylko w przypadku defektów serca), zaobserwowaliśmy istotne różnice dla jedynaków (poczętych przez ART i drogą naturalną): wrodzone wady serca - 2,1 razy częściej; rozszczepienie wargi i/lub podniebienia: 2,4 razy częściej; atrezja przełyku: 4,5 razy częściej; atrezja odbytu: 3,7 razy częściej. W tej samej pracy autorzy informują o znacznie ważniejszej sprawie; na 1296 dzieci, 2,9% procent dzieci z wieloma wadami genetycznymi urodziło się po ART, a w innych badaniach, na 8263 – 2.3% z pojedynczymi wadami genetycznymi urodziło się po ART. Jeżeli w tej populacji 1% dzieci rodziło się po ART, to wniosek jest oczywisty; te wyniki wskazują, że mamy do czynienia z istotnie zwiększoną częstością nie tylko wad rozwojowych, ale również wad determinowanych genetycznie, zwiększoną częstością mutacji. Fałszywe cytowanie prac przez panią Dolińską mógłbym zakwalifikować jako „paskudne zachowanie uczonego", gdybym panią Dolińską mógł uznać za uczoną.
Stwierdzenie, że status zdrowotny bezpłodnych rodziców może być odpowiedzialny za zwiększenie ryzyka urodzenia dziecka z defektem jest trywialne. Znanym od dawna jest fakt, że nosiciele tak zwanych zbalansowanych aberracji chromosomowych mogą nie mieć żadnych fenotypowych objawów poza zaburzeniami w gametogenezie, a więc i w płodności. Przełamanie tych barier przez ART, a szczególnie przez ICSI, stwarza możliwość utworzenia zygoty z niezbalansowanych gamet (Oliver-Bonet i współpr., 2002). Cynicznie można by powiedzieć, że zygoty te na szczęście mają małą szansę na urodzenie, ponieważ defekty genetyczne są na ogół zbyt poważne. Niestety, dzieci z niektórymi z takich aberracji mogą się urodzić.
Przy okazji korzystania z prawa do obrony swojego imienia, chciałbym jednak zwrócić uwagę Czytelników nie tylko na propagowanie ART przez panią Dolińską, ale na o wiele bardziej istotny problem – biologicznej natury defektów obserwowanych po ART. Część tych

defektów jest związana z tak zwanym piętnowaniem rodzicielskim. Metaanalizy w tym przypadku również nie są wiarygodne, ponieważ publikowane wyniki badań są niespójne, więc posłużę się wynikami z jednej tylko pracy z populacji brytyjskiej (Sutcliffe i współpr., 2006), w której udało się zidentyfikować sposób poczęcia 79 osób ze sporadyczną wersją syndromu Beckwith-Wiedemana (BWS), 11 z tych przypadków (14%) stwierdzono u pacjentów po ART lub indukowaniu owulacji (1-IVF, 5-ICSI, 5 – stymulacja owulacji). W tym czasie w W. Brytanii raportowano 0,8% urodzeń po ART. Proste rachunki wykazują, że obserwowana częstość jest 9,5 razy wyższa od spodziewanej, po odrzuceniu danych dla przypadków po samej stymulacji owulacji. Gdyby ich nie odrzucono, to byłaby 17,5 razy wyższa (znowu pojawiłby się problem niepełności informacji). Ponieważ nie ma już raczej kontrowersji, że istotnie większa częstość występowania BWS jest związana z ART, więc teraz próbuje się przerzucić przyczynę nie na metodę, ale na status zdrowotny bezpłodnych par. Trudno byłoby wykluczyć tę możliwość, gdyby nie fakt, że syndrom odpowiadający BWS obserwuje się również po ART u bydła i u myszy, a nikt nie stosuje ART, żeby pomóc w rozmnażaniu tym zwierzętom. Jeszcze bardziej zaskakuje więc wniosek Manipalviratn i współpr., (2009), którzy wykazując zwiększoną częstość defektów piętnowania rodzicielskiego twierdzą, że: „ponieważ absolutna częstość chorób związanych z piętnowaniem jest niska (<1:12 000 urodzin), rutynowe badania przesiewowe u dzieci po ART nie jest zalecane”. To zalecenie jest oparte na fałszywych danych – dane z wielu prac wskazują, że ta częstość jest wyższa od 1:3000 a nie niższa od 1:12 000. I, już rutynowo, końcowy wniosek tej pracy brzmi: „dodatkowe badania wielkich grup są niezbędne, aby stwierdzić, czy istnieje rzeczywisty związek między ART i chorobami związanymi z piętnowaniem”. Przypominam, że wielkość tego zbioru to już około 4 milionów ludzi po ART, statystyki według Pani Dolińskiej mamy wyśmienite, a wniosków ciągle wyciągnąć nie można?

Jeszcze poważniejszy problem pojawia się przy rozważaniu zwiększonej częstości występowania siatkówczaka. Po raz pierwszy na zwiększenie częstości występowania tego nowotworu po ART zwrócono w 2003 roku (Moll i współpr., 2003) w grupie dzieci poczętych w Holandii w latach 1995 - 2002. Zanotowano wtedy 5 przypadków (patrz wyżej). W 2009 roku badania powtórzono dla okresu do roku 2007 (Marees i współpr., 2009) i ... nie zanotowano statystycznie istotnego zwiększenia występowania siatkówczaka po ART (zwiększenie ryzyka 1,29). Autorzy zwracają w tej pracy uwagę na kilka istotnych faktów, dotyczących struktury swoich danych: wszystkie 13 certyfikowanych klinik dostarcza danych (od 1996 roku) na temat liczby ciąż powyżej 10 tygodnia trwania, ale nie liczby urodzonych

dzieci. W Holandii centralny rejestr IVF bazuje na retrospektywnych danych uzyskiwanych z centrów, nie podlegają one weryfikacji, nie zawierają danych na temat liczby implantowanych zarodków na jeden transfer, komplikacji, liczby żywych urodzeń, wad wrodzonych i stanu zdrowia dziecka.

Siatkówczak jest nowotworem występującym w naturalnej populacji europejskiej z częstością rzędu 1 przypadek na około 17 000. Do 2007 roku raportowano na całym świecie łącznie 9 przypadków po ART. Gdyby przyjąć, że częstość po ART jest taka sama jak w naturalnej populacji, to powinno być raportowanych około 200 przypadków. Jeżeli jest ich pięć razy więcej po ART, to powinno być raportowanych około 1000 przypadków. Dlaczego ich nie raportowano, jeżeli raporty są tak skrupulatne, jak twierdzi to pani Dolińska. Sugerowałbym propagatorom ART posłużenie się w tym przypadku metaanalizą, wykazałaby ona, że częstość siatkówczaka po ART jest co najmniej dwadzieścia razy niższa niż po naturalnym zapłodnieniu. Po zaskakujących, rozszerzonych wynikach zespołu holenderskiego mogłoby się wydawać, że zagrożenie dobrego imienia ART minęło, tym bardziej, że opublikowano wspomnianą powyżej pracę, w której, po analizie 176(!) dzieci po ART nie stwierdzono ani jednego przypadku siatkówczaka i okrzyknięto sukces technologii ART. Dlaczego ta praca, została opublikowana w świetnym, recenzowanym czasopiśmie, chociaż autorzy mieli 1% szansy na znalezienie przypadku siatkówczaka, która przecież występuje z częstością 1 przypadek na 17 000? Na nieszczęście dla ART, we Francji uzyskano wyniki potwierdzające wyniki Holendrów z 2003 roku – stwierdzono 5 przypadków siatkówczaka i 6 przypadków BWS pośród 110 przypadków defektów genetycznych na 15 162 urodzeń po ART (Viot i współpr., 2010). Viot skomentowała wyniki swojego zespołu w następujący sposób: „Szacujemy, że we Francji urodziło się około 200 000 dzieci po ART, więc występowanie wad wrodzonych z tą częstością stanowi publiczny problem dotyczący zdrowia społeczeństwa. Jest ważnym, żeby nie tylko lekarze, ale i politycy byli o tym poinformowani. Niezbędne są bilanse zdrowia dzieci urodzonych po ART.” Te same wyniki na stronie MedicineNet.com doczekały się krańcowo innych komentarzy: „Ale eksperci USA zauważają, że to ryzyko (wad wrodzonych) nie różni się bardzo od obserwowanego w całej populacji” i „nie uważam, że kobiety i mężczyźni poddawani leczeniu bezpłodności (ART?) powinni być informowani o ryzyku, ponieważ pary posiadające dzieci drogą naturalną też ignorują ryzyko poważnych wad wrodzonych”. To sformułowanie jest przerażające, chociaż zrozumiałe, bo kto będzie zniechęcał klienta do kupienia swojej usługi?

Siatkówczak jest powodowany bezpośrednio mutacją w supresorze onkogenu RB1, lub mutacją będącą wynikiem hipermetylacji jego rejonu promotorowego. Sam defekt jest

recesywny, ale specyficzny efekt dziedziczenia mutacji w supresorach onkogenów powoduje, że utrata hetrozygotyczności, która zachodzi relatywnie często w komórkach somatycznych, stwarza pozory mutacji dominującej i prowadzi do nowotworu oka. Wszystkie siedem przypadków stwierdzonych w Holandii były przypadkami nierodzinnymi – defekt pojawił się prawdopodobnie w trakcie samej procedury. W dwóch przypadkach wykazano, że są to mutacje *de novo*. We wcześniej cytowanych wynikach badań czworaczków po ART stwierdzono trzy różne mutacje w genie RB1 w ich genomach, ale w tym przypadku nie uda się wykazać ich pojawienia *de novo*, ze względu na prawo chroniące dawczynię komórek jajowych. Stwierdzenie mutacji *de novo* sugeruje, że częstość mutacji w procedurze ART jest zwiększona. ART podnosi również częstość rearanżacji genomów wprowadzanych do puli genetycznej (Woldringh i współpr., 2009). Efektów znakomitej większości tych mutacji nie widać, ponieważ są one recesywne. Te mutacje wejdą do puli genetycznej człowieka i będą eliminowane w przyszłych generacjach. Pozostaje jedynie problem, jaką presję mutacyjną nasz gatunek może znieść. Niektóre badania wskazują, że gatunki balansują w strefach subkrytycznych wartości presji mutacyjnej, jest to optymalne, ponieważ zapewnia maksymalną zmienność (de Oliveira i współpr., 2008). Nie można jednak tej presji mutacyjnej istotnie zwiększyć, bo może to zabić populację. W ten sposób ART dotyka nie tylko tych, którzy się decydują na korzystanie z tej technologii, ale całej populacji człowieka – jej przyszłych pokoleń.

Uwagi końcowe

W moim przekonaniu, procedury zapłodnienia pozaustrojowego nie mają charakteru eksperymentów naukowych. Po trzech latach od opublikowania przeze mnie „Skrupułów biologa", stwierdzam, że gdybyśmy mieli do czynienia z Nauką, chociażby z pseudo-Nauką, to po urodzeniu 4 milionów dzieci po stosowaniu tych technologii, dysponowalibyśmy statystycznie istotnymi danymi zezwalającymi na ocenę znaczenia tej procedury dla populacji człowieka – mamy jednak do czynienia z ART. To, że generowany jest szum informacyjny – publikuje się dużo wycinkowych, niespójnych danych – świadczy na niekorzyść tej technologii. Wyłączenie ze statystyk ART informacji na temat zdrowia urodzonych dzieci i brak bilansów zdrowotnych dla tej grupy wskazuje na celowe zacieranie skutków tej technologii. Fakt, że sięgnięcie po dane dotyczące stanu zdrowia dzieci urodzonych choćby w ostatnim okresie jest trudne i obarczone błędem statystycznym, a statystyczna ocena zdrowia ludzi urodzonych po ART przed dwudziestoma, czy nawet trzydziestoma laty jest niemożliwa – urąga wszelkim zasadom prowadzenia badań naukowych.

Bibliografia

Cebrat, S. (2008) *Skrupuły biologa*. Tygodnik Powszechny. 2008, 2.

CDC (2008) Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2006 Assisted Reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports, Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.

Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, Schouten-van Meeteren AY, Boers M, van Leeuwen FE. (2003) Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. Lancet, 361:309–310.

Marees, T., Dommering, C.J., Imhof, S.M., Kors, W.A., Ringens, P.J., van Leeuwen, F.E., Moll, A.C. (2009) Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. Human Reproduction, 24, 3220–3224.

Zhang Z, Macaluso M, Cohen B, Schieve L, Nannini A, Chen M, Wright V, (2010) Accuracy of assisted reproductive technology information on the Massachusetts birth certificate, 1997-. Fertility and Sterility. 94, 1657-61.

Cohen, BB, Z Zhang, A Nannini, SL Farr, JE Anderson, DJ Jamieson, M Macaluso, NK Tepper, (2009) Assisted Reproductive Technology and Trends in Low Birthweight -- Massachusetts, 1997-2004, Morbidity & Mortality Weekly Report. 58, 49-52.

Barbosa, R.H., Vargas, F.R, Lucena, E., Bonvicino, C.R., Seuánez, H.N., (2009) Constitutive RB1 mutation in a child conceived by in vitro fertilization: implications for genetic counseling. BMC Medical Genetics, 10:75.

Bradbury BD, Jick H. (2004) In vitro fertilization and childhood retinoblastoma. Br J Clin Pharmacol. 58, 209–211.

Lie, R.T., Lyngstadaas, A., Ørstavik, K.H., Bakketeig, L.S., Jacobsen, G., Tanbo, T. (2005) Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. International Journal of Epidemiology 34**,** 696–701.

Sunderam, S., Chang, J., Flowers, L., Kulkarni, A., Sentelle, G., Jeng, G., Macaluso, M., (2006) Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2006. Division of Reproductive Health National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.

Van der Westerlaken, L., Naaktgeboren, N., Verburg, H., Dieben, S., Helmerhorst, F.M. (2006) Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in patients with borderline semen: a randomized study using sibling oocytes. Fertility and Sterility. 85, 395-400.

Hvidtjørn, D., Schieve, L., Schendel, D., Jacobsson, B., Sværke, C., Thorsen, P., (2009) Cerebral Palsy, Autism Spectrum Disorders, and Developmental Delay in Children Born After Assisted Conception. A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 163, 72-83.

Reefhuis, J., Honein, M.A., Schieve L.A., Correa, A., Hobbs, C.A., Rasmussen, S.A. and The National Birth Defects Prevention Study, (2009) Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. Human Reproduction. 24, 360-366.

Oliver-Bonet M., Navarro1, J., Carrera, M., Egozcue, J., Benet, J. (2002) Aneuploid and unbalanced sperm in two translocation carriers: evaluation of the genetic risk. Molecular Human Reproduction 8, 958–963.

Sutcliffe, A.G., Peters, C.J., Bowdin, S., Temple, K., Reardon, W., Wilson, L., Clayton-Smith, J., Brueton, L.A., Bannister, W., Maher, E.R. (2006) Assisted reproductive therapies and imprinting disorders--a preliminary British survey. Human Reproduction. 21, 1009-11.

Manipalviratn, S., DeCherney, A.J. S. (2009) Imprinting disorders and assisted reproductive technology. Fertility and Sterility. 91, 305-15.

G. Viot, Epelboin, S., Olivennes, F. (2010) Is there an increased risk of congenital malformations after ART? Results from a prospective French long-term survey of a cohort of 15 162 children. Human Reproduction. 25 (suppl 1): i53-i55.

Woldringh, G.H., Janssen I.M., Hehir-Kwa J.Y., van den Elzen C., Kremer J.A.M., de Boer P., Schoenmakers E.F.P.M., (2009) Constitutional DNA copy number changes in ICSI children. Human Reproduction, 24, 233–240.

de Oliveira, P. M., Moss de Oliveira, S., Stauffer, D., Cebrat, S., Pękalski, A., (2008) Does Sex Induce a Phase Transition? European Phys. J. B. 63. 245-254.