

# Patentowanie sekwencji genów: gdy interesy biznesu kolidują z celami nauki

ROBIN FARIAS-EISNER, MD, PHD

**C**zy ktokolwiek ma prawo opatentować geny? Czy DNA człowieka może stanowić czyjąś własność, czy też jest to byt naturalny, jak powietrze czy woda? Jakie skutki będą miały w przyszłości odpowiedzi na te ważne pytania dla ginekologów położników i ich pacjentek, zwłaszcza w kontekście dalszych badań naukowych? Kluczowa – i kontrowersyjna – decyzja US Federal Circuit Court of Appeals dostarczyła odpowiedzi na pierwsze z pytań, która może być wykorzystana w najlepszym interesie nauki.

W czwartek 16 sierpnia 2012 r. w Waszygtonie, DC, sąd apelacyjny podtrzymał prawa Myriad Genetics do patentu na geny *BRCA1* i *BRCA2*. Te geny, jeśli występują w nich szkodliwe mutacje, są związane ze zwiększonym w trakcie życia ryzykiem wystąpienia raka piersi i jajników. Rzućmy nieco światła na historię samego procesu. Sprawę przeciwko Myriad Genetics wniosły American Civil Liberties Union (ACLU) oraz Public Patent Foundation. Obie organizacje argumentowały, że patentowanie genów człowieka narusza pierwszą poprawkę do Konstytucji Stanów Zjednoczonych oraz prawa patentowe, ponieważ geny są „produktem natury”. Sędziowie sądu apelacyjnego w Waszygtonie wysłuchali argumentów w pozwie, który przeszedł drogę z sądu rejonowego w Nowym Jorku do federalnego sądu apelacyjnego, Sądu Najwyższego i z powrotem.

## Czy firma może opatentować gen?

Sędzia Alan Lourie wydając wyrok w imieniu sądu apelacyjnego, rację przyznał Myriad Genetics, która argumentowała, że izolując DNA z tkanki ludzkiej, zmienia jego strukturę chemiczną wystarczająco, aby uznać, że nie jest on już czymś występującym w naturze. Jednak Lourie wydał wyrok mówiący, że Myriad Genetics nie otrzyma pozwolenia na opatentowanie metod porównywania lub analizowania sekwencji DNA. Sugeruje to zatem, że firmy nie będą mogły opatentować metod, takich jak testy do

przewodzenia analiz i porównań sekwencji DNA genów. W uzasadnieniu wyroku wskazano, że metody badawcze muszą być dobrem wspólnym naukowców oraz że należy zapobiec utrudnianiu badań nad genami przez firmy kontrolujące wykorzystywane metody do tych celów.

Sprawa ma swój początek w 2009 r., gdy grupa badaczy, obrońców pacjentów i ACLU wytoczyły proces US Patent and Trademark Office i Myriad Genetics Inc. (Myriad jest producentem testu do badań przesiewowych DNA pod kątem mutacji *BRCA1* i *BRCA2*). W wyniku tej decyzji własność intelektualna Myriad Genetics i związane z nią patenty uniemożliwiły innym firmom stworzenie jakiegokolwiek testu pod kątem mutacji w genie *BRCA*, o których wiadomo, że zwiększają ryzyko wystąpienia raka piersi, jajników i innych nowotworów wtórnych.

Ponieważ geny *BRCA1* i *BRCA2* występują w DNA wszystkich ludzi, American Medical Association (AMA), organizacja March of Dimes, American Society for Human Genetics (ASHG), Association for Molecular Pathology i ACLU przedstawiły argument, że geny są produktem natury i jako taki nie podlegają patentowaniu. Był to argument podobny do tego, jaki przedstawiono w przypadku obiektywności dotyczących kwestii opatentowania ludzkich narządów czy części ciała, z czym się zgadzam. Popieram także stanowisko przedstawione przez AMA, March of Dimes, ASHG, AMP oraz profesora Jamesa D. Watsona – 84-letniego badacza, odkrywcy struktury cząsteczki DNA – która zakłada, że decyzja ta znacznie usztywni postęp i kreatywność w badaniach naukowych oraz zaszkodzi opiece nad pacjentem.

Obecnie dostępny test nie pozwala na ocenę pod kątem wszystkich możliwych przyczyn dziedzicznego raka piersi. Co więcej, National Comprehensive Cancer Network wydała zrewidowane zalecenia dotyczące wykorzystania testów genetycznych pod kątem *BRCA*, wskazując, że wszystkie kobiety powinny dodatkowo być poddane testom pod kątem dużych rearanzacji tychże genów. Kosztujący 3000 dolarów test Myriad Genetics nie umożliwia takiej analizy pod kątem tych dodatkowych zmian. W tej sytuacji klinicyści są zmuszeni do zamówienia kolejnego, kosztującego 700 dolarów testu, którego kosztów firmy ubezpieczeniowe często nie pokrywają.

Dr Farias-Eisner, chief, gynecology and gynecologic oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, director, Center for Biomarker Discovery and Research, Los Angeles.

Tim Worrall, partner w międzynarodowej firmie prawniczej Dorsey & Whitney, reprezentującej niektóre z największych firm farmaceutycznych, jest zadowolony z decyzji sądu.

„Choć prawdopodobnie decyzja ta będzie zaskarżona w Sądzie Najwyższym, przemysł biotechnologiczny, przynajmniej na razie, odetchnął z ulgą” – mówi Worrall. „Jest to zwycięstwo, ponieważ wiele wartości związanych z odkryciami opartymi na DNA, począwszy od leków, zostałyby zniweczonych, jeśli sąd zdecydowałby, że odkrycia związane z DNA nie podlegają opatentowaniu”.

### Dwanaście powodów, dla których należało odmówić patentu firmie Myriad Genetics

Powodów, dla których popieram wspomniane powyżej grupy jest wiele, wymienione tu to 12 najbardziej przekonujących:

1. Częsteczki będące przedmiotem patentu reprezentują elementy występujące naturalnie, nie stanowią „niewystępującej w naturze kompozycji materii”, jak twierdzi Myriad; częsteczki te stanowią raczej wyizolowane i powielone sekwencje DNA, warianty występujących w naturze produktów.
2. Opatentowanie genów *BRCA*, oraz innych genów człowieka, w znamienny sposób usztywnia kreatywność i innowację prac badawczych przez kierowanie się w projektowaniu badań decyzjami ekonomicznymi, co w ostateczności wpłynie negatywnie na opiekę nad chorymi.
3. Geny człowieka i ich warianty niosą kluczowe informacje na temat funkcji komórek i nie powinny być opatentowane czy też należeć do kogokolwiek. Powinny być przedmiotem badań, a uzyskane dane powinny być wykorzystywane do prac nad nowymi strategiami terapeutycznymi.
4. Unikalny i fundamentalny charakter DNA musi być chroniony. Ważna rola DNA, wynikająca z jego zdolności do kodowania kluczowych danych genowych, pośredniczenia w rozwoju fenotypu i bycia kluczową siłą decydującą o czynności komórek, nie może być kontrolowana czy należeć do osób indywidualnych, firm czy też być obiektem rozporządzeń prawnych wydawanych przez sądy. Na przykład grupa naturalnych sekwencji DNA, które kontrolują ekspresję innych genów, tzw. „TATA box”, zawiera podstawową sekwencję DNA 5'-TATAAA-3' (lub podobny wariant), do której wiążą się mogą określone białka, promujące w ten sposób transkrypcję innych swoistych genów. *In vivo* TATAAA transaktywuje ekspresję genów, które wpływają na funkcjonowanie komórki i ostatecznie determinują ludzki fenotyp. Posiadanie na własność TATA box jest niewyobrażalne! Posiadanie na własność jakichkolwiek występujących naturalnie genów i ich wariantów jest również nie do wyobrażenia!
5. Choć w decyzji Sądu Najwyższego w sprawie Mayo przeciwko Prometheus próbowano odnieść się do tej sytuacji, niewiele uzyskano pod względem określenia, czy geny człowieka mogą być opatentowane.
6. Zidentyfikowano około 22 000 genów, funkcja wielu z nich wciąż pozostaje dla nas tajemnicą. Komercjalizacja tych genów jest niewyobrażalna i nieetyczna. Do tej grupy należą też geny *BRCA1 + 2*. Posiadanie ich, podobnie jak posiadanie któregośkolwiek z 22 000 genów, jest nie do przyjęcia.
7. Wraz z zsekwencjonowaniem genomu człowieka naturalną kolejną rzeczą będzie zrozumienie funkcji, jaką pełnią kluczowe geny, oraz opracowanie nowych terapii ukierunkowanych. Human Genome Project niósł ze sobą misję korzyści dla ogółu, nie tylko dla wybranych firm.
8. Celem inicjatywy Human Genome Project było propagowanie i poprawienie zrozumienia genomu człowieka oraz udostępnienie tej informacji wszystkim badaczom. Human Genome Project był dziełem wielu agencji, międzynarodowym wysiłkiem fundowanym z pieniędzy podatników, z pierwotnym założeniem, że informacja uzyskana z poznania sekwencji genów człowieka będzie dostępna dla wszystkich badaczy.
9. W 2012 r. laureatem Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny został John Sulston, który przewodził pracom brytyjskich naukowców biorących udział w Human Genome Project. John Sulston wierzył, że opatentowanie genów przyczyni się jedynie do blokowania prac nad nowymi, skutecznymi terapiami, praktycznie eliminując nowe odkrycia na wszystkich poziomach współpracy.
10. Zamiast tego należy przyznawać obowiązkowe licencje, co zapewni wszystkim odpowiedni dostęp, ponieważ to natura jest właścicielką wszystkich genów człowieka.
11. Prace nad nowymi testami wykorzystującymi metody równoległego sekwencjonowania genów, służącymi do identyfikacji mutacji dziedzicznych i tworzenia profilów swoistych dla określonych kombinacji rakowych (np. geny raka piersi i jajnika) zostaną znacznie ograniczone lub wręcz zatrzymane. Kliniczne skutki będą przytłaczające z punktu widzenia tworzenia nowych metod do oceny znaczenia różnych kombinacji takich genów w różnych typach nowotworów. Nie dojdzie do odkryć, które pozwalają na szybką identyfikację pacjentów obciążonych ryzykiem rozwoju guzów wtórnych, chyba że wdrożone zostanie właściwe i proste rozwiązanie – całkowita odmowa przyznawania patentów na geny człowieka.
12. Etyczna zasada sprawiedliwości popiera wniosek, że żaden naukowiec, osoba, firma czy też organizacja nie powinny, dla celów komercyjnych, opatentować naszych genów. Celem określenia funkcji genów człowieka powinien być postęp naukowy.

## Do zapamiętania

Obowiązkowe licencje, zamiast patentów genowych, wymagałyby od zainteresowanych firm uzyskania formalnej zgody od posiadaczy patentu. Taka zgoda pozwoliłaby naukowcom i badaczom na dostęp do genów człowieka oraz informacji genetycznej do prowadzenia nowych i twórczych badań. Optymalizacji i przyspieszeniu uległoby dokonywanie odkryć w laboratorium oraz skuteczne ich przełożenie na nowe metody leczenia pacjentów.

Piśmiennictwo ze strony 77

## Piśmiennictwo do komentarza

1. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):197-206.
2. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of anovulatory bleeding. ACOG Practice Bulletin No. 14. Washington, DC: ACOG; 2000.
4. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them? *Am J Obstet Gynecol.* 2012. Epub ahead of print.
5. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. *Haemophilia.* 2005;11(4):295-307.
6. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG.* 2004;111(7):734-740.
7. Dilley A, Drews C, Miller C, et al. von Willebrand disease and other inherited bleeding disorders in women with diagnosed menorrhagia. *Obstet Gynecol.* 2001;97(4):630-636.

Sędzia William Bryson, niezgadzający się orzeczeniem, zaznaczył, że decyzja ta „prawdopodobnie będzie miała daleko idące konsekwencje, takie jak udaremnianie metod sekwencjonowania całego genomu”.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 10, October 2012, p. 7. Gene patents: when business interests trump science golas.

## Piśmiennictwo

1. Stempel J. Myriad wins gene patent ruling from US appeals court. <http://www.reuters.com/article/2012/08/16/us-myriad-patent-idUSBRE87F12K20120816>. August 16, 2012.
8. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet.* 1998;351(9101):485-489.
9. Practice bulletin no. 451: Von Willebrand disease in women. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6):1439-1443.
10. National Heart, Lung, and Blood Institute. The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. NIH Publication No. 08-5832. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd/vwd.pdf>.
11. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril.* 2000;74(6):1063-1070.
12. Kelekci S, Kaya E, Alan M, Alan Y, Bilge U, Mollamahmutoglu L. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril.* 2005;84(3):682-686.
13. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med.* 1995;40(8):553-555.

## Piśmiennictwo do streszczenia biuletynu ACOG

1. Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assessment revisited. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:623-32. (Level III)