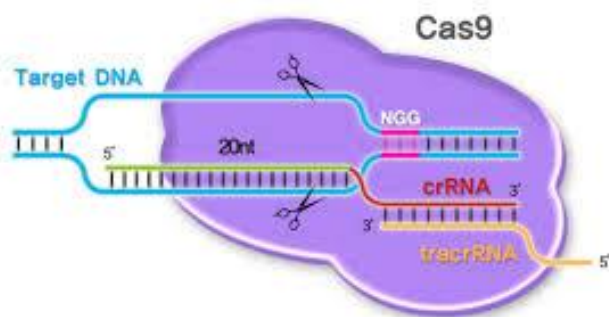


Γ Ν Ω Μ Η

Πρόσφατες εξελίξεις στην τροποποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος:

Εκδοτική επεξεργασία (Genome Editing)



ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ

Νεοφύτου Βάμβα 6, Τ.Κ. 10674, Αθήνα, τηλ. 210- 88.47.700, φαξ 210- 88.47.701

E-mail: secretariat@bioethics.gr, url: www.bioethics.gr



Η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, σε επανειλημμένες συνεδριάσεις, ασχολήθηκε με τα ηθικά ζητήματα που προκύπτουν από τη γενετική επεξεργασία (gene editing) του ανθρώπινου γονιδιώματος. Αφορμή υπήρξαν οι ανακοινώσεις σχετικά με τη νέα μέθοδο CRISPR/Cas9, που διακρίνεται από απλότητα, αποτελεσματικότητα και ευελιξία, με συνέπεια να διευκολύνεται εξαιρετικά η τροποποίηση του γονιδιώματος οργανισμών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Η μέθοδος αυτή αποτελεί το πιο εντυπωσιακό επίτευγμα μιας πορείας διαρκούς προόδου στην τεχνολογία της γενετικής μηχανικής την τελευταία δεκαετία.

Παρά το ότι η νέα τεχνολογία έχει ευρύτατες εφαρμογές σε όλα τα είδη, το ενδιαφέρον αυτής της Γνώμης συγκεντρώνεται στον άνθρωπο, καθώς τα ζητήματα βιοηθικής παρουσιάζονται οξύτερα.

I. Τα δεδομένα

Οι νέες τεχνολογίες επεξεργασίας του γονιδιώματος βασίζονται στις νουκλεάσες δακτύλων ψευδαργύρου (Zinc Finger Nucleases, ZFNs), στις νουκλεάσες τύπου TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) και στις νουκλεάσες του συστήματος CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/associated protein-9 nuclease). Τα συστήματα αυτών των νουκλεασών έχουν τη δυνατότητα να εκτέμνουν το DNA, δημιουργώντας ρήγματα (double-strand breaks) στη διπλή έλικα σε συγκεκριμένες και στοχευμένες θέσεις του γονιδιώματος και οδηγούν στην επιδιόρθωση στο συγκεκριμένο σημείο, με την προσθήκη, αφαίρεση (απαλοιφή) ή αντικατάσταση συγκεκριμένων αλληλουχιών του DNA.

Οι τεχνολογίες αυτές έχουν πρωτίστως εφαρμογή στην επιδιόρθωση γονιδιακών μεταλλάξεων, οι οποίες οδηγούν σε ασθένειες στον άνθρωπο. Η επιδιόρθωση είναι δυνατόν να εφαρμοστεί σε σωματικά κύτταρα, σε κύτταρα της βλαστικής σειράς (γαμέτες), σε βλαστοκύτταρα, αλλά και σε εμβρυϊκά κύτταρα. Επιπρόσθετα, οι νέες τεχνολογίες είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν στην επεξεργασία και επιδιόρθωση χρωμοσωμάτων και στη θεραπεία κατά των λοιμώξεων.

Οι νουκλεάσες δακτύλων ψευδαργύρου (ZFNs), έχουν εφαρμοστεί σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές¹ και μάλιστα, έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινική μελέτη Φάσης I σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).^{2,3} Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αναμένονται να ανακοινωθούν.

Το σύστημα CRISPR/Cas9 αποτελεί το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα επεξεργασίας του γονιδιώματος, εξαιτίας της απλότητας και της ευελιξίας που το χαρακτηρίζει. Ωστόσο, το βασικό έως τώρα μειονέκτημά του είναι ότι δρα και σε έκτοπες θέσεις στο γονιδίωμα και δημιουργεί ρήγματα σε σημεία εκτός του επιθυμητού γονιδίου ή της θέσης (off-target effects), τα οποία παρουσιάζουν παρόμοιες αλληλουχίες.

Έως τώρα, το σύστημα CRISPR/Cas9 έχει εφαρμοστεί σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές.^{4,5,6} Συγκεκριμένα, έχει χρησιμοποιηθεί σε βλαστοκύτταρα εντέρου από ασθενείς με κυστική ίνωση, για την επιδιόρθωση μετάλλαξης στο γονίδιο CFTR που προκαλεί τη μονογονιδιακή νόσο κυστική ίνωση⁷, αλλά και για την ταυτόχρονη επιδιόρθωση πολλών σημείων στο DNA,⁴ γεγονός που καθιστά δυνατό να χρησιμοποιηθεί και για την επιδιόρθωση πολυπαραγοντικών νόσων.

¹ Carroll D. Progress and prospects: zinc-finger nucleases as gene therapy agents. *Gene Ther.* 2008 Nov;15(22):1463-8.

² Phase 1 Dose Escalation Study of Autologous T-cells Genetically Modified at the CCR5 Gene by Zinc Finger Nucleases in HIV-Infected Patients. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01044654?term=hiv+and+sangamo&rank=1>.

³ Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, Spratt SK, Surosky RT, Giedlin MA, Nichol G, Holmes MC, Gregory PD, Ando DG, Kalos M, Collman RG, Binder-Scholl G, Plesa G, Hwang WT, Levine BL, June CH. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med.* 2014 Mar 6;370(10):901-10.

⁴ Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, Hsu PD, Wu X, Jiang W, Marraffini LA, Zhang F. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science.* 2013 Feb 15;339(6121):819-23.

⁵ Mali P, Yang L, Esvelt KM, Aach J, Guell M, DiCarlo JE, Norville JE, Church GM. RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science.* 2013 Feb 15;339(6121):823-6.

⁶ Hou Z, Zhang Y, Propson NE, Howden SE, Chu LF, Sontheimer EJ, Thomson JA. Efficient genome engineering in human pluripotent stem cells using Cas9 from *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Sep 24;110(39):15644-9.

⁷ Schwank G, Koo BK, Sasselli V, Dekkers JF, Heo I, Demircan T, Sasaki N, Boymans S, Cuppen E, van der Ent CK, Nieuwenhuis EE, Beekman JM, Clevers H. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell.* 2013 Dec 5;13(6):653-8

Στο επίκεντρο του προβληματισμού για τις νέες τεχνολογίες τροποποίησης του γονιδιώματος, ήταν και η πρόσφατη εφαρμογή του συστήματος CRISPR/Cas9 σε ανθρώπινα έμβρυα από επιστημονική ομάδα στην Κίνα, με στόχο την επιδιόρθωση μετάλλαξης στο γονίδιο της β-σφαιρίνης, που προκαλεί β-θαλασσαιμία.⁸ Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μωσαϊκισμό στα έμβρυα, δηλαδή η μετάλλαξη δεν διορθώθηκε πλήρως στο γονιδίωμα όλων των κυττάρων και ότι υπήρχαν έκτοπα ρήγματα εκτός του επιθυμητού γονιδίου, υποδεικνύοντας ότι η μέθοδος έχει πολλά περιθώρια βελτιστοποίησης.

II. Ζητήματα βιοηθικής και δικαίου

Η Επιτροπή θεωρεί ότι οι επεμβάσεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα μπορούν να συμβάλουν καθοριστικά στην προστασία της υγείας, εφ' όσον επιβεβαιωθεί πειραματικά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους, ιδίως στον τομέα της πρόληψης σοβαρών ασθενειών με γενετική αιτία. Επισημαίνει ωστόσο, ότι η εφαρμογή γενετικής μηχανικής στον άνθρωπο, ακόμη και υπό συνθήκες ασφάλειας, ενέχει τον κίνδυνο της δυνατότητας του προκαθορισμού γενετικών χαρακτηριστικών, με απώτερο σκοπό τη θετική ευγονική. Ειδικότερα:

1. Το πρόβλημα της ασφάλειας

Οι επεμβάσεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα συνοδεύονται ακόμη από σημαντική αβεβαιότητα ως προς τα αποτελέσματά τους. Η περιορισμένη γνώση μας για τις ακριβείς λειτουργίες των γονιδίων και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους, αποτελεί την αιτία αυτής της αβεβαιότητας. Όσο και αν οι νέες τεχνολογίες (ιδίως η μέθοδος CRISPR/Cas9) υπόσχονται πολύ μεγαλύτερη προβλεψιμότητα, οι πιθανότητες ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων παραμένουν σημαντικές.

Πρέπει να σημειωθεί, ότι ο βαθμός της αβεβαιότητας ως προς τα αποτελέσματα αυξάνεται, εφ' όσον οι επεμβάσεις μεταφέρονται στους απογόνους,

⁸ Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, Lv J, Xie X, Chen Y, Li Y, Sun Y, Bai Y, Songyang Z, Ma W, Zhou C, Huang J. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. *Protein Cell*. 2015 May;6(5):363-72.

μέσω της αναπαραγωγής. Παραμένει, επομένως, δικαιολογημένη η απαγόρευση των στοχευμένων επεμβάσεων σε γαμετικά κύτταρα, σύμφωνα με ρητές διατάξεις της νομοθεσίας μας (άρθ. 13 της Σύμβασης του Οβιέδο).⁹

Πέραν αυτού, η μελέτη των συνεπειών της γενετικής τροποποίησης στην ανάπτυξη του εμβρύου *in vivo*, προϋποθέτει επίσης τον ακριβή εντοπισμό των κινδύνων από την εφαρμογή της τεχνολογίας. Όσο ο εντοπισμός αυτός καθυστερεί, και επομένως διατηρείται υψηλός βαθμός αβεβαιότητας, η έγκριση σχετικών πρωτοκόλλων έρευνας από τις αρμόδιες κρατικές και ακαδημαϊκές αρχές παραμένει αθέμιτη, καθώς οι συνέπειες για την υγεία του νέου οργανισμού είναι άγνωστες.

2. Το πρόβλημα της χρήσης υπό συνθήκες ασφάλειας

Πέρα από τα ζητήματα ασφάλειας, τίθεται ένα περαιτέρω ηθικό θέμα, ως προς τη χρήση των μεθόδων τροποποίησης του ανθρώπινου γονιδιώματος. Ερωτάται, δηλαδή, αν κάθε χρήση είναι θεμιτή -είτε αφορά λόγους υγείας είτε όχι- εφ' όσον η συγκεκριμένη επέμβαση στο γονιδίωμα έχει αποδειχθεί ασφαλής.

Η Επιτροπή επισημαίνει ότι, κατά τον νόμο, επιτρεπτές είναι οι επεμβάσεις τροποποίησης του γονιδιώματος «για προληπτικούς, διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς». Ωστόσο, παραμένει ασαφές αν η διατύπωση αυτή καλύπτει και επεμβάσεις γενετικής «βελτίωσης», ιδίως αν ληφθεί υπ' όψη ο ευρύτατος ορισμός της έννοιας της «υγείας», κατά τον Π.Ο.Υ., που περιλαμβάνει και τη «βελτίωση».

Υπενθυμίζοντας τις Γνώμες της για τη «Βελτίωση χαρακτηριστικών του ανθρώπου» -όπου αναδείχθηκαν τα σχετικά προβλήματα-, η Επιτροπή θεωρεί ότι επεμβάσεις για λόγους «βελτίωσης» μπορεί να είναι θεμιτές, μόνον εάν δεν υποθάλπουν διακρίσεις με βάση τα γενετικά προκαθορισμένα εξωτερικά χαρακτηριστικά των προσώπων. Διότι:

α) ο προκαθορισμός των εξωτερικών χαρακτηριστικών -η λεγόμενη «θετική ευγονική»- είναι δυνατόν να επιβαρύνει σημαντικά την αυτονομία του μελλοντικού

⁹ Στην ίδια κατεύθυνση, βλ. και την πρόσφατη Δήλωση (Statement) της Διεθνούς Συνόδου για την επεξεργασία του ανθρώπινου γονιδιώματος: International Summit on Gene-Editing 2015. <http://www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/index.htm>.

προσώπου, καλλιεργώντας του την εντύπωση ότι πρόκειται ουσιαστικά για προϊόν «σχεδιασμού» των γονέων, χωρίς δυνατότητα ελεύθερης διαφοροποίησης, και

β) ο προκαθορισμός αυτός μπορεί να έχει ευρύτερες κοινωνικές επιπτώσεις, αν θεωρηθεί ότι ορισμένα χαρακτηριστικά είναι γενικότερα επιθυμητά ενώ άλλα όχι, και καλλιεργηθούν αντίστοιχα «πρότυπα» αθέμιτων διακρίσεων εις βάρος πληθυσμιακών ομάδων.

Η Επιτροπή τονίζει, τέλος, ότι πιθανές διορθωτικές τροποποιήσεις μεταλλάξεων στο γονιδίωμα, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος εκδήλωσης σοβαρών ασθενειών που εκδηλώνονται συνήθως σε μεγάλη ηλικία της ενήλικης ζωής (late onset), θα είναι θεμιτές (είτε σε πρόσωπα είτε σε έμβρυα), αφού δεν εγείρουν ζητήματα θετικής ευγονικής, όπως τα παραπάνω.

III. Προτάσεις

Η Επιτροπή, λαμβάνοντας υπ' όψη μια ευρύτερη εφαρμογή της «αρχής της προφύλαξης», κρίνει ότι, μόνος δρόμος για την αντιμετώπιση του προβλήματος της ασφάλειας των μεθόδων τροποποίησης του ανθρώπινου γονιδιώματος, είναι η επιμονή στη βασική και την προκλινική έρευνα, με σκοπό την κατανόηση της βιολογίας του ανθρώπινου εμβρύου και των γαμετικών κυττάρων και τη διαρκή εκτίμηση του δυνητικού οφέλους και κινδύνων των προτεινόμενων κλινικών εφαρμογών.

Υπό το εν λόγω πρίσμα:

1. Η προσπάθεια του ακριβούς εντοπισμού ιδίως των ανεπιθύμητων δράσεων, με έμφαση στην έμπρακτη υποστήριξη των ερευνητικών πρωτοβουλιών είναι αναγκαία, ώστε σύντομα να καταστεί δυνατός ο σχεδιασμός κλινικών πειραματικών πρωτοκόλλων, που θα εγγυώνται τον μεγαλύτερο βαθμό ασφάλειας για τους συμμετέχοντες. Το μέτρο αυτής της ασφάλειας θα πρέπει να είναι τουλάχιστον ίδιο με εκείνο που ισχύει για τις κλινικές δοκιμές συμβατικών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Ιδίως πρέπει να προσδιορισθεί συγκεκριμένα και να τεκμηριωθεί έγκυρα από την επιστημονική κοινότητα το μέτρο της ασφάλειας και του οφέλους ως προς την εφαρμογή των νέων τεχνολογιών επεξεργασίας του γονιδιώματος, κατ' αρχήν σε

σωματικά κύτταρα, ως μορφής γονιδιακής θεραπείας. Η εφαρμογή σε σωματικά κύτταρα ενδέχεται να προηγηθεί χρονικά, λόγω του ότι παρεμβάσεις στο γονιδίωμα επηρεάζουν μόνο το ίδιο το πρόσωπο και δεν κληρονομούνται από τους απογόνους του, και επομένως η αξιολόγησή τους θα επιταχυνθεί με το υπάρχον ρυθμιστικό πλαίσιο.

Η χώρα μας δεν πρέπει να απουσιάσει από τη σημαντική αυτή διεθνή προσπάθεια σε έναν κρίσιμο τομέα της βασικής βιοϊατρικής έρευνας. Το αρμόδιο Υπουργείο είναι ανάγκη να λάβει υπ' όψη στον εθνικό ερευνητικό του σχεδιασμό το δεδομένο αυτό, και να ενθαρρύνει την κατάθεση σχετικών ερευνητικών πρωτοκόλλων από τους ερευνητικούς μας φορείς.

2. Κατά την Επιτροπή, γενετικές επεμβάσεις σε ανθρώπινους γαμέτες, καθώς και έμβρυα *in vitro* είναι θεμιτές, αποκλειστικά και μόνο για σκοπούς της βασικής έρευνας, δηλαδή εφ' όσον οι γαμέτες και τα έμβρυα δεν προορίζονται για τεκνοποιία αλλά χρησιμοποιούνται προκειμένου να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι, τα δυνητικά οφέλη και οι εναλλακτικές προσεγγίσεις της γενετικής επεξεργασίας. Τούτο επιβάλλουν όχι απλώς λόγοι ασφάλειας, αλλά και η ανάγκη αποφυγής στο μέλλον πιθανών εφαρμογών γενετικών διακρίσεων και «θετικής ευγονικής».

Στο πλαίσιο αυτό, η Επιτροπή προτείνει να υπάρξει ειδική νομοθετική διευκρίνιση της διάταξης του άρθρου 13 της Σύμβασης του Οβιέδο, ώστε να αποκλειστεί ρητά η εφαρμογή τροποποιήσεων στο γονιδίωμα για σκοπούς «θετικής ευγονικής». Σχετική προσθήκη μπορεί να περιληφθεί στον ν. 3305/2005 («Εφαρμογή της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής»).

Τέλος, η Επιτροπή τονίζει την ανάγκη διαρκούς συμμετοχής της ελληνικής επιστημονικής κοινότητας, των αρμόδιων φορέων της Πολιτείας και των οργανώσεων ασθενών, στη συνεχιζόμενη διαβούλευση σε εθνικά και διεθνή fora, με σκοπό τη διαμόρφωση σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών που θα υπόκεινται σε διαρκή επικαιροποίηση.

Μειοψηφούσα γνώμη

Το μέλος της Επιτροπής Μητροπολίτης Σάμου και Ικαρίας κ. Ευσέβιος Πιστολής διατύπωσε τη διαφωνία του ως προς την άποψη της πλειοψηφίας, η οποία έχει ως εξής:

«Η αρχή της ζωής και η αξία του εμβρύου

Οι Πατέρες και μεγάλοι Θεολόγοι της εκκλησίας μιλούν για ψυχοσωματική ύπαρξη από την πρώτη στιγμή της συλλήψεως και αναφέρονται σε ύπαρξη που έχει όλα τα ανθρώπινα χαρακτηριστικά, τα οποία, όμως, χρειάζονται μία συγκεκριμένη διαδικασία για να ολοκληρωθούν και να παρουσιαστούν. Το ότι η βιολογική αυτή διαδικασία δεν έχει ολοκληρωθεί, δεν σημαίνει επ' ουδενί ότι δεν υπάρχει ζωή. Γι' αυτό, σε πολλά από τα συγγράμματά τους, ο όρος «έμβρυο» πολλές φορές αντικαθίσταται από τον όρο «άνθρωπος» και τούτο διότι εξ άκρας συλλήψεως συνυπάρχει εν ζωή η ψυχή με το σώμα.

Όλες οι άλλες θεωρήσεις περί του θέματος φαίνεται να είναι χωρίς Θεό, γι' αυτό το έμβρυο αντιμετωπίζεται ως βιολογικός ιστός, ως μία μάζα αδιαφοροποίητων κυττάρων ή ως βιολογικό υλικό δίχως δικαιώματα στη ζωή. Κάποιοι επιστήμονες αναζητούν ερείσματα, για να απομακρύνουν όσο το δυνατόν περισσότερο την αρχή της ζωής από την πρώτη στιγμή της συλλήψεως, δημιουργώντας μία ηθική, η οποία βασίζεται σ' ένα καθαρά χρηστικό χαρακτήρα. Αυτό τούς δίνει τη δυνατότητα να χρησιμοποιούν το έμβρυο ως ερευνητικό υλικό, να αποδέχονται τις εκτρώσεις, να επιχειρούν αδιάκριτα την κλωνοποίηση και να μιλούν για θεραπείες ανιάτων ασθενειών με τη χρήση βλαστοκυττάρων, τα οποία καταστρέφουν το έμβρυο.

Για την Ορθόδοξη Εκκλησία «καταστρέφω ένα έμβρυο» σημαίνει «καταστρέφω ένα πρόσωπο». Η διακοπή της ζωής του εμβρύου, σε οποιοδήποτε στάδιο ανάπτυξης κι αν είναι αυτό, ισοδυναμεί με φόνο και με αφαίρεση ανθρώπινης ζωής. Ακόμη κι αν η καταστροφή αυτή συμβαίνει με σκοπό να σώσουμε άλλες ζωές, δεν γίνεται αποδεκτή από την Ορθόδοξη Χριστιανική Ηθική, διότι κανείς δεν έχει δικαίωμα ούτε την δική του ζωή να αφαιρέσει. Πολλώ μάλλον όταν πρόκειται για την ζωή άλλου ανθρώπου, έστω και σε εμβρυική κατάσταση. Αν θέλει κάποιος όμως να θυσιάσει κάτι για το καλό της ανθρωπότητας, μπορεί να προσφέρει τον εαυτό του,

υπακούοντας στην διδασκαλία του Κυρίου μας Ιησού Χριστού, ο οποίος στο ιε' κεφάλαιο του Ευαγγελίου του Ιωάννη, στον στίχο 13 τονίζει: *«μείζονα ταύτης αγάπην ουδείς έχει, ίνα τις την ψυχήν αυτού θή υπέρ των φίλων αυτού»*, το οποίον βεβαίως και πραγμάτωσε πρώτος ο Ίδιος με το εκούσιο πάθος Του».

Αθήνα, 27 Απριλίου 2016