

# Αντικατάσταση Μιτοχονδριακού DNA για την Πρόληψη Κληρονομούμενων Μιτοχονδριακών Νοσημάτων Ηθικά και Νομικά Ζητήματα

Mitochondrial DNA Replacement  
Therapy for the Prevention  
of Inherited Mitochondrial  
Diseases: Ethical and Legal Issues

Abstract at the end of the article

Ελένη Κατσαμακίδου,<sup>1</sup> Αφροδίτη Τσαλκίτζη,<sup>2</sup>  
Βενετία-Σοφία Βελονάκη<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ανθυπολοχαγός (ΥΝ), Νοσηλεύτρια  
424 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου  
Εκπαιδεύσεως,

<sup>2</sup>Ανθυπολοχαγός (ΥΝ), Νοσηλεύτρια 401  
Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου  
Αθηνών,

<sup>3</sup>Επίκουρη Καθηγήτρια  
Τμήματος Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ

Υποβλήθηκε: 05/05/2020  
Επανυποβλήθηκε: 19/10/2020  
Εγκρίθηκε: 08/02/2021

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Ελένη Κατσαμακίδου  
Σισμάνογλου 44, 691 33 Κομοτηνή,  
Τηλ: (+30) 6939 616 963  
e-mail: elena.katsamakidou@gmail.com

**Εισαγωγή:** Η αντικατάσταση του μιτοχονδριακού DNA (mtDNA) για την πρόληψη κληρονομούμενων μιτοχονδριακών νοσημάτων θέτει στην επιστημονική κοινότητα και την κοινωνία πολλούς ηθικούς και νομικούς προβληματισμούς. **Σκοπός:** Η ανασκόπηση των ηθικών και νομικών ζητημάτων που αφορούν στη μιτοχονδριακή αντικατάσταση. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση των μελετών που δημοσιεύθηκαν μέχρι τον Ιανουάριο του 2020 στην αγγλική γλώσσα και στις βάσεις δεδομένων «Pubmed» και «Google Scholar», με τις εξής λέξεις κλειδιά: «mitochondrial DNA», «replacement», «bioethics», «mtDNA», «nuclear transfer», «three parents». **Κριτήρια ένταξης των δημοσιεύσεων** αποτέλεσαν: να αναφέρονται στη μιτοχονδριακή αντικατάσταση και τους σχετικούς ηθικούς προβληματισμούς ή το σχετικό νομικό πλαίσιο, να δημοσιεύθηκαν την τελευταία δεκαετία, να είναι άρθρα δημοσιευμένα στα Αγγλικά ή θέσεις επίσημων φορέων δημοσιευμένες στα Ελληνικά. **Αποτελέσματα:** Από το σύνολο των αναφορών τα κριτήρια ένταξης πληρούσαν 41. Από αυτές οι 10 αφορούν στο νομικό πλαίσιο, οι 9 εξετάζουν τους σχετικούς ηθικούς προβληματισμούς και οι 22 και στις δύο θεματικές. Βρέθηκε ότι η μιτοχονδριακή αντικατάσταση θέτει πολλά ηθικά και νομικά ερωτήματα που χρήζουν διαλεύκανσης. Στους ηθικούς προβληματισμούς περιλαμβάνονται ο τρόπος λειτουργίας των τεχνικών, οι επιπτώσεις τους στον απόγονο, τους γονείς και τη δότρια ωαρίων, η διεξαγωγή ερευνών στον άνθρωπο, η αναγκαιότητα της εφαρμογής της μεθόδου και η θρησκευτική σκοπιά. Επιπλέον τίγονται νομικά ζητήματα που αφορούν στην Ελλάδα και σε άλλες χώρες του κόσμου. **Συμπεράσματα:** Πολλά ηθικά και

νομικά ζητήματα σχετικά με τη μιτοχονδριακή αντικατάσταση δεν έχουν διαλευκανθεί. Η διεξαγωγή περισσότερων ερευνητικών μελετών θα μπορούσε να συμβάλει στην άρση ορισμένων προβληματισμών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεθόδου και η στάση της Εκκλησίας, όσον αφορά στην Ελλάδα, είναι κύρια σημεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν τη νομιμοποίηση και την εφαρμογή της.

**Λέξεις-ευρητήριο:** Μιτοχονδριακό DNA, αντικατάσταση, βιοηθική, mtDNA, πυρηνική μεταφορά, τρεις γονείς.

## Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες οι ολοένα εξελισσόμενες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής χρησιμοποιούνται από μεγάλο τμήμα της κοινωνίας εξαιτίας της αύξησης των περιπτώσεων υπογονιμότητας. Οι υποψήφιοι γονείς φαίνεται να δείχνουν προτίμηση στην απόκτηση βιολογικά σχετιζόμενων απογόνων. Πρόβλημα αποτελεί η ύπαρξη μιτοχονδριακών νοσημάτων κληρονομούμενων από τη μητέρα στο έμβρυο, η οποία είναι και η μόνη που μπορεί να κληροδοτήσει το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) στους απογόνους.<sup>1,2</sup>

Τα πιο κοινά μιτοχονδριακά νοσήματα είναι οι νευρομυϊκές παθήσεις και μπορεί να οφείλονται σε εγγενή ή εξωτερικά προβλήματα. Στα πρώτα παρατηρείται επιβλαβής μετάλλαξη στο mtDNA με αποτέλεσμα ανεπαρκή επίπεδα ενέργειας για τις λειτουργίες του κυττάρου. Στα δεύτερα παρατηρείται μετάλλαξη στο πυρηνικό DNA (nDNA), η οποία επηρεάζει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων.<sup>2-7</sup> Έρευνες έχουν δείξει ότι παρότι το mtDNA κωδικοποιεί μόνο 37 από τα συνολικά γονίδια του ανθρώπινου γονιδιώματος, που αντιστοιχεί σε λιγότερο από το 0,1% του ολικού DNA, τα μιτοχονδριακά νοσήματα αφορούν σε ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού της γης.<sup>6,8,9</sup> Συγκεκριμένα 1 στα 5000 άτομα νοσεί από μιτοχονδριακό νόσημα και είναι ιδιαίτερα πιθανό να καταλήξει σε νεαρή ηλικία, ενώ 1 στα 200 έως 500 άτομα με μετάλλαξη στο mtDNA θα εμφανίσει τέτοιου είδους νόσημα.<sup>10,11</sup>

Τα μιτοχονδριακά νοσήματα μπορούν να επηρεάσουν τόσο την πάσχουσα έγκυο μητέρα όσο και τους απογόνους της. Ενδεικτικά, στις επιπλοκές στην κύηση περιλαμβάνονται η προεκλαμψία, ο πρόωρος τοκετός, η μυοπάθεια, ο διαβήτης κύησης, η επίμονη παραισθη-

σία, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και το σύνδρομο Wolff-Parkinson-White.<sup>12</sup> Στους απογόνους του ατόμου που νοσεί μπορεί να εμφανιστούν νευροεκφυλιστική νόσος, εγκεφαλικά επεισόδια, τύφλωση, μυϊκή δυστροφία, σακχαρώδης διαβήτης, κώφωση, μειωμένη ανάπτυξη, καρδιοπάθειες, ηπατικά νοσήματα, νεφρικά νοσήματα, μαθησιακές δυσκολίες ή ακόμα και θάνατος.<sup>3,5,12</sup>

Προκειμένου να προληφθούν τα μιτοχονδριακά νοσήματα και οι συνεπαγόμενες επιπλοκές, γεννήθηκε η ιδέα εύρεσης μεθόδων αντικατάστασης του μεταλλαγμένου mtDNA κατά την ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Σε αυτές τις μεθόδους περιλαμβάνονται η προπυρηνική μεταφορά (Pronuclear Transfer, PNT) και η μεταφορά μητρικής ατράκτου (Maternal Spindle Transfer, MST), οι οποίες θα περιγραφούν παρακάτω, και η μεταφορά πολικού σώματος (Polar Body Transfer, PBT), η επεξεργασία μιτοχονδριακών γονιδιωμάτων (Mitochondrial Genome Editing, MGE) και η μεταφορά μιτοχονδριακού γονιδίου στο στάδιο του ζυγωτού (Mitochondrial Gene Transfer, MGT), οι οποίες βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση, γι' αυτό και δεν θα γίνει περαιτέρω αναφορά σε αυτές στα πλαίσια αυτής της ανασκόπησης. Στην PNT γονιμοποιούνται με σπερματοζώαρια του υποψήφιου πατέρα δύο ωάρια: της υποψήφιας μητέρας με το παθολογικό mtDNA και μιας γυναίκας δότριας. Έπειτα, αφαιρείται ο προπυρήνας του πρώτου γονιμοποιημένου ωαρίου και μεταφέρεται στο γονιμοποιημένο ωάριο της δότριας, αφού πρώτα έχει αφαιρεθεί ο προπυρήνας και από αυτό. Η MST περιλαμβάνει αφαίρεση της ατράκτου –με τα χρωμοσώματα συνδεδεμένα– από το μη γονιμοποιημένο ωάριο της υποψήφιας μητέρας, μεταφορά της στο ωάριο της γυναίκας δότριας από το οποίο έχει

αφαιρεθεί το nDNA και γονιμοποίηση του τροποποιημένου ωαρίου με σπερματοζώαριο του υποψήφιου πατέρα.<sup>1,2,3,5,6,7,13,14</sup>

Η πρώτη επιτυχής προσπάθεια εφαρμογής της τεχνικής αντικατάστασης mtDNA (Mitochondrial Replacement Therapy, MRT) πραγματοποιήθηκε το 2015 στο Μεξικό με τη χρήση της μεθόδου MST.<sup>8</sup> Παρόλο που οι γονείς ήταν κάτοικοι των ΗΠΑ., επιλέχθηκε το Μεξικό για την εφαρμογή της MRT, ίσως λόγω του ανεπαρκούς νομικού πλαισίου της χώρας για τη συγκεκριμένη τεχνική.<sup>15</sup> Με αυτή την εφαρμογή σηματοδοτήθηκε η εμφάνιση και συνεπώς, η ανάγκη επίλυσης ηθικών διλημάτων και προβληματισμών και θέσπισης σχετικής νομοθεσίας.

### Σκοπός

Η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση έχει σκοπό τη διερεύνηση των ηθικών διλημάτων, τα οποία προκύπτουν από την εφαρμογή της MRT για την πρόληψη μιτοχονδριακών νοσημάτων. Επίσης, θα γίνει αναφορά στο θεσμοθετημένο και στο υπό συζήτηση νομικό πλαίσιο στις διάφορες χώρες. Τέλος, θα παρατεθούν οι διαφορετικές απόψεις-θέσεις, που έχουν διατυπωθεί στην Ελλάδα από επίσημους φορείς.

### Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση άρθρων ανασκόπησης και ερευνητικών μελετών δημοσιευμένων στην αγγλική γλώσσα κατά την τελευταία δεκαετία, στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων «Pubmed» και «Google Scholar». Η αναζήτηση των άρθρων στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων βασίστηκε στις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: «mitochondrial DNA, replacement, bioethics, mtDNA, nuclear transfer, three parents». Τα κριτήρια ένταξης, τα οποία τέθηκαν είναι τα εξής:

- Άρθρα τα οποία να αναφέρονται στην MRT και τους σχετικούς ηθικούς προβληματισμούς ή το σχετικό νομικό πλαίσιο.
- Άρθρα τα οποία δημοσιεύθηκαν από Ιανουάριο 2010 έως Ιανουάριο 2020.
- Άρθρα δημοσιευμένα στα Αγγλικά.

Στη συνέχεια, μελετήθηκαν οι τίτλοι και οι περιλήψεις προς αποκλεισμό των μη συναφών με τη θεματολογία άρθρων. Η επιλογή των άρθρων που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης πραγματοποιήθηκε παράλληλα από τους δύο πρώτους συγγραφείς και δεν υπήρξε διαφωνία. Εν συνεχεία πραγματοποιήθηκε ανάλυση των μελετών και καταγραφή των κυριότερων σημείων τους.

Με περαιτέρω διαδικτυακή διερεύνηση σε ιστοσελίδες επίσημων φορέων συμπεριελήφθησαν συστάσεις ή θέσεις της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής της Ελλάδος, του διεθνούς οργανισμού UNESCO και της Εκκλησίας της Ελλάδος, ακόμα και αν ήταν δημοσιευμένες στα Ελληνικά, και η ελληνική νομοθεσία. Η εξαίρεση αυτή ως προς τη γλώσσα κρίθηκε απαραίτητη προκειμένου να συμπεριληφθεί το νομικό πλαίσιο και η θέση επίσημων φορέων στην Ελλάδα. Τέλος, συμπεριλήφθησαν ορισμένα συγγράμματα, απαραίτητα για την ολοκλήρωση της ανασκόπησης.

### Αποτελέσματα

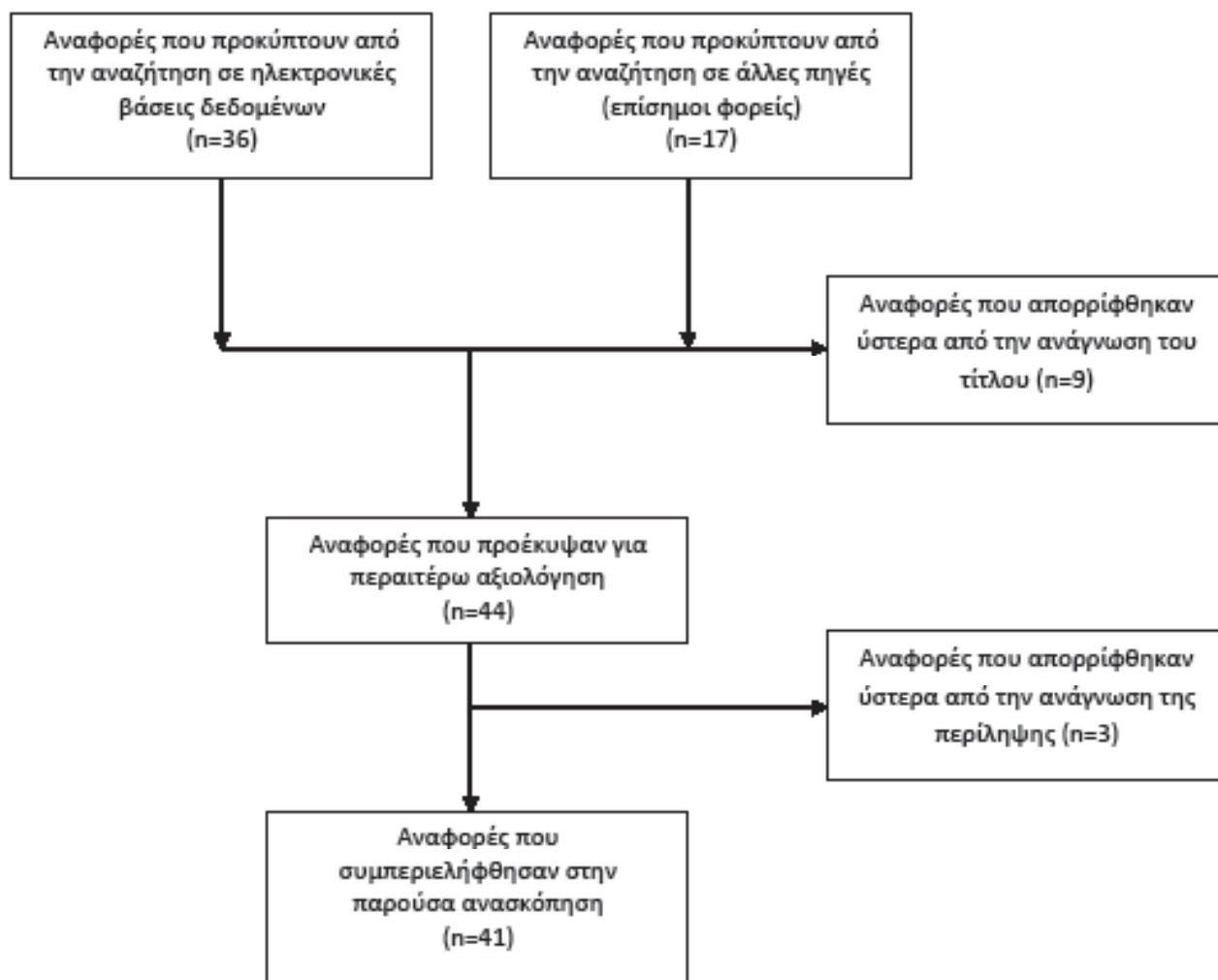
Τα βήματα που ακολουθήθηκαν απεικονίζονται στο διάγραμμα ροής (εικόνα 1). Ύστερα από αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων εντοπίστηκαν 36 μελέτες, ενώ από αναζήτηση σε ιστοσελίδες επίσημων φορέων και σε συγγράμματα εντοπίστηκαν 17 συστάσεις/ γνώμες. Με ανάγνωση του τίτλου απορρίφθηκαν 9 άρθρα ως μη συναφή με τον σκοπό της ανασκόπησης και με μελέτη της περίληψης απορρίφθηκαν για τον ίδιο λόγο άλλα 3 άρθρα. Έπειτα από την ανάγνωση του πλήρους κειμένου των υπολοίπων άρθρων, κρίθηκαν όλα ικανά να συμπεριληφθούν στη συστηματική ανασκόπηση. Αθροιστικά, το σύνολο των αναφορών που αξιοποιήθηκαν ήταν 41. Από αυτές οι 10 αφορούν στο νομικό πλαίσιο, οι 9 εξετάζουν τους σχετικούς ηθικούς προβληματισμούς και οι 22 περιλαμβάνουν έναν συνδυασμό τους.

### Ηθικά Ζητήματα

Η MRT για την πρόληψη μιτοχονδριακών νοσημάτων θέτει στην κοινωνία ποικίλους ηθικούς προβληματισμούς, που μπορεί να σχετίζονται με τις ακολουθούμενες τεχνικές, τον απόγονο, τους υποψήφιους γονείς, τη γυναίκα δότη και το όφελος της μεθόδου για την ανθρωπότητα. Για την εξάλειψή τους είναι συνετό οι τεχνικές της MRT να συμβαδίζουν με τις βασικές αρχές της βιοηθικής, ήτοι την αρχή της αυτονομίας του ατόμου, την αρχή της ωφέλειας, την αρχή της μη βλάβης και την αρχή της δικαιοσύνης.<sup>16</sup>

### Τεχνικές

Η MRT αναφέρεται σε τεχνικές καινούργιες στον χώρο της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Εξαιτίας αυτού υπάρχουν επιφυλάξεις ως προς την ασφάλεια σε σχέση με τα οφέλη από την εφαρμογή της.<sup>3,8,13,14</sup> Ένας αρχικός προβληματισμός αφορά στην αποτελεσματι-



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής της συστηματικής ανασκόπησης.

κότητα και ασφάλειά της και στον κίνδυνο να γεννηθούν παιδιά, που παρά την εφαρμογή της ή που εξαιτίας της εφαρμογής αυτής θα νοσούν. Η έλλειψη επαρκών επιστημονικών δεδομένων ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεθόδου είναι ο βασικός λόγος που η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής της χώρας μας είναι αντίθετη με οποιαδήποτε κλινική εφαρμογή της.<sup>25</sup>

Έρευνες έχουν δείξει ότι παρόλη την προσπάθεια αντικατάστασης του παθολογικού mtDNA της υποψήφιας μητέρας, υπάρχει 4% πιθανότητα μέρος αυτού να μεταβιβαστεί στον απόγονο.<sup>12,17</sup> Για παράδειγμα, με την τεχνική PNT έχει βρεθεί ότι κληρονομείται ένα ποσοστό 2%. Για να μην προκληθεί κάποια βλάβη απαιτείται η κληρονομήση λιγότερου από το 3% του παθολογικού mtDNA.<sup>8</sup> Είναι φανερό ότι όσο μικρότερο ποσοστό με-

ταλλαγμένου mtDNA μεταβιβάζεται τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα απόκτησης υγιούς απογόνου.<sup>18</sup>

Επιπλέον, η εφαρμογή της MRT έχει κατηγορηθεί ότι σχετίζεται με πιθανότητα εμφάνισης στις επόμενες γενιές βλαβών.<sup>6,8,12</sup> Στην αντικατάσταση του mtDNA υποστηρίζεται ότι υποβόσκει η αλληλεπίδραση του nDNA του ωαρίου της υποψήφιας μητέρας με το mtDNA της δότριας υποκρύπτοντας μακροχρόνιους κινδύνους.<sup>12,14,19,20</sup> Για την αποφυγή της προτείνεται ο έλεγχος της προκαθορισμένης συμβατότητας πριν την εφαρμογή.<sup>21</sup> Αντίθετα, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αλληλεπίδραση είναι απίθανη. Υπογραμμίζεται ακόμα, ότι αν και δεν υπάρχουν επαρκή εργαστηριακά δεδομένα για την ύπαρξη ασυμβατότητας, οι πιθανές μεταλλάξεις θεωρούνται αντισταθμιστικές.<sup>20</sup> Εξαιτίας των παραπάνω προβληματισμών έχει προταθεί η αρχική δοκιμή σε

αγόρια ώστε να μην κληρονομηθεί η ενδεχόμενη βλάβη της αλλαγής του mtDNA.<sup>13,15,18</sup> Όμως, με αυτόν τον τρόπο τίθενται νέοι προβληματισμοί που σχετίζονται με την επιλογή του φύλου.<sup>8,15</sup>

Με την MRT προσδοκάται η γέννηση υγιών απογόνων. Προβληματίζει όμως, η κατάληξη των γονιμοποιημένων ωαρίων που θα προκύψουν, αλλά τελικά δεν θα χρησιμοποιηθούν.<sup>14</sup> Τα γονιμοποιημένα αυτά ωάρια υπάρχει κίνδυνος να καταστραφούν με δεοντολογικά μη αποδεκτούς τρόπους.<sup>13</sup> Στην άποψη αυτή εναντιώνονται ορισμένοι υποστηρίζοντας ότι θεραπευτικός στόχος είναι το ωοκύτταρο και όχι το ζυγωτό.<sup>10</sup> Επισημαίνεται ότι αυτό ισχύει μόνο για την PNT και όχι για την MST.<sup>2,14,22</sup>

Μπορεί η MRT να θεωρηθεί γενετική τροποποίηση και άρα ηθική απειλή; Αρκετοί υποστηρίζουν ότι η MRT συνεπάγεται γενετική τροποποίηση με αμετάκλητες κληρονομήσιμες αλλαγές.<sup>2,8,12,23</sup> Άλλοι επισημαίνουν ότι η MRT έχει ανασυνδυαστική φύση και όχι συντακτική, δηλαδή δεν τροποποιεί την κληρονομούμενη γενετική γραμμή.<sup>10</sup> Αυτή η θέση ενισχύεται από το επιχείρημα ότι πρόκειται για γενικό ανασυνδυασμό, καθώς αντικαθίσταται ολόκληρο το μιτοχονδριακό γονιδίωμα, όπως ανάλογα γίνεται στη μεταμόσχευση ενός συμπαγούς οργάνου ή μυελού των οστών. Έχει υποστηριχθεί ότι «πρόκειται για αλλαγή της μπαταρίας», και καμία αλλαγή δεν πραγματοποιείται στα χρωμοσώματα του πυρήνα.<sup>22</sup>

Στη βιβλιογραφία εκφράζεται έντονος φόβος κατάχρησης της MRT.<sup>8,13,24</sup> Αναλυτικότερα, γίνεται λόγος για τη χρήση της με σκοπό την επιλογή ή εξάλειψη συγκεκριμένων χαρακτηριστικών χωρίς απαραίτητα θεραπευτική πρόθεση για τους επικείμενους απογόνους.<sup>3,19</sup> Εκτός από αυτό, η MRT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση ηλικιακής στειρότητας και μη γενετικών διαταραχών, κάτι που εγείρει ιδιαίτερα έντονο προβληματισμό σε επίπεδο ηθικής.<sup>20</sup> Οι υπέρμαχοι της αντίθετης άποψης ισχυρίζονται ότι η MRT σκοπεύει στην πρόληψη νοσημάτων και όχι στη γενετική ενίσχυση, με την προϋπόθεση τήρησης σαφώς ορισμένων ορίων.<sup>10,13,20</sup> Στην Ελλάδα η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής καθιστά ότι η MRT δεν ενέχει κίνδυνο εκτροπής των κλινικών εφαρμογών σε θετική ευγονική, την επιλογή δηλαδή επιθυμητών χαρακτηριστικών του απογόνου, και επισημαίνει τη σημασία της ύπαρξης κατάλληλου νομικού πλαισίου και σχετικού ελέγχου, αφού πρώτα διασφαλιστεί η ασφάλεια της μεθόδου.<sup>25</sup>

Τέλος, σε περίπτωση που επιτραπεί νομικά η MRT υπάρχει κίνδυνος διολίσθησης στο επιτρεπτό και άλλων

μεθόδων. Συγκεκριμένα, δημιουργείται ανησυχία για την πιθανότητα νομιμοποίησης της τροποποίησης του nDNA και της κλωνοποίησης, επαναφέροντας το ζήτημα της γενετικής τροποποίησης στο διεθνές επιστημονικό προσκήνιο.<sup>8</sup>

### Απόγονος

Μεγάλο μέρος των ηθικών προβληματισμών αφορούν στον απόγονο που προκύπτει με την εφαρμογή της MRT. Προβληματίζει η αδυναμία συναίνεσης του εμβρύου στην εκτέλεσή της, η οποία αποφασίζεται από τους υποψήφιους γονείς.<sup>13,14,19,22</sup> Η απάντηση σε αυτό είναι ότι κανένας δεν έχει τη δυνατότητα να επιλέξει τους γονείς του.<sup>22</sup> Σε κάθε περίπτωση, ο απόγονος που προκύπτει με την MRT διαφέρει από αυτόν που θα προέκυπτε χωρίς την εφαρμογή της.<sup>7</sup> Πιθανή συνέπειά της είναι η σύγχυση της ταυτότητας του απογόνου, καθώς αυτός –δεδομένου ότι φέρει γενετικό υλικό τριών ατόμων– μπορεί να θεωρηθεί βιολογικό παιδί τριών γονέων.<sup>5,8,14,17,21,26</sup>

Οι υποστηρικτές αυτής της άποψης συμπληρώνουν ότι μελλοντικά η αδιευκρίνιστη προέλευσή του θέτει υπό αμφισβήτηση την καταγωγή του και τις συγγενικές του σχέσεις από τον ίδιο και από την κοινωνία.<sup>5,8,11,12,20</sup>

Κάποιοι προτείνουν να μην εφαρμόζεται η MRT με σκοπό να παραμείνει αναλλοίωτο το γονιδίωμα, αποδεχόμενοι όμως τον κίνδυνο να γεννηθεί άτομο με σοβαρό νόσημα και να πεθάνει σε νεαρή ηλικία.<sup>20</sup> Από την εφαρμογή της μεθόδου μπορεί να επηρεάζεται και η αυτοαντίληψη του απογόνου γιατί υπάρχει η πιθανότητα να ορίζει τον εαυτό του ως «μεταλλαγμένο», ως κάτι διαφορετικό από το κοινωνικό σύνολο.<sup>11,26</sup> Στον αντίποδα, έχει υποστηριχθεί ότι η ταυτότητά μας δεν είναι στα γονίδια.<sup>3</sup> Τέλος, υπάρχει πιθανότητα να αισθάνεται στιγματισμένος και να αντιμετωπίζεται ρατσιστικά από το κοινωνικό σύνολο.<sup>20</sup> Ωστόσο, όπως και σε άλλες μορφές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής διαμορφώθηκαν πρωτόγνωρες οικογενειακές σχέσεις, χωρίς ψυχολογικές επιβαρύνσεις, έτσι και στην MRT αυτό δύναται να επιτευχθεί. Σημαντικό ρόλο μπορούν να διαδραματίσουν τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης και οι σχετικοί φορείς.<sup>26</sup>

Οι ηθικοί προβληματισμοί δεν αφορούν μόνο στα πρώτα χρόνια ζωής του απογόνου. Αρχικά, εξαιτίας της ανεπαρκούς έρευνας υπάρχει έντονος προβληματισμός για την επιβίωση, την υγεία στη μετέπειτα ζωή του ατόμου, την πιθανότητα εμφάνισης νέων μεταλλάξεων και μη φυσιολογικής ανάπτυξης αυτού.<sup>8,10,11,12,15,19</sup> Αυτό οδηγεί στην ανάγκη συνεχούς επανεξέτασης και

συμμετοχής σε ιατρικές έρευνες για την εφαρμογή της μεθόδου.<sup>13,18,19,20,27</sup> Σε κάθε περίπτωση ο τρόπος ζωής του ατόμου και η προσωπικότητά του αναμένεται να διαφέρουν σημαντικά στην περίπτωση επιτυχούς εφαρμογής της MRT σε σύγκριση με τη ζωή του ως πάσχοντος μιτοχονδριακού νοσήματος.<sup>3,26</sup>

Εκτός από τα ανωτέρω, αναμένεται ότι μεγάλο μέρος του πληθυσμού μιας χώρας ενδεχομένως να μην έχει πρόσβαση στη νέα αυτή μέθοδο για οικονομικούς ή άλλους λόγους. Παράλληλα σημαντικά θέματα πρόσβασης τίθενται στην περίπτωση όπου το νομικό πλαίσιο μιας χώρας δεν επιτρέπει την εφαρμογή της μεθόδου. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό κάποιοι πολίτες να μεταβούν σε άλλες χώρες, προκειμένου να επωφεληθούν της μεθόδου.<sup>5,8,15</sup> Έτσι, προκύπτουν επιπλέον ζητήματα, όπως: ποια χώρα θα είναι υπεύθυνη να παρέχει μελλοντικά φροντίδα στον απόγονο και αν ο ίδιος θα είναι συνεπής στον ιατρικό επανέλεγχο.<sup>8</sup>

### Γονείς

Οι περισσότεροι υποψήφιοι γονείς επιθυμούν να αποκτήσουν υγιή παιδιά, που να σχετίζονται γενετικά με τους ίδιους και τα οποία θα έχουν μία υγιή ψυχολογική ανάπτυξη,<sup>12,22</sup> με αποτέλεσμα όσοι από αυτούς φέρουν παθολογικό mtDNA να ζητούν συχνά την εφαρμογή της μεθόδου. Η MRT τους δίνει τη δυνατότητα να το επιτύχουν αυτό, θέτοντας όμως παράλληλα έναν σημαντικό προβληματισμό: πρόκειται για μια ανάγκη ή για μια επιθυμία;<sup>3</sup> Όσοι μιλούν για ανάγκη σημειώνουν ότι η MRT είναι μονόδρομος για να αποκτήσουν υγιείς, γενετικά συνδεδεμένους με τους ίδιους, απογόνους.<sup>10,20</sup> Έχει υποστηριχθεί ότι πρέπει να δίνεται σε αυτές τις οικογένειες η δυνατότητα να αποκτήσουν υγιή παιδιά, κάτι που σε άλλους θεωρείται δεδομένο.<sup>13</sup> Αντιθέτως, άλλοι υπογραμμίζουν ότι οι οικογενειακοί δεσμοί δημιουργούνται ανεξάρτητα από τη βιολογική συγγένεια<sup>3</sup> και ότι πρόκειται απλώς για μια επιθυμία, που δίνει προτεραιότητα στον βιολογικό δεσμό.<sup>12</sup> Έτσι προτείνουν εναλλακτικές, όπως η χρήση ωαρίου δότριας, η υιοθεσία<sup>3,18,20</sup> και η αποφυγή απόκτησης βιολογικών απογόνων, για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης μιτοχονδριακού νοσήματος.<sup>18</sup> Αντιτείνεται ότι η διαδικασία της υιοθεσίας δυσχεραίνεται από γραφειοκρατικά και διοικητικά εμπόδια.<sup>20</sup>

Αδιαμφισβήτητα, υπάρχει ελλιπής ενημέρωση των υποψήφιων γονέων για την MRT.<sup>14</sup> Ειδικότερα, οι ειδικοί ιατροί χρησιμοποιούν συχνά ανακριβή ορολογία κατά την ενημέρωσή.<sup>12</sup> Γι' αυτόν τον λόγο διατυπώνονται

αμφιβολίες αναφορικά με το ηθικό πλαίσιο λήψης της απόφασης για εφαρμογή της μεθόδου.

### Δότρια

Για την εφαρμογή της MRT απαιτείται η συνδρομή μιας γυναίκας αναπαραγωγικής ηλικίας, η οποία θα υποβληθεί σε ορμονοθεραπεία με καθημερινές ενέσεις, με σκοπό να δωρίσει ωάρια με φυσιολογικό mtDNA.<sup>3</sup> Αυτό ενέχει σωματικούς και ψυχολογικούς κινδύνους, που συχνά δεν λαμβάνονται υπόψη από την επιστημονική κοινότητα, η οποία την αποκαλεί «προμηθευτή ωαρίων».<sup>3,8,12</sup> Κάποιοι υποστηρίζουν ότι η πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών ή ανεπιθύμητων ενεργειών είναι περιορισμένη. Δεν μπορούμε όμως να παραβλέψουμε τη μικρή αυτή πιθανότητα με μόνο σκοπό την απόκτηση πιθανώς υγιών απογόνων από γυναίκες με παθολογικό mtDNA.<sup>20</sup>

Συχνά η απόφαση των γυναικών αυτών να δωρίσουν ωάρια έχει ως κίνητρο το οικονομικό όφελος ή τη συναισθηματική ικανοποίηση από την προσφορά σε μία γυναίκα που το έχει ανάγκη.<sup>3</sup> Στην πρώτη περίπτωση τίθεται ο προβληματισμός αν η απόφαση για τη δωρεά είναι συνειδητή ή προϊόν οικονομικής ανάγκης. Ένας άλλος προβληματισμός αφορά στην κατάληξη των ωαρίων της δότριας, τα οποία παραμένουν σε κρυοσυντήρηση μέχρι να χρησιμοποιηθούν και πιθανόν τελικά είτε να καταστραφούν είτε να χρησιμοποιηθούν στην έρευνα.<sup>19</sup>

### Έρευνα

Η έρευνα σχετικά με την MRT αποτελεί ένα σημαντικό σημείο ηθικού προβληματισμού. Έχει υποστηριχθεί ότι η σχετική έρευνα σε ανθρώπους δικαιολογείται ηθικά εάν δεν έχει αρνητικές επιπτώσεις στη υγεία και ευημερία των απογόνων και εφόσον περιορίζεται σε όσες γυναίκες κινδυνεύουν να «κληροδοτήσουν» σοβαρό μιτοχονδριακό νόσημα, δηλαδή όταν η παθογένεια της μετάλλαξης και η κλινική παρουσίαση της νόσου είναι αδιαμφισβήτητες. Ακόμα, έχει προταθεί η αρχική εφαρμογή των σχετικών ερευνών σε ζωικά έμβρυα και η επέκταση της εφαρμογής τους σε ανθρώπινο γενετικό υλικό, μόνο εφόσον η μέθοδος έχει κριθεί ασφαλής.<sup>11</sup> Οι υπέρμαχοι της πειραματικής εφαρμογής της μεθόδου σε ανθρώπινο γενετικό υλικό θέτουν ως επιχείρημα ότι αυτή είναι απαραίτητη. Τέλος, ορισμένοι θεωρούν ηθικά επιτρεπτή την έρευνα εφόσον αυτή πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια των πρώτων 14 ημερών μετά

τη γονιμοποίηση, πριν δηλαδή τον σχηματισμό της νωτιαίας χορδής.<sup>20</sup>

Οι επικριτές των παραπάνω θέσεων υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να απαγορεύεται η έρευνα με τη χρήση ανθρώπινων εμβρύων, επειδή είναι ισότιμη δεοντολογικά με την έρευνα σε ενήλικους.<sup>20</sup> Προσθέτουν ότι η έρευνα και εφαρμογή της MRT είναι πιθανό να αποτελέσει εμπόδιο για τη διεξαγωγή άλλων σημαντικών ερευνών.<sup>3</sup> Τέλος, πρέπει να επισημανθεί ότι η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής της Ελλάδας δηλώνει ότι η έρευνα *in vitro* με τη χρήση μοντέλων πειραματόζων ή δοκιμών σε ανθρώπινα έμβρυα, πρέπει να ενθαρρυνθεί διεθνώς.<sup>25</sup>

### Οικονομικά θέματα

Ακόμα ένα σημαντικό ηθικό δίλημμα είναι αν θα πρέπει να δίδεται προτεραιότητα στη χρηματοδότηση της έρευνας για την MRT –και γενικά για την πρόληψη μιτοχονδριακών νοσημάτων– ή για άλλα σοβαρά θέματα, που αφορούν σε μεγαλύτερο τμήμα του πληθυσμού.<sup>3,12,20</sup> Έχει προταθεί να δίνεται προτεραιότητα στη χρηματοδότηση ερευνών για την αποτροπή σοβαρότερων νοσημάτων, και ως προς τα μιτοχονδριακά νοσήματα, για τη θεραπεία τους και για τη χρήση της MRT σε μεγάλες σε ηλικία γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν.<sup>12,18</sup> Από την άλλη, υποστηρίζεται ότι το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης των ατόμων, που θα γεννηθούν με μιτοχονδριακά νοσήματα, είναι μεγαλύτερο από το κόστος της εφαρμογής της MRT.<sup>20,22,28</sup> Κάποιοι θεωρούν ότι η χρηματοδότηση της MRT είναι αποδεκτή υπό την προϋπόθεση ότι είναι εξασφαλισμένη η αποτελεσματικότητα και αποδοτικότητα της μεθόδου. Τέλος, σε διεθνές επίπεδο η επένδυση στην ανάπτυξη αναπαραγωγικών τεχνολογιών προς όφελος των λίγων ανεπτυγμένων χωρών, τη στιγμή που ο πληθυσμός της γης συνεχώς αυξάνεται με παράλληλη ανικανότητα κάλυψης των βασικών αναγκών του, δημιουργεί αμφιβολίες για τη σωστή κατανομή των χρηματικών πόρων.<sup>13</sup>

### Εκκλησία της Ελλάδος

Από την αναζήτηση δεν βρέθηκε επίσημο κείμενο της Επιτροπής Βιοηθικής της Ιεράς Συνόδου της Εκκλησίας της Ελλάδος ειδικά για την MRT, αλλά γνωμοδοτήσεις και δελτία τύπου για την ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και την προεμφυτευτική διάγνωση, στα οποία γίνονται σαφείς οι σχετικές θέσεις της Εκκλησίας. Συγκεκριμένα για την Εκκλησία, η ζωή αποτελεί ένα ιερό μυστήριο και σοβαρές ασθένειες και αναπηρίες

αναδεικνύουν τον πολιτισμό της ευγενούς ηθικής: «Ο πόνος γεννά την αγάπη, όχι η καλοπέραση του ευγονικού σχεδιασμού».<sup>29</sup>

Επιπλέον, στην Ορθόδοξη Θεολογία πιστεύεται ότι η ψυχή συνυπάρχει με το σώμα από την πρώτη στιγμή της δημιουργίας του εμβρύου.<sup>30,31</sup> Έτσι, το έμβρυο θεωρείται άνθρωπος και του αναγνωρίζονται τα δικαιώματα της ανθρώπινης ταυτότητας, της ζωής και της αιωνιότητας.<sup>31</sup> Γι' αυτό αντικρούει την παραμονή *in vitro* εμβρύων στην κρυοσυντήρηση χωρίς να είναι γνωστή η κατάληξή τους. Τέλος, η ετερόλογη γονιμοποίηση κάθε μορφής θεωρείται ότι υποβιβάζει την έννοια της μητρότητας, της πατρότητας και του ιερού μυστηρίου του γάμου, καθώς στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή εμπλέκεται τρίτο πρόσωπο.<sup>32</sup> Την Εκκλησία φαίνεται να προβληματίζει ιδιαίτερα ο συνδυασμός της αδυναμίας επιβολής μηχανισμών ελέγχου και των μεγάλων δυνατοτήτων γενετικής παρέμβασης, που επιτρέπει η εξωσωματική γονιμοποίηση και οι οποίες μπορεί να αλλοιώσουν ανεξέλεγκτα και ανεπανόρθωτα το ανθρώπινο είδος σε βιολογική βάση και σε κοινωνική έκφραση.<sup>31</sup>

### Νομικά ζητήματα

Σημαντικό ρόλο στη χρήση και διάδοση της MRT έχει και το νομικό πλαίσιο κάθε χώρας. Οι χώρες που έχουν προβληματιστεί περισσότερο πάνω στο συγκεκριμένο ζήτημα είναι το Ηνωμένο Βασίλειο και οι ΗΠΑ, ενώ συζητείται και σε άλλες χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας.

### Ηνωμένο Βασίλειο

Το Ηνωμένο Βασίλειο αποτελεί την πρώτη και μοναδική χώρα, στην οποία νομιμοποιήθηκαν το 2015 οι τεχνικές MST και PNT για την εφαρμογή της MRT.<sup>8,10–15,22,25</sup> Προβλέπονται αυστηροί περιορισμοί, οι οποίοι αφορούν στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεθόδου, στην επαρκή ενημέρωση και υποστήριξη των ενδιαφερομένων και μελλοντικά του απογόνου, καθώς και στο επιτρεπτό εφαρμογής της MRT μόνο σε όσους κινδυνεύουν να μεταδώσουν σοβαρό μιτοχονδριακό νόσημα και εφόσον υπάρχει σχετική έγκριση εξειδικευμένης κλινικής.<sup>8,2</sup> Για τη δότηρια ωαρίων ο νόμος προβλέπει ότι αυτή στερείται γονικών δικαιωμάτων και νομικής υποχρέωσης απέναντι στον απόγονο. Η κυβέρνηση του Ηνωμένου Βασιλείου αναγνώρισε τη δυνατότητα πρόσβασης του παιδιού σε πληροφορίες της δότηριας, από τις οποίες δεν μπορεί να γίνει ταυτοποίησή της, όπως

προσωπικές πληροφορίες και πληροφορίες σχετικές με τα αποτελέσματα προσυμπτωματικών ελέγχων και το οικογενειακό ιστορικό.<sup>8</sup>

## ΗΠΑ

Πλήθος διαβουλεύσεων έχει λάβει χώρα και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, χωρίς, όμως, να οδηγήσει σε ειδικό νομικό πλαίσιο για την MRT.<sup>10</sup> Παρότι αρχικά η MRT θεωρήθηκε επιτρεπτή, το 2016, ύστερα από δύο χρόνια η σχετική έρευνα ακυρώθηκε. Αυτό συνέβη εξαιτίας του χαρακτηρισμού της MRT ως «κληρονομικής γενετικής τροποποίησης» από το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ (Institute of Medicine). Η απαγόρευση που προέκυψε υποστηρίζεται ότι παραβιάζει τα συνταγματικά προστατευόμενα δικαιώματα της γυναίκας, ειδικότερα αυτά της ιδιωτικής ζωής και της αναπαραγωγικής αυτονομίας, αφού έτσι δεν είναι δυνατή η εξασφάλιση της υγείας και της ευημερίας των παιδιών, που θα αποκτήσει.<sup>22</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι και το Ινστιτούτο Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) αποτρέπει την κλινική εφαρμογή της MRT.<sup>17</sup> Ωστόσο, σύμφωνα με τον νέο νόμο για το δικαίωμα δοκιμής ("right-to-try law") και με τις συχνές υποχωρήσεις του FDA, ίσως να παρακαμφθεί η απαγόρευση της MRT από το FDA, για απογόνους που διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο.<sup>2</sup>

Παράλληλα, ενώ η μέχρι τώρα έρευνα θεωρείται ανεπαρκής, αμφισβητείται η σκοπιμότητα εκπόνησης περισσότερων μελετών και περιορίζεται η χρηματοδότηση.<sup>23</sup> Οι Εθνικές Ακαδημίες Επιστημών, Μηχανικών και Ιατρικής των ΗΠΑ (US National Academies of Sciences, Engineering and Medicine) ενέκριναν μόνο την κλινική έρευνα για την MRT και μόνο σε αρσενικά έμβρυα, ενώ υποστήριξαν ότι είναι ηθικά πρόωρη η έγκριση τροποποίησης της γενετικής γραμμής εξαιτίας του περιορισμένου της γνώσης σε θέματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.<sup>12</sup>

## Ελλάδα

Στην Ελλάδα, το 2019, πραγματοποιήθηκε η πρώτη κλινική δοκιμή MRT με σκοπό τη θεραπεία γονιμότητας και όχι την πρόληψη μετάδοσης μιτοχονδριακού νοσήματος. Η έγκριση για την εφαρμογή της κλινικής αυτής δοκιμής δόθηκε από την Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, με αντίθετη την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, σύμφωνα με την οποία απαιτούνται περαιτέρω στοιχεία που να αποδεικνύουν την ασφάλεια της MRT.<sup>33</sup> Και οι δύο τόνισαν σε δελτίο τύπου ότι η πρώ-

τη αυτή εφαρμογή της μεθόδου αποτελεί κλινική δοκιμή στο πλαίσιο εξελισσόμενου ερευνητικού πρωτοκόλλου και η μέθοδος δεν μπορεί να εμφανίζεται ως ασφαλής, δεδομένου ότι δεν είναι γνωστοί οι μελλοντικοί κίνδυνοι και οι επιπλοκές, τις οποίες θα αναδείξει ή αποκλείσει η ολοκλήρωση της έρευνας και η μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών που θα γεννηθούν.<sup>34</sup>

Η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, απαντώντας σε σχετικό ερώτημα του Υπουργείου Υγείας, έχει εκδώσει σύσταση στην οποία τάσσεται ενάντια σε κάθε κλινική εφαρμογή της MRT και συγχρόνως δίνει έμφαση στην έλλειψη επαρκών δεδομένων για την ασφάλειά της. Η Επιτροπή υποστηρίζει ότι η εν λόγω τεχνική θα μπορούσε να λάβει χώρα μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα υπογονιμότητας και μόνο κατόπιν διασφάλισης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς της.<sup>25</sup> Επιπρόσθετα, άποψη της Επιτροπής είναι ότι σε περίπτωση περαιτέρω μελετών σχετικών με την MRT, οι οποίες θα επιβεβαιώσουν την ασφάλειά της, θα χρειαστεί η διαλεύκανση και ο προσδιορισμός των γονικών δικαιωμάτων της δότριας του ωαρίου στο έμβρυο, όπως και στην περίπτωση της ετερόλογης ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.<sup>1,25</sup> Εκφράζει επίσης την απόλυτη εναντίωσή της στη χρήση οποιασδήποτε μεθόδου με σκοπό τη θετική ευγονική.<sup>1</sup>

Στην Ελλάδα, υπάρχει νομικό πλαίσιο για την ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή το οποίο, όμως, δεν έχει διευρυνθεί ή αναθεωρηθεί με βάση τα νέα δεδομένα για την MRT, με αποτέλεσμα να εφαρμόζονται για αυτήν γενικότερες διατάξεις. Ωστόσο, η δυνατότητα εφαρμογής της μεθόδου σε ανθρώπους θέτει νέα ηθικά ζητήματα, τα οποία κρίνεται ότι πρέπει να ρυθμιστούν.

Στην Ελλάδα η ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή επιτρέπεται μόνο για την αντιμετώπιση της αδυναμίας απόκτησης τέκνων με φυσικό τρόπο ή για αποφυγή μετάδοσης στο τέκνο σοβαρών νοσημάτων.<sup>35-37</sup> Το γενετικό υλικό που διατίθεται για ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή μπορεί να προέρχεται από τα άτομα που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί (ομόλογη ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή) ή από τρίτους – δότες (ετερόλογη ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή). Τα άτομα των οποίων γενετικό υλικό δεν χρησιμοποιήθηκε για να αποκτήσουν οι ίδιοι παιδί αποφασίζουν αν το πλεονάζον γενετικό υλικό θα διατεθεί για ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή από τους ίδιους σε δεύτερο χρόνο, από άλλα πρόσωπα, για επιστημονική έρευνα ή θεραπεία ή αν θα καταστραφεί. Τα ωάρια, ο ωθηθικός ιστός, οι ζυγώτες και τα γονιμοποιημένα ωάρια των υπο-



ψήφρων γονέων διατηρούνται στην κρυσταλλοποίηση έως 5 έτη από τη δημιουργία τους με δυνατότητα παράτασης του χρόνου αυτού.<sup>35,37-39</sup> Οι ζυγώτες και τα γονιμοποιημένα ωάρια που δεν κρυσταλλοποιούνται καταστρέφονται μετά τη 14η ημέρα από τη γονιμοποίηση χωρίς να υπολογίζεται ο ενδιαμέσος χρόνος κρυσταλλοποίησής τους.<sup>35,37,38</sup> Η ταυτότητα τρίτων, οι οποίοι προσφέρουν γαμέτες, παραμένει μυστική για τους γονείς, αλλά οι απόγονοι διατηρούν πρόσβαση σε πληροφορίες του δότη, που μπορεί να σχετίζονται με την υγεία τους. Κρυφή είναι και η ταυτότητα του τέκνου και των γονέων για το τρίτο πρόσωπο-δότη.<sup>35-37</sup>

Στο Σύνταγμα της Ελλάδας (1975/2019) κατοχυρώνεται το δικαίωμα στην προστασία της υγείας και της γενετικής ταυτότητας και προβλέπεται ότι ειδικός νόμος ορίζει τον τρόπο προστασίας των προσώπων από βιοϊατρικές παρεμβάσεις.<sup>40</sup> Όσον αφορά στις παρεμβάσεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα, καθοριστικός μπορεί να θεωρηθεί ο νόμος 2619/1998 με τον οποίο το ελληνικό κράτος κύρωσε τη Σύμβαση του Οβιέδο για την προστασία των ανθρωπίνων δικαιωμάτων και της αξιοπρέπειας του ανθρώπου σε σχέση με τις εφαρμογές της βιολογίας και της ιατρικής. Προβλέπεται ότι «κάθε επέμβαση που αποσκοπεί στην τροποποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι επιτρεπτή μόνο για προληπτικούς, διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς και μόνον εφόσον δεν αποσκοπεί στο να εισαγάγει οποιαδήποτε τροποποίηση στο γονιδίωμα τυχόν απογόνων».<sup>41</sup> Μπορεί όμως η MRT να υπαχθεί στην ως άνω απαγόρευση του νόμου θεωρώντας ότι συνεπάγεται τροποποίηση στο γονιδίωμα των απογόνων; Όπως ήδη αναφέρθηκε, ορισμένοι υποστηρίζουν ότι η MRT συνεπάγεται γενετική τροποποίηση με αμετάκλητες αλλαγές, οι οποίες κληρονομούνται,<sup>2,8,12,23</sup> ενώ άλλοι τονίζουν ότι πρόκειται για αντικατάσταση ολόκληρου του μιτοχονδριακού γονιδιώματος, χωρίς συντακτική παρέμβαση σε αυτό<sup>10</sup> και χωρίς πραγματοποίηση καμίας αλλαγής στα χρωμοσώματα του πυρήνα.<sup>22</sup>

Σχετικά με την έρευνα σε έμβρυα γίνεται διάκριση των ερευνών που θα οδηγήσουν σε εγκυμοσύνη και αυτών που δεν θα οδηγήσουν. Η έρευνα που δεν οδηγεί σε εγκυμοσύνη μπορεί υπό προϋποθέσεις να γίνει στο πλεονάζον γενετικό υλικό προκειμένου –μεταξύ άλλων– να αναπτυχθούν τεχνικές ελέγχου και θεραπείας των γενετικών νόσων και των συγγενών ανωμαλιών.<sup>36,38,41</sup> Έρευνα σε γενετικό υλικό, που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη εγκυμοσύνης, μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό προϋποθέσεις, όταν ο σκοπός της έρευνας είναι η

απόκτηση σημαντικών γνώσεων, σχετικών με την επιτυχή εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου και τη γέννηση υγιούς παιδιού και κατόπιν σχετικής αδειοδότησης.<sup>38,36,41</sup>

### Λοιπές Χώρες

Η MRT εξακολουθεί να είναι ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα στις περισσότερες χώρες με αποτέλεσμα την απουσία ειδικού νομικού πλαισίου.<sup>10</sup> Η γενετική τροποποίηση απαγορεύεται στην πλειονότητα των χωρών, είναι όμως αμφιλεγόμενο αν η MRT συγκαταλέγεται σε αυτή την κατηγορία.<sup>11</sup> Παραδείγματα χωρών στις οποίες απαγορεύεται ρητά η γενετική τροποποίηση είναι η Κίνα, η Ινδία, η Ιρλανδία και η Ιαπωνία, ενώ στις χώρες στις οποίες απαγορεύεται όταν υπάρχει κίνδυνος βλάβης της φυσιολογικής ανάπτυξης του εμβρύου, περιλαμβάνονται το Βέλγιο, η Βουλγαρία, ο Καναδάς, η Δανία, η Σουηδία και η Τσεχία.<sup>3</sup>

### Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης προκύπτει ότι η MRT αποτελεί αμφιλεγόμενη και μη νόμιμη μέθοδο στην πλειονότητα των κρατών. Στην Ελλάδα, όπως και στις περισσότερες χώρες, δεν έχει θεσπιστεί νομικό πλαίσιο που να αναφέρεται στην MRT και επομένως εφαρμόζονται οι γενικότερες διατάξεις. Κρίνεται επιτακτική ανάγκη η θέσπιση ειδικού νομικού πλαισίου γι' αυτό το σύγχρονο ζήτημα. Αυτό θα επιτρέψει στους επαγγελματίες υγείας να γνωρίζουν ποιες από τις επιστημονικές εξελίξεις στο συγκεκριμένο πεδίο μπορούν να εφαρμοσθούν νόμιμα, αλλά και στους ενδιαφερόμενους γονείς να λάβουν αποφάσεις, που τους αφορούν, με ασφαλή τρόπο.

Οι ηθικοί προβληματισμοί, που αφορούν στην MRT αφορούν συχνά στον κίνδυνο βλάβης στους απογόνους, στην κατάληξη των γονιμοποιημένων ωαρίων, στις επιπτώσεις στη γενετική γραμμή, στον κίνδυνο κατάχρησης της μεθόδου και στην πιθανότητα ύπαρξης οικονομικού κινήτρου από τη δότρια γενετικού υλικού.<sup>3,8,14</sup> Εφόσον εξασφαλιστεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των τεχνικών η θέσπιση νομοθεσίας, που θα επιτρέψει την MRT μόνο εντός σαφώς ορισμένου πλαισίου, θα άρει πιθανόν και ηθικούς προβληματισμούς που αφορούν στον κίνδυνο καταστρατήγησης της μεθόδου και συναίνεσης της γυναίκας δότριας γενετικού υλικού για οικονομικούς λόγους.

Για μερικούς γονείς η MRT αποτελεί τη μόνη λύση για να αποκτήσουν υγιή, γενετικά συνδεδεμένο με τους ίδιους απόγονο, αποφεύγοντας και τις πιθανές επιπλοκές της κύησης που σχετίζονται με τα μιτοχονδριακά νοσήματα.<sup>12,22</sup> Κάποιοι θεωρούν ότι δεν πρόκειται για πραγματική ανάγκη, αφού υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις, όπως η υιοθεσία, οι οποίες αν και συχνά χρονοβόρες και πολύπλοκες, οδηγούν στην απόκτηση υγιούς απογόνου ανεξαρτήτως βιολογικής συγγένειας.<sup>18</sup> Επιπλέον, φαίνεται να προβληματίζει η αδυναμία συναίνεσης του απογόνου στην MRT και η διαφορετική βιολογική και κοινωνική ταυτότητα που αποκτά.<sup>14</sup> Εκτιμάται ότι όπως και στην περίπτωση της ετερόλογης ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής η ύπαρξη κατάλληλης νομοθεσίας, που θα δημιουργεί ασφάλεια ως προς τη συγγένεια του παιδιού με τους κοινωνικούς του γονείς, αλλά και η επιτάχυνση των διαδικασιών υιοθεσίας βρεφών θα μπορούσαν να δώσουν απαντήσεις στους αντίστοιχους προβληματισμούς.

Μια άλλη κατηγορία προβληματισμών αφορά στη διάθεση πόρων για την έρευνα και εφαρμογή της MRT ή στην απόδοση προτεραιότητας στη θεραπεία σοβαρότερων και συχνότερων νοσημάτων και σε άλλα παγκόσμια ζητήματα.<sup>12,18</sup> Δεδομένης της ύπαρξης σοβαρότερων ζητημάτων που χρήζουν οικονομικής ενίσχυσης, κρίνεται ότι πριν τη χρηματοδότηση εφαρμογής της MRT θα πρέπει να διασφαλιστεί η αποτελεσματικότητά της και η καλή σχέση κόστους – ωφέλειας από την εφαρμογή της.

Τέλος, από την παρούσα ανασκόπηση διαπιστώθηκε η έλλειψη μελετών που να αποτυπώνουν τις στάσεις

του γενικού πληθυσμού, των επαγγελματιών υγείας, των υποψηφίων γονέων και των υπολοίπων εμπλεκόμενων ως προς την εφαρμογή της μεθόδου. Δεδομένης της άρρηκτης σχέσης δικαίου και ηθικής, η εκπόνηση σχετικών πρωτογενών μελετών εκτιμάται πολύτιμη για όσους καλούνται να λάβουν αποφάσεις σε νομικό και πολιτικό επίπεδο.

### Συμπέρασμα

Είναι γεγονός ότι στα πλαίσια του φιλελευθερισμού και της παγκοσμιοποίησης, του υπερκαταναλωτισμού και της γενετικής εκμετάλλευσης, μία καινοτόμος ιατρική μέθοδος όπως η MRT για την πρόληψη κληρονομούμενων μιτοχονδριακών νοσημάτων δύσκολα μπορεί να θεωρηθεί υπερβολική. Από την ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε προκύπτει ότι πολλά ηθικά και νομικά ζητήματα σχετικά με τη MRT δεν έχουν διαλευκανθεί. Η διεξαγωγή περισσότερων ερευνητικών μελετών θα μπορούσε να οδηγήσει σε επιπλέον επιστημονική γνώση για την MRT και να συμβάλει ενδεχομένως στην άρση ορισμένων προβληματισμών. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και για την Ελλάδα η αποδοχή ή όχι της μεθόδου από φορείς, που εκφράζουν και επηρεάζουν μεγάλη μερίδα της κοινωνίας, όπως η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής και η Εκκλησία, είναι τα κύρια σημεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν τη νομιμοποίηση και την εφαρμογή της. Βασικός πυλώνας στη μετέπειτα πορεία των νομικών αλλαγών είναι ο διαχωρισμός της δωρεάς ωαρίων για MRT από την αντίστοιχη για υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.

### ABSTRACT

#### Mitochondrial DNA Replacement Therapy for the Prevention of Inherited Mitochondrial Diseases: Ethical and Legal Issues

Eleni Katsamakidou,<sup>1</sup> Afroditi Tsalkitzi,<sup>2</sup> Venetia-Sofia Velonaki<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Second Lieutenant, Registered Nurse at 424 General Military Training Hospital,

<sup>2</sup>Second Lieutenant, Registered Nurse at 401 General Military Hospital of Athens,

<sup>3</sup>Assistant Professor, Department Of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

**Introduction:** Replacing mtDNA to prevent inherited mitochondrial diseases poses a lot of moral and legal concerns to the scientific community and society. **Purpose:** To review and present the ethical and legal issues relating to mitochondrial replacement. **Material and Method:** A systematic review of the studies published until January 2020 in the English language and in the databases "Pubmed" and "Google Scholar" was conducted using the following key words: "mitochondrial DNA", "replacement", "bioethics", "mtDNA", "nuclear transfer", "three parents". Criteria for inclusion of existing published studies in this review were: articles referring to mitochondrial replacement and related ethical

concerns or the relevant legal framework, articles published during the last decade, articles published in English and publications of official bodies published in Greek. **Outcomes:** Forty-one references were suitable for inclusion in this review. Ten of them discuss the legal framework, nine deal with relevant ethical concerns and twenty-two include a combination of them. It has been found that mitochondrial replacement raises many ethical and legal questions that need to be elucidated. In particular, safety, efficacy and complications in the offspring, the parents and the mtDNA oocytes donor are examined. In addition, reference is made to existing legal frameworks and to the discussions of official bodies in Greece. **Conclusion:** Mitochondrial replacement for the prevention of inherited mitochondrial diseases requires further research from the global community as a whole because legislation needs to be enacted in most countries. Referring to Greece, safety, efficacy and the attitude of the Church are the main points of investigation.

**Key-words:** *Mitochondrial DNA, replacement, bioethics, mtDNA, nuclear transfer, three parents.*

✉ **Corresponding Author:** Eleni Katsamakidou, 44 Sismanoglou street, GR-691 33 Komotini, Greece, Tel: (+30) 6939 616 963, e-mail: elena.katsamakidou@gmail.com

## Βιβλιογραφία

- Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής. *Σύγχρονα Ζητήματα Επιλογής στην Αναπαραγωγή*. Αθήνα, 2014
- Palacios-González C. Are there moral differences between maternal spindle transfer and pronuclear transfer? *Medicine, health care and philosophy* 2017:503–511
- Baylis F. The ethics of creating children with three genetic parents. *Reproductive Biomedicine Online* 2013:531–534
- Nuffield Council on Bioethics. *Novel techniques for the prevention of mtDNA disorders: An ethical Review*. London, 2012
- Appleby J, Scott R, Wilkinson S. The Ethics of Mitochondrial Replacement. *Bioethics*. 2017:2–6
- Palacios-González C. Ethics of Mitochondrial Replacement Techniques: A Habermasian Perspective. *Bioethics* 2017:27–36
- MacKellar C. Genome Modifying Reproductive Procedures and their Effects on Numerical Identity. *The New bioethics: a multidisciplinary journal of biotechnology and the body* 2019: 121–136
- Dimond R. Ethics of Mitochondrial Gene Replacement Therapy. *Clinical Ethics at the Crossroads of Genetic and Reproductive Technologies* 2018:31–35
- Palacios-González C. Genetic parenthood and causation: An objection to Douglas and Devolder's modified direct proportionate genetic descent account. *Bioethics* 2019:1085–1090
- Adashi EY, Cohen IG. Preventing Mitochondrial Disease: A Path Forward. *Obstetrics & Gynecology* 2018:553–556
- Claiborne AB, English RA, Kahn JP. Finding an Ethical Path Forward for Mitochondrial Replacement. *Science* 2016: 668–670
- Baylis F. Human Nuclear Genome Transfer (So-Called Mitochondrial Replacement): Clearing the Underbrush. *Bioethics* 2016:7–19
- Blesa JR, Tudela J, Aznar J. Ethical Aspects of Nuclear and Mitochondrial DNA Transfer. *The Linacre Quarterly* 2016:179–191
- Adashi EY, Cohen IG. Preventing Mitochondrial Disease: Embryo-Sparing Donor-Independent Options. *Trends in Molecular Medicine* 2018:449–457
- Chan S, Palacios-González C, De Jesús Medina Arellano M. *Mitochondrial Replacement Techniques, Scientific Tourism, and the Global Politics of Science*. The Hastings Center Report, 2017:7–9
- Βαλάσση-Αδάμ Ε. *Ηθική & Δεοντολογία της Υγείας Παναγοπούλου-Κούντατζη Φ*. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2012
- Adashi EY, Cohen IG. Mitochondrial Replacement Therapy: Unmade in the USA. *JAMA* 2017:574
- Falk MJ, Decherney A, Kahn JP. Mitochondrial Replacement Techniques - Implications for the Clinical Community. *New England Journal of Medicine* 2016:1103–1106
- Ishii T. Potential Impact of Human Mitochondrial Replacement on Global Policy Regarding Germline Gene Modification. *Reproductive BioMedicine Online* 2014:150–155
- Klitzman R, Toynbee M, Sauer MV. Controversies concerning mitochondrial replacement therapy. *Fertility and Sterility*. 2015:344–346
- Cohen IG, Adashi EY. Preventing Mitochondrial DNA Diseases. *JAMA* 2016: 73
- Pompei M, Pompei F. Overcoming bioethical, legal, and hereditary barriers to mitochondrial replacement therapy in the USA. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2019:383–393
- Cohen IG, Savulescu J, Adashi EY. Transatlantic lessons in regulation of mitochondrial replacement therapy. *Science* 2015:78–180
- Pennings G. International harmonization and mitochondrial replacement. *Reproductive BioMedicine Online* 2014:269

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - SYSTEMATIC REVIEW

### ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΟΥ DNA - ΗΘΙΚΑ ΚΑΙ ΝΟΜΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

---

25. Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής. *Αντικατάσταση Μιτοχονδρίων για την Αποφυγή Μιτοχονδριακών Νοσημάτων*. Αθήνα, 2017
26. Scully J. A Mitochondrial Story: Mitochondrial Replacement, Identity and Narrative. *Bioethics* 2017:37–45
27. UNESCO. Οικουμενική Διακήρυξη για το Ανθρώπινο Γονιδίωμα και τα Δικαιώματα του Ανθρώπου.
28. Castro R. Mitochondrial replacement therapy: the UK and US regulatory landscapes. *Journal of Law and the Biosciences*. 2016:726–735
29. Ιερά Σύνοδος της Εκκλησίας της Ελλάδος-Επιτροπή Βιοηθικής. *Προγεννητική και Προεμφυτευτική Διάγνωση*. Αθήνα, 2007
30. Αρχιμανδρίτης Λαφτσής Ν, ΠΙΜΑ. *Ποιμαντικό Εγχειρίδιο Ιατρικών Θεμάτων*. Αλεξανδρούπολη, 2019
31. Ειδική Συνοδική Επιτροπή Βιοηθικής. *Βασικές Θέσεις επί της Ηθικής της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής*, 2006
32. Ιερά Σύνοδος της Εκκλησίας της Ελλάδος. *Ιατρικά Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή*. Αθήνα, 2002
33. Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής. *Η πρώτη δοκιμή για θεραπεία γονιμότητας με δωρεά μιτοχονδριακού DNA*. Ελλάδα, 2019
34. Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής. 2019
35. Ν. 3089/ΦΕΚ Α' 327, 23-12-2002, κεφ. 8, άρθρα 1455, 1459, 1460
36. Απόφαση 73/24-1-2017, Κώδικας Δεοντολογίας Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, ΦΕΚ Β' 293, 07-02-2017
37. Αστικός Κώδικας, άρθρα 1455, 1459, 1460
38. Ν. 3305/ΦΕΚ Α' 17, 27-01-2005, κεφ. 2, άρθρο 9
39. Ν. 4272/ΦΕΚ Α' 145, 11-07-2014, κεφ. 3, άρθρο 14
40. Σύνταγμα της Ελλάδος 1975/2019 - ΦΕΚ Α' 211, 24-12-2019
41. Ν. 2619/ ΦΕΚ Α'132,15-06-1998, Κεφ. 4, άρθρο 13,18