

Bioethica

Vol 3, No 1 (2017)

Bioethica



The way to clinical applications of Mitochondrial Replacement to avoid mitochondrial diseases opens.

Βασιλική Μολλάκη (Vasiliki Mollaki)

doi: [10.12681/bioeth.19866](https://doi.org/10.12681/bioeth.19866)

To cite this article:

Μολλάκη (Vasiliki Mollaki) Β. (2017). The way to clinical applications of Mitochondrial Replacement to avoid mitochondrial diseases opens. *Bioethica*, 3(1), 2-4. <https://doi.org/10.12681/bioeth.19866>

Ανοίγει ο δρόμος για την κλινική εφαρμογή της αντικατάστασης μιτοχονδρίων για την αποφυγή μιτοχονδριακών νοσημάτων

Βασιλική Μολλάκη

Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, Αθήνα



v.mollaki@bioethics.gr

Οι εξελίξεις στο Ηνωμένο Βασίλειο και στο Μεξικό

Οι εξελίξεις είναι ραγδαίες στον τομέα της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε ό,τι αφορά την «αντικατάσταση μιτοχονδρίων» (Mitochondrial Replacement, MRT) για την αποφυγή μιτοχονδριακών νοσημάτων σε κλινικό επίπεδο.

Προ δύο ετών, τον Φεβρουάριο του 2015, το Βρετανικό Κοινοβούλιο είχε εγκρίνει την εφαρμογή της μεθόδου αντικατάστασης μιτοχονδρίων για την αποφυγή μιτοχονδριακών νοσημάτων» στο πλαίσιο εξωσωματικής γονιμοποίησης.¹ Παράλληλα, σύμφωνα με την τότε έκθεση της Αρχής για την Ανθρώπινη Αναπαραγωγή και την Εμβρυολογία του Ηνωμένου Βασιλείου (Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA), αναμενόταν η ολοκλήρωση συγκεκριμένων πειραματικών δοκιμασιών, προκειμένου να καθοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεθόδου.²

Ωστόσο, τον Σεπτέμβριο του 2016 ανακοινώθηκε ότι γεννήθηκε το πρώτο μωρό με τη μέ-

θοδο της αντικατάστασης μιτοχονδρίων στο Μεξικό.³ Η μητέρα του αγοριού έφερε μια γνωστή μετάλλαξη στο μιτοχονδριακό της DNA, η οποία προκαλεί σύνδρομο Leigh, μια σπάνια νευρομεταβολική νόσο που χαρακτηρίζεται από σταδιακή απώλεια πνευματικών και κινητικών ικανοτήτων. Από τα συνολικά πέντε ωάρια που υποβλήθηκαν στη δοκιμασία, τα τέσσερα αναπτύχθηκαν σε βλαστοκύστες, εκ των οποίων τρία παρουσίαζαν ανευπλοειδία (χρωμοσωμικές ανωμαλίες) και ένα ήταν υγιές, το οποίο και εμφυτεύθηκε στη μήτρα της μητέρας και κατέληξε στη γέννηση ενός υγιούς αγοριού. Η μητέρα είχε ήδη τέσσερις αποβολές και δύο παιδιά που απεβίωσαν σε ηλικία 8 μηνών και 6 ετών αντίστοιχα, καθώς έπασχαν από το σύνδρομο Leigh.

Σε μια πιο πρόσφατη εξέλιξη, μόλις τον Μάρτιο του 2017, η HFEA έδωσε την πρώτη έγκριση για εφαρμογή της μεθόδου αντικατάστασης μιτοχονδρίων σε κλινική υπογονιμότητας στο Newcastle, κρίνοντας ότι η συγκεκριμένη κλινική διαθέτει επάρκεια ως προς την απαιτούμενη τεχνογνωσία και τον εξοπλισμό.⁴ Η έγκριση αυτή

¹ The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015. (<http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2015/572/contents/made>).

² The Human Fertilisation and Embryology Authority. Mitochondrial donation regulations. (<http://www.hfea.gov.uk/9942.html>).

³ Zhang J, Chavez-Badiola A, Liu Z, Yang M, Munne S, Konstantinidis M, Wells D, Huang T. First live birth using human oocytes reconstituted by spindle nucleartransfer for mitochondrial dna mutation causing leigh syndrome. *Fertility and Sterility* 2016, 106: 3 e375–e376.

⁴ HFEA statement on mitochondrial donation. 16 March 2017 (<http://www.hfea.gov.uk/10635.html>).

έδωσε το πράσινο φως στους ενδιαφερόμενους μελλοντικούς γονείς, οι οποίοι έχουν πλέον τη δυνατότητα να υποβάλλουν αίτηση για χρήση της μεθόδου που θα κρίνεται κατά περίπτωση από την ίδια την Αρχή.

Τι είναι τα μιτοχονδριακά νοσήματα

Τα μιτοχόνδρια αποτελούν κυτταρικά οργανίδια που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ενέργειας στο κύτταρο επιτελώντας τη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, και έχουν δικό τους γενετικό υλικό, το μιτοχονδριακό DNA. Το μιτοχονδριακό DNA αλλά και μέρος του πυρηνικού DNA συμμετέχουν στη διαδικασία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Το μιτοχονδριακό DNA κληρονομείται μόνο από το ωάριο της μητέρας ενώ για το πυρηνικό DNA ισχύει η Μενδελιανή κληρονομικότητα. Μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό ή στο πυρηνικό DNA μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρά κληρονομικά νοσήματα, τα λεγόμενα *μιτοχονδριακά νοσήματα*, που εμφανίζονται με συχνότητα 1 σε 5.000 παιδιά.⁵

Στα μιτοχονδριακά νοσήματα επηρεάζονται κυρίως οι ιστοί και τα όργανα που απαιτούν πολλή ενέργεια, όπως π.χ. ο εγκέφαλος, οι μύες, το πάγκρεας και η καρδιά με κίνδυνο να επέλθει ακόμη και ο θάνατος. Ωστόσο υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στη βαρύτητα των συμπτωμάτων, ακόμη και μεταξύ ασθενών με το ίδιο μιτοχονδριακό νόσημα, που εξαρτάται από τη μετάλλαξη αλλά και από το φαινόμενο της *ετεροπλασμίας*. Η ετεροπλασμία χαρακτηρίζεται από την παρουσία φυσιολογικών και μεταλλαγμένων μορίων μιτοχονδριακού DNA σε ένα άτομο, και η αναλογία μεταλλαγμένων / φυσιολογικών μορίων μιτοχονδριακού DNA ποικίλει από κύτταρο σε κύτταρο και καθορίζει τη βαρύτητα της νόσου.

Οι υποσχέσεις της αντικατάστασης μιτοχονδρίων και τα «παιδιά τριών γονέων»

Η αντικατάσταση μιτοχονδρίων, αποτελεί μια πρόσφατη εξέλιξη στον τομέα της ιατρικής

υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η οποία προσφέρει τη δυνατότητα να αντικατασταθεί το μιτοχόνδριο της μητέρας που φέρει μεταλλάξεις στο DNA του, με υγιή μιτοχόνδρια από δότρια στο στάδιο του ωαρίου ή του ζυγωτού. Με τον τρόπο αυτόν τα παιδιά που προκύπτουν δεν φέρουν μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό τους DNA και άρα, αποφεύγονται τα μιτοχονδριακά νοσήματα. Ανάμφισβήτητη η αντικατάσταση μιτοχονδρίων προσφέρει τη δυνατότητα απόκτησης υγιών παιδιών σε οικογένειες με μιτοχονδριακά νοσήματα ή σε γυναίκες που γνωρίζουν ότι είναι φορείς μεταλλάξεων.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των μεθόδων αντικατάστασης μιτοχονδρίων είναι πολλά υποσχόμενα, αν και υπάρχουν ακόμα τεχνικές δυσκολίες (για ανασκόπηση βλ.^{6,7}). Υπάρχουν δύο τεχνικές αντικατάστασης μιτοχονδρίων:⁸ i) *Μεταφορά της μητρικής ατράκτου ή μεταφορά των μητρικών χρωμοσωμάτων (Maternal Spindle Transfer, MST)*. Περιλαμβάνει τη μεταφορά της ατράκτου με τα χρωμοσώματα συνδεδεμένα από το μητρικό ωάριο στο ωάριο της δότριας από το οποίο έχει αφαιρεθεί το γενετικό υλικό του πυρήνα αλλά παραμένει το μιτοχονδριακό DNA. Στη συνέχεια το τροποποιημένο ωάριο γονιμοποιείται με το σπερματοζώαριο του πατέρα. ii) *Προπυρηνική μεταφορά (Pronuclear Transfer, PNT)*. Περιλαμβάνει τη γονιμοποίηση του μητρικού ωαρίου (με το μεταλλαγμένο μιτοχονδριακό DNA) με το σπερματοζώαριο του πατέρα και αφαιρείται ο προπυρήνας του ζυγωτού μητέρας/πατέρα. Ταυτόχρονα, γονιμοποιείται και το ωάριο της δότριας με το σπερματοζώαριο του πατέρα και από το ζυγωτό δότριας/πατέρα αφαιρείται ο προπυρήνας και αντικαθίσταται με τον προπυρήνα από το ζυγωτό μητέρας/πατέρα. Και στις δύο τεχνικές χρησιμοποιείται γενετικό υλικό από τη μητέρα, τον πατέρα και μια τρίτη δότρια, και

⁵ Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, and Chinnery PF (2004) The epidemiology of mitochondrial disorders-past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics* 1659: 115-20.

⁶ Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review. Nuffield Council on Bioethics, <http://www.nuffieldbioethics.org/mitochondrial-dna-disorders>.

⁷ Human Fertilisation & Embryology Authority (HFEA) http://www.hfea.gov.uk/docs/Third_Mitochondrial_replacement_scientific_review.pdf.

⁸ Bredenoord AL, Braude P. Ethics of mitochondrial gene replacement: from bench to bedside. *BMJ*. 2010;341:c6021.

για τον λόγο αυτόν τα παιδιά που προκύπτουν συχνά ονομάζονται «παιδιά τριών γονέων».

Αναμφισβήτητα η αντικατάσταση μιτοχονδρίων προσφέρει τη δυνατότητα απόκτησης υγιών παιδιών σε οικογένειες με μιτοχονδριακά νοσήματα ή σε γυναίκες που γνωρίζουν ότι είναι φορείς μεταλλάξεων. Μια τέτοια περίπτωση ήταν και η μητέρα που υποβλήθηκε στη διαδικασία αντικατάστασης μιτοχονδρίων στο Μεξικό, και κατάφερε να αποκτήσει με τον τρόπο αυτό ένα υγιές παιδί. Για τα άτομα που είναι φορείς μεταλλάξεων στο μιτοχονδριακό DNA και για τις οικογένειες που έχουν ιστορικό μιτοχονδριακών νοσημάτων, η μέθοδος αντικατάστασης μιτοχονδρίων ίσως είναι ηθικά αποδεκτή.

Ωστόσο, η μέθοδος αυτή εγείρει κρίσιμα ηθικά διλήμματα. Πρωτίστης σημασίας αποτελεί το επίπεδο ασφάλειας που έχει επιτευχθεί έως τώρα. Εκτός από τους πιθανούς κινδύνους για την υγεία της ίδιας της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (από το ίδιο το μιτοχονδριακό νόσημα), υπάρχουν ακόμη αναπάντητα ερωτήματα για την υγεία του παιδιού, κυρίως σε ό,τι αφορά την αλληλεπίδραση του μιτοχονδριακού DNA (της τρίτης δότριας) με το πυρηνικό DNA που προέρχεται από τη μητέρα. Μάλιστα, οι όποιες

αλλαγές στο έμβρυο θα κληροδοτηθούν και θα περάσουν στις επόμενες γενιές. Για τους λόγους αυτούς απαιτείται να εξασφαλιστεί η μέγιστη δυνατή ασφάλεια πριν την εφαρμογή της μεθόδου στον άνθρωπο.

Τα παιδιά που προκύπτουν με τη μέθοδο αυτή έχουν γενετικό υλικό από τρεις γονείς (πυρηνικό DNA από τη μητέρα και τον πατέρα και μιτοχονδριακό DNA από την τρίτη δότρια). Αν και υπάρχει ο κίνδυνος διατάραξης των οικογενειακών σχέσεων, η περίπτωση αυτή είναι παρόμοια με την εξωσωματική γονιμοποίηση στην οποία γονιμοποιούνται ετερόλογα ωάρια από δότρια και μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντίστοιχο τρόπο. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η έγκριση της αντικατάστασης μιτοχονδρίων σε μια χώρα θα επιφέρει και έμμεσες συνέπειες ιατρικού τουρισμού για τα ενδιαφερόμενα άτομα που επιθυμούν να έχουν πρόσβαση στη μέθοδο.

Σε κάθε περίπτωση, η εφαρμογή της αντικατάστασης μιτοχονδρίων στον άνθρωπο θα πρέπει να προχωρήσει με σταθερά και αργά βήματα, καθώς τα δεδομένα για την ασφάλεια της μεθόδου είναι μεν ικανοποιητικά αλλά δεν αρκούν για το υψηλό επίπεδο ασφάλειας που απαιτείται.