

**ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ**  
**Ελεύθερο Σεμινάριο για τη Βιοηθική και το Δίκαιο**  
Αθήνα, 31 Ιανουαρίου 2012

**Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) και  
προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος (PGS):  
ειδικές εξετάσεις, ή εφαρμογές ρουτίνας;**

**Χάρης Ε. Καζλαρής, PhD**  
Βιοχημικός-Κλινικός εμβρυολόγος

**Εισαγωγή – Ορισμοί**

Η μεταβίβαση της ζωής από γενεά σε γενεά εξαρτάται από δύο θεμελιώδεις διεργασίες. Η πρώτη είναι η **μείωση**: στο κάθε φύλο παράγονται εξειδικευμένα κύτταρα, οι γαμέτες (ωάρια στη γυναίκα και σπερματοζωάρια στον άνδρα), τα οποία διαθέτουν στον πυρήνα τους ένα μόνο αντίγραφο του κάθε χρωμοσώματος (τους λέμε **απλοειδείς**), ύστερα μάλιστα από μια ανακατάταξη των γονιδίων των γονέων, κάτι που αποκαλείται γενετικός ανασυνδυασμός. Αυτός αποτρέπει την απόλυτη γενετική ομοιογένεια και δημιουργεί διαφορετικότητα (όλοι άνθρωποι είμαστε, δεν υπάρχουν όμως δύο πανομοιότυποι άνθρωποι, μέχρι και οι όμοιοι δίδυμοι εμφανίζουν μικροδιαφορές). Η δεύτερη είναι η **γονιμοποίηση**: η διεργασία με την οποία οι γαμέτες συγχωνεύονται, προκειμένου να ανασυσταθεί το πλήρες γονιδίωμα, δηλαδή το σύνολο των λειτουργικών γενετικών μονάδων (γονιδίων) που περιλαμβάνονται σε κάθε κύτταρο του οργανισμού μας. Το γονιδίωμά μας είναι **διπλοειδές**: όλα τα σωματικά κύτταρα του οργανισμού περιλαμβάνουν δύο αντίγραφα του κάθε χρωμοσώματος. Ο κύκλος κλείνει με την εμφάνιση μιας ειδικής σειράς κυττάρων, που λέγονται αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, ήδη από την 4<sup>η</sup> εβδομάδα της ανάπτυξης του εμβρύου, τα οποία θα σχηματίσουν τους απλοειδείς γαμέτες για τη δημιουργία της επόμενης γενεάς.

Κατά τη μείωση και κατά τη γονιμοποίηση όμως, τα χρωμοσώματα και τα γονίδια που βρίσκονται επάνω τους, είναι δυνατόν να υποστούν βλάβες, κάποιες από τις οποίες είναι ανώδυνες και περνούν απαρατήρητες, άλλες προκαλούν από απλές διαταραχές της υγείας έως και πολύ βαριά νοσήματα, ενώ κάποιες είναι ασυμβίβαστες με την ομαλή εξέλιξη του εμβρύου ή και με την ίδια τη ζωή. Τα κύτταρα που περιέχουν φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων στον πυρήνα τους ονομάζονται **ευπλοειδή** (η αντίθετη κατάσταση καλείται **ανευπλοειδία**), αλλά υπάρχει και το ενδεχόμενο, στον ίδιο οργανισμό, κάποια κύτταρα να είναι ευπλοειδή και κάποια άλλα ανευπλοειδή: αυτό είναι το φαινόμενο του γενετικού **μωσαϊκισμού**. Η φύση επιτρέπει τη γέννηση νέων οργανισμών που φέρουν μικρές γενετικές βλάβες, ή που έχουν μωσαϊκή γενετική σύσταση, ή που φέρουν γονίδια με σημειακές μεταλλάξεις ή σσονος σημασίας, είναι όμως εξαιρετικά επιλεκτική σε περίπτωση εκτεταμένων βλαβών, ή μεταλλάξεων σε γονίδια καθοριστικής σημασίας. Η ύπαρξη δύο αντιγράφων του κάθε χρωμοσώματος είναι εξαιρετικά εύστοχη: αν το ένα χρωμόσωμα υποστεί βλάβη, ή αν μια μετάλλαξη κληρονομηθεί από τον ένα γονέα κατά τη γονιμοποίηση, η λειτουργία μπορεί να αναπληρωθεί από το άλλο αντίγραφο. Τα άτομα που φέρουν τέτοιες βλάβες είναι **ετερόζυγοι υγιείς φορείς** και μπορεί να μην αντιληφθούν ποτέ την ύπαρξή της. Προφανώς όμως, αν η ίδια βλάβη προσβάλει και τα δύο χρωμοσώματα (**ομόζυγη βλάβη**), τότε η λειτουργία διαταράσσεται, ενίοτε σε βαθμό μη συμβατό

με τη ζωή, οπότε ο οργανισμός αυτός χάνει και τη δυνατότητα να αναπαραχθεί, μεταβιβάζοντας τη βλάβη!

Σήμερα ζούμε μια μοναδική εποχή στην ιστορία των επιστημών της ζωής. Έχουμε φθάσει σε σημείο να γνωρίζουμε, με ολοένα και αυξανόμενη ακρίβεια, τη χημική δομή του γονιδιώματος του είδους μας, αλλά και πολλών άλλων βιολογικών ειδών, ενώ γνωρίζουμε και εκατοντάδες νοσήματα, τα οποία σχετίζονται ευθέως με βλάβες συγκεκριμένων γονιδίων ή περιοχών του DNA σε καθένα από τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων του ανθρώπου. Παλαιότερα, πριν την εποχή της γενετικής επιστήμης, τα έμβρυα που έφεραν βλάβες είτε πέθαιναν μέσα στη μήτρα, είτε αποβάλλονταν. Κάπου-κάπου, οι γυναίκες αποκτούσαν τέκνα με βαρύτατα προβλήματα υγείας λόγω γενετικών βλαβών, με προφανές κοινωνικό κόστος. Εδώ και μερικές δεκαετίες όμως, έχει γενικευθεί η εφαρμογή του προγεννητικού ελέγχου, με συνδυασμό της υπερηχογραφικής εξέτασης του εμβρύου και της γενετικής εξέτασης των χρωμοσωμάτων των κυττάρων του ύστερα από αμνιοπαρακέντηση, ή βιοψία χοριακών λαχνών. Ο **καρυότυπος** είναι η κυτταρογενετική εξέταση που επιτρέπει τη διαπίστωση των χρωμοσωματικών βλαβών: έτσι ανιχνεύονται οι ανωμαλίες του αριθμού των χρωμοσωμάτων, ή ανευπλοειδίες (ασωμία, μονοσωμία, ή τρισωμία κάποιου χρωμοσώματος αντί της φυσιολογικής δισωμίας), αλλά και οι ανωμαλίες της δομής των χρωμοσωμάτων (απαλείψεις ή μερικές απώλειες, αναστροφές, μετατοπίσεις, αναδιπλασιασμοί κ.λπ.). Με τον προγεννητικό έλεγχο, οι γενετικές βλάβες διαπιστώνονται νωρίς, στην αρχή της κύησης, οπότε οι γονείς αποκτούν τη δυνατότητα να διακόψουν τεχνητά την κύηση, προκειμένου να αποφύγουν τη γέννηση ενός παιδιού που θα νοσεί, ή που είναι καταδικασμένο να πεθάνει μετά από λίγους μήνες ή λίγα χρόνια ζωής.

Μια μικρή παρένθεση και διευκρίνιση: η γέννηση ενός παιδιού που φέρει μια δυσπλασία, δηλαδή μια ανωμαλία της διάπλασης λ.χ. ενός άκρου, ή ενός οργάνου, δεν σημαίνει αναγκαστικά ότι προϋπάρχει γενετική βλάβη. Αυτού του είδους οι συγγενείς ανωμαλίες, όπως περιγράφονται στην εμβρυολογία, μπορεί να οφείλονται σε τυχαία γεγονότα, ή σε τοξικές επιδράσεις κατά τα πρώτα στάδια της κύησης και να μην σχετίζονται διόλου με γενετικές βλάβες. Αυτές ανιχνεύονται συνήθως μορφολογικά στο υπερηχογράφημα και όχι με τις κυτταρογενετικές εξετάσεις.

Σήμερα, με την εξέλιξη της τεχνολογίας, κυρίως δε μετά την ανακάλυψη της εξωσωματικής γονιμοποίησης, υπάρχει η δυνατότητα εξέτασης των χρωμοσωμάτων και του γονιδιώματος ήδη κατά το στάδιο της καλλιέργειας των γαμετών και των εμβρύων εκτός του σώματος. Αυτό είναι το αντικείμενο του σεμιναρίου. Η **προεμφυτευτική γενετική διάγνωση** (pre-implantation genetic diagnosis, PGD) και ο **προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος** (pre-implantation genetic screening, PGS) είναι τεχνικές μέθοδοι ανίχνευσης γενετικών χαρακτηριστικών, οι οποίες εφαρμόζονται σε έμβρυα πριν τη μεταφορά τους στη μήτρα, ή ακόμη και σε ωάρια πριν τη γονιμοποίηση.

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση μπορεί να θεωρηθεί ως μια πρώιμη μορφή προγεννητικού ελέγχου: ενώ το έμβρυο βρίσκεται σε καλλιέργεια, ανιχνεύονται δομικές και αριθμητικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων, ή μεταλλάξεις γονιδίων, εάν υπάρχει συγκεκριμένη υποψία από το ιστορικό των γονέων. Όποια έμβρυα φέρουν γενετικές βλάβες, ασυμβίβαστες με την ομαλή ζωή, απορρίπτονται και δεν μεταφέρονται στη μήτρα, με προφανή ωφέλεια την αποφυγή της τεχνητής διακοπής της εγκυμοσύνης. Επίσης, είναι γνωστό ότι μια σειρά νοσημάτων εκδηλώνονται μόνο σε συγκεκριμένο φύλο (**φυλοσύνδετα** νοσήματα) και επομένως, μέσω του προεμφυτευτικού προσδιορισμού του φύλου, είναι δυνατόν να αποκλεισθεί η μεταφορά των εμβρύων του φύλου που θα νοσούσε. Όμως, η εφαρμογή της PGD προϋποθέτει εξωσωματική γονιμοποίηση των ωαρίων, γεγονός που εγείρει ηθικά θέματα: πρώτον, οι γονείς, ενώ είναι γόνιμοι, πρέπει να υποβληθούν σε εξωσωματική γονιμοποίηση, μια διαδικασία που εφαρμόζεται εξ ορισμού και κατά προτεραιότητα σε υπογόνιμα ζευγάρια. Δεύτερον, η μέθοδος είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί για την επιλογή εμβρύων, χωρίς να υπάρχει συγκεκριμένο γενετικό νόσημα.

Από την πλευρά του, ο προεμφυτευτικός έλεγχος συνίσταται κυρίως στη μελέτη του αριθμού των χρωμοσωμάτων (δηλαδή την ανίχνευση τυχόν ανευλοειδίας) σε ακόμη πιο πρώιμο στάδιο, έως και στο ωάριο. Υπάρχουν δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία, σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, η επιλογή και μεταφορά στη μήτρα ευπλοειδών εμβρύων αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά επιτυχίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση, κι αυτό διότι είναι γνωστό ότι η πλειονότητα των εμβρύων φέρει χρωμοσωματικές ανωμαλίες και αυξημένα ποσοστά μωσαϊκισμού. Για παράδειγμα, γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μειωμένη γονιμότητα, ή γυναίκες με πολλαπλές ανεξήγητες αποτυχίες στην εξωσωματική γονιμοποίηση, ή καθ' έξιν αποβολές πρώτου τριμήνου, έχουν πλέον τη δυνατότητα να τεκνοποιήσουν με αποδεκτή πιθανότητα επιτυχίας.

Μια τελευταία εννοιολογική διευκρίνιση: ο όρος “διάγνωση” στην PGD είναι κατά κυριολεξία ατυχής, διότι το εξεταζόμενο έμβρυο ούτε συμπτώματα εκδηλώνει, ούτε πάσχει (ακόμη) από κάποιο νόσημα. Επομένως, PGD και PGS πρέπει να νοούνται μέθοδοι ανίχνευσης γενετικών χαρακτηριστικών, ή μέθοδοι επιλογής ωαρίων ή εμβρύων και όχι στην κυριολεξία “διαγνωστικές” εξετάσεις.

### **Σταθμοί στην πρόσφατη ιστορία**

- **1967-1968.** Ο Bob Edwards (βραβείο Nobel Ιατρικής 2010 για την ανάπτυξη της εξωσωματικής γονιμοποίησης) και ο Richard Gardner ανακοινώνουν τον επιτυχή **προσδιορισμό του φύλου** σε βιοψίες από βλαστοκύστες κουνελιού<sup>1,2</sup> ανιχνεύοντας τη φυλετική χρωματίνη με μια τεχνική μικροσκοπίας φθορισμού. Αμέσως προέκυψε η ιδέα της εφαρμογής στον άνθρωπο για την αποφυγή της μεταβίβασης φυλοσύνδετων νοσημάτων, αλλά τότε η ιδέα θεωρήθηκε οριακά ενδιαφέρουσα και δεν χρηματοδοτήθηκαν περαιτέρω έρευνες.

- **1982.** Περιγράφεται η μέθοδος του **επιτόπιου υβριδισμού φθορισμού** (fluorescence *in situ* hybridisation, **FISH**)<sup>3</sup>. Αυτή η κυτταρογενετική μέθοδος επιτρέπει τον εντοπισμό ειδικών αλληλουχιών DNA σε μεμονωμένα κύτταρα, όπως κύτταρα που απομονώνονται από έμβρυα σε καλλιέργεια. Εκτός της PGD, η τεχνική FISH χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως στην ογκολογία για τη διάγνωση ποικίλων γενετικών βλαβών σε παρασκευάσματα όγκων.

- **1985.** Σημειώνεται μια από τις πιο σημαντικές ανακαλύψεις στη μοριακή γενετική: η τελειοποίηση μιας παλαιότερης μεθόδου πολλαπλασιασμού του DNA, με την **αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης** (polymerase chain reaction, **PCR**) από τον Kary Mullis (βραβείο Nobel Χημείας, 1993)<sup>4</sup>.

- **1989-1990.** Ένας μαθητής του Edwards, ο **Alan Handyside**, εφαρμόζει για πρώτη φορά με επιτυχία την ανίχνευση του φύλου (χρωμόσωμα Y) από βιοψία βλαστομεριδίου ανθρώπινου εμβρύου<sup>5,6</sup> με PCR, για την αποφυγή της μετάδοσης νοσήματος φυλοσύνδετου με το χρωμόσωμα X και κατ' ουσίαν εδραιώνει την **προεμφυτευτική γενετική διάγνωση**.

<sup>1</sup> Edwards RG, Gardner RL (1967). Sexing of live rabbit blastocysts. *Nature* **214**(5088):576–7

<sup>2</sup> Gardner, RL and Edwards, RG. (1968) Control of the sex ratio at full term in the rabbit by transferring sexed blastocysts. *Nature* **218**:346-8

<sup>3</sup> P R Langer-Safer, M Levine, and D C Ward (1982). Immunological method for mapping genes on Drosophila polytene chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* **79**(14):4381-5.

<sup>4</sup> Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N (1985). Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* **230**(4732):1350-4.

<sup>5</sup> Handyside AH, Pattinson JK, Penketh RJ, Delhanty JD, Winston RM, Tuddenham EG (1989). Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification. *Lancet* **333**(8634):347-9.

<sup>6</sup> Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM (1990). Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* **344**(6268):768-70.

- **1992.** Ανακοινώνεται η μέθοδος του **συγκριτικού γονιδιωματικού υβριδισμού** (comparative genomic hybridisation, CGH) για την ανάλυση ανευπλοειδιών σε κύτταρα συμπαγών όγκων<sup>7</sup>, λίγο αργότερα σε μοναδιαία κύτταρα αμνιακού υγρού και σε βλαστομερίδια<sup>8</sup>, ενώ το 2001 ανακοινώνεται η πρώτη γέννηση υγιούς τέκνου ύστερα από PGS σε βλαστομερίδια<sup>9</sup> και το 2002 δημοσιεύεται η πρώτη κλινική εφαρμογή PGD για ανίχνευση ανευπλοειδιών σε πολικά σωματίδια (έλεγχος της ευπλοειδίας ωαρίων) για όλα τα χρωμοσώματα<sup>10</sup>.
- **1993.** Ανακοινώνεται η χρήση της μεθόδου **FISH για τη διάγνωση ανευπλοειδιών** σε ανθρώπινα έμβρυα<sup>11</sup> για τα πέντε πιο επιρρεπή σε ανωμαλίες χρωμοσώματα (13, 18, 21, X, Y).
- **1998.** Παράλληλα αναπτύσσεται η τεχνολογία της CGH σε **μικροσυστοιχίες DNA** αρχικώς σε ομάδες καρκινικών κυττάρων<sup>12</sup>, και σύντομα σε μοναδιαία κύτταρα<sup>13</sup>, ανοίγοντας τον δρόμο για την εφαρμογή σε υλικό βιοψίας από ανθρώπινα έμβρυα. Η μέθοδος, γνωστή ως microarray-CGH (a-CGH), είναι σήμερα η βέλτιστη κυτταρογενετική εξέταση για υλικό από βιοψίες εμβρύων.
- **2001.** Πραγματοποιείται για πρώτη φορά **PGD για την ανίχνευση γενετικών προδιαθέσεων** προς νοσήματα που εκδηλώνονται σε μεγάλη ηλικία (late-onset diseases), συγκεκριμένα ανίχνευση μεταλλάξεων του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 που αποσκοπούσε στη γέννηση τέκνου χωρίς κληρονομική γενετική προδιάθεση για καρκίνο<sup>14</sup>.
- **2001.** Επίσης, ανακοινώνεται η γέννηση υγιούς τέκνου που είχε ελεγχθεί με PGD για την απουσία μετάλλαξης που προκαλεί αναιμία Fanconi και ταυτόχρονα για την ιστοσυμβατότητα του αντιγόνου του μείζονος συμπλέγματος (HLA) ώστε να καταστεί συμβατός δότης για προϋπάρχον τέκνο που χρειαζόταν μεταμόσχευση στελεχιαίων κυττάρων ομφαλοπλακουντιακού αίματος για την αντιμετώπιση της ίδιας μορφής αναιμίας (**PGD-HLA matching**)<sup>15</sup>. Οι δύο αυτές εφαρμογές εξακολουθούν να εγείρουν σημαντικές αντιρρήσεις, οι οποίες θα συζητηθούν εκτενέστερα στη συνέχεια.
- **2009.** Ανακοινώνεται η γέννηση του πρώτου τέκνου ύστερα από προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο της ευπλοειδίας των ωαρίων με την τεχνική a-CGH<sup>16</sup>, από μια γυναίκα 41 ετών με ιστορικό 13 αποτυχημένων κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης.

<sup>7</sup> Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D (1992). Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science*, **258**(5083):818-821

<sup>8</sup> Wells D, Sherlock JK, Handyside AH, Delhanty JD (1999). Detailed chromosomal and molecular genetic analysis of single cells by whole genome amplification and comparative genomic hybridisation. *Nucleic Acids Res.* **27**(4):1214-8.

<sup>9</sup> Wilton L, Williamson R, McBain J, Edgar D and Voullaire L (2001) Birth of a healthy infant after preimplantation confirmation of euploidy by comparative genomic hybridisation. *New Engl J Med* **345**,1537-41.

<sup>10</sup> Wells D, Escudero T, Levy B, Hirschhorn K, Delhanty JDA and Munné S (2002). First clinical application of comparative genomic hybridisation and polar body testing for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Fertil Steril* **78**:543-549.

<sup>11</sup> Munné S, Lee A, Rosenwaks Z, Grifo J, Cohen J (1993). Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod* **8**(12):2185-91.

<sup>12</sup> Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, Kuo WL, Chen C, Zhai Y, Dairkee SH, Ljung BM, Gray JW and Albertson DG (1998). High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridisation to microarrays. *Nat Genet* **20**,207-211.

<sup>13</sup> Hu DG, Webb G and Hussey N (2004). Aneuploidy detection in single cells using DNA array-based comparative genomic hybridisation. *Mol Hum Reprod* **10**,283-289.

<sup>14</sup> Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, Xu K, Schattman G, Masciangelo C, Ginberg N, Strom C, Rosenwaks Z, Kuliev A (2001). Preimplantation diagnosis for p53 tumour suppressor gene mutations. *Reprod Biomed Online* **2**(2):102-105.

<sup>15</sup> Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Strom C, Kuliev A (2001). Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA* **285**(24):3130-3.

<sup>16</sup> Fishel S, Gordon A, Lynch C, Dowell K, Ndukwe G, Kelada E, Thornton S, Jenner L, Cater E, Brown A, Garcia-Bernardo J (2010). Live birth after polar body array comparative genomic hybridization prediction of embryo ploidy-the future of IVF? *Fertil Steril* **93**(3):1006.e7-1006.e10.

## **Ενδείξεις για PGD και PGS**

Οι μέθοδοι αυτές απευθύνονται κυρίως σε δύο πληθυσμιακές ομάδες:

- ↪ ζευγάρια με γνωστό αυξημένο κίνδυνο μεταβίβασης κληρονομικού νοσήματος: αυτοσωματική μονογονιδιακή διαταραχή, υπολειπόμενη ή επικρατής, ή φυλοσύνδετη διαταραχή, ή χρωμοσωματική δομική ανωμαλία (π.χ. μετατόπιση), όπως ενδεικτικά:

### **Υπολειπόμενα αυτοσωματικά νοσήματα**

- ινοκυστική νόσος (CF, cystic fibrosis)
- β-μεσογειακή αναιμία (thalassemia)
- νωτιαία μυϊκή ατροφία

### **Επικρατούντα αυτοσωματικά νοσήματα**

- μυοτονική δυστροφία
- χορεία Huntington
- νόσος Charcot-Marie-Tooth

### **Νοσήματα φυλοσύνδετα στο χρωμόσωμα X**

- σύνδρομο εύθραυστου X
- αιμορροφιλία A
- μυϊκή δυστροφία Duchenne

### **Ανευπλοειδίες**

- τρισωμία 21 (σύνδρομο Down)
- τρισωμία 18 (σύνδρομο Edward)
- τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau)
- σύνδρομο Klinefelter: παρουσία υπεράριθμου χρωμοσώματος X (47,XXY)
- σύνδρομο Turner: έλλειψη ενός φυλετικού χρωμοσώματος (45,X)

- ↪ ζευγάρια που ακολουθούν πρόγραμμα IVF και που υποβάλλονται σε PGS με σκοπό να αυξηθεί η πιθανότητα εγκυμοσύνης, μέσω της επιλογής εμβρύων που δεν εμφανίζουν ανευπλοειδίες (π.χ. γυναίκες αυξημένης ηλικίας, με ιστορικό καθ' έξιν αποβολών, επανειλημμένες αποτυχιές εμφύτευσης σε προηγούμενες προσπάθειες, άνδρες με μη αποφρακτική αζωοσπερμία ή γνωστό αυξημένο ποσοστό ανευπλοειδίας στα σπερματοζωάρια).

Σπανιότερες και ειδικές περιπτώσεις εφαρμογής τους είναι:

- ↪ ο έλεγχος της ιστοσυμβατότητας HLA του εμβρύου και επιλογή εμβρύου με σκοπό να γεννηθεί παιδί που θα καταστεί συμβατός δότης στελεχειαίων κυττάρων για προϋπάρχον τέκνο που νοσεί (λ.χ. λευχαιμία)
- ↪ η ανίχνευση νοσημάτων που εμφανίζονται σε μεγάλη ηλικία (λ.χ. χορεία Huntington), ή γενετικής προδιάθεσης για διαφόρους τύπους καρκίνου (λ.χ. μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA1 που προδιαθέτουν για καρκίνο του μαστού)
- ↪ η ανίχνευση και επιλογή του φύλου χωρίς ιατρική ένδειξη, για “κοινωνικούς” λόγους: είτε την εξισορρόπηση των φύλων σε μια οικογένεια με πολλά τέκνα του ιδίου φύλου, είτε από απλή επιθυμία των γονέων για επιλογή υπέρ του ενός φύλου.

## **Δείγματα και τεχνικές**

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε δείγματα βλαστομεριδίων (κυττάρων του εμβρύου στα πρώτα στάδια της αυλάκωσης) συνήθως σταδίου 3<sup>ης</sup> ημέρας / 8 κυττάρων, καθώς και σε δείγματα από βιοψίες εμβρύων στο στάδιο της βλαστοκύστεως (όπου λαμβάνεται βιοψία από τη στιβάδα του τροφοεξωδέρματος, αφού τα κύτταρα της έσω κυτταρικής μάζας είναι ήδη εν μέρει προκαθορισμένα για τη δημιουργία εμβρυϊκών ιστών και δεν πρέπει να αφαιρεθούν). Ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος των ωαρίων πραγματοποιείται σε βιοψίες πολικών σωματίων (πρώτου και δεύτερου).

Η ανάλυση πραγματοποιείται με τις τεχνικές που προαναφέρθηκαν: FISH, PCR, a-CGH. Για τη γενετική ανάλυση απαιτείται ειδικός εξοπλισμός, όπως σύστημα πολλαπλασιασμού του DNA με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, μικροσκόπιο φθορισμού για την εξέταση των δειγμάτων, ειδικά συστήματα για τη σάρωση πλακιδίων a-CGH κ.λπ., καθώς και ειδική τεχνογνωσία για:

- τη βιοψία (η οποία πραγματοποιείται ύστερα από διάνοιξη της διαφανούς ζώνης του ωαρίου με χημικό ή μηχανικό τρόπο, ή με χρήση laser, και ενέχει μικρό κίνδυνο καταστροφής του ωαρίου, της τάξεως του 0,1%),
- την προετοιμασία του δείγματος,
- τη γενετική ανάλυση,
- την ερμηνεία των ευρημάτων.

Οι περισσότερες μονάδες ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (IYA) συνεργάζονται με ειδικευμένα εργαστήρια γενετικής για την ανάλυση, ενώ ορισμένες διαθέτουν οι ίδιες εξοπλισμένο εργαστήριο και ειδικευμένο προσωπικό. Από το κάθε έμβρυο λαμβάνεται η βιοψία, τα απομονωμένα κύτταρα τοποθετούνται σε χωριστά σωληνάρια και αποστέλλονται στο εργαστήριο γενετικής. Με τις σημερινές δυνατότητες της τεχνολογίας, η απάντηση του εργαστηρίου είναι διαθέσιμη μέσα σε 24-48 ώρες το πολύ. Ο χρόνος αυτός επαρκεί για την επιλογή των εμβρύων, όταν η εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται με νωπά έμβρυα στο στάδιο της βλαστοκύστεως (5<sup>η</sup> ημέρα καλλιέργειας). Εάν αυτό είναι απαραίτητο, τα έμβρυα είναι δυνατόν να κρυοσυντηρηθούν μετά τη βιοψία, αναμένοντας το αποτέλεσμα, και να μεταφερθούν σε έναν επόμενο καταμήνιο κύκλο.

Η μέθοδος FISH χρησιμοποιείται κυρίως για την ανάλυση πολικών σωματίων και βλαστομεριδίων, με ζητούμενο τη διαπίστωση της παρουσίας ή μη των χρωμοσωμάτων, άρα χρησιμεύει κυρίως για την ανίχνευση ανευπλοειδίων. Η PCR χρησιμοποιείται για τον πολλαπλασιασμό συγκεκριμένων αλληλουχιών DNA στα γονίδια, έτσι ώστε η ποσότητα του DNA να καταστεί επαρκής για ανίχνευση με διάφορες τεχνικές. Η μέθοδος a-CGH ουσιαστικά ισοδυναμεί με χιλιάδες ταυτόχρονες αναλύσεις με FISH σε όλα τα χρωμοσώματα ενός κυττάρου και αποκαλύπτει τυχόν έλλειμμα ή περίσσεια γενετικού υλικού για το κάθε χρωμόσωμα, ανιχνεύοντας επομένως ανευπλοειδίες και μετατοπίσεις ή απαλείψεις (είναι όμως αδύνατον να ανιχνεύσει τις αναστροφές, ή οποιαδήποτε εξισορροπημένη βλάβη στα χρωμοσώματα).

## **Προβλήματα και σφάλματα**

Όσο κι αν οι μέθοδοι της PGD είναι τελειοποιημένες και θεαματικές, το ενδεχόμενο αποτυχίας της διάγνωσης υπάρχει (ανάλογα με τις μεθόδους, ο κίνδυνος σφάλματος κατά την ανάλυση μεμονωμένων κυττάρων είναι έως και 5-10%), για ποικίλους λόγους, όπως: απουσία του πυρήνα στο κύτταρο που λαμβάνεται κατά τη βιοψία, αποτυχία πρόσδεσης ενός ανιχνευτή DNA, καταστροφή του DNA σε κάποιο στάδιο της ανάλυσης, ελλιπής μονιμοποίηση του πυρήνα στο πλακίδιο και απομάκρυνση των χρωμοσωμάτων με την πρώτη έκπλυση, επιμόλυνση με ξένο DNA

(αν και λαμβάνεται κάθε προφύλαξη, η γονιμοποίηση κατά κανόνα γίνεται με ενδοωαριακή έγχυση του σπερματοζωαρίου – ICSI, προκειμένου να αποφευχθεί η επιμόλυνση με DNA άλλων σπερματοζωαρίων κατά τη βιοψία), κ.ο.κ.. Δύο είδη σφαλμάτων είναι πιθανά: ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα (που οδηγεί στη μεταφορά ενός μη υγιούς εμβρύου), ή ψευδώς θετικό αποτέλεσμα (που οδηγεί στην απόρριψη ενός υγιούς εμβρύου).

Υπάρχουν και διάφορα εγγενή προβλήματα, όπως λ.χ. ο μωσαϊκισμός των εμβρύων σε πρώιμα στάδια: το σκεπτικό της ανάλυσης στηρίζεται στην παραδοχή ότι το ένα κύτταρο που αφαιρείται κατά τη βιοψία είναι αντιπροσωπευτικό της γενετικής σύστασης όλου του εμβρύου, κάτι όμως που δεν ισχύει στην περίπτωση των μωσαϊκών εμβρύων. Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι τα έμβρυα μπορεί να εκδηλώσουν ανευπλοειδία σε ορισμένα κύτταρά τους, ή στα πολικά σωματίδια, και αυτή να “επιδιορθωθεί” μέχρι το στάδιο της βλαστοκύστεως, συνήθως αποβάλλοντας τα ανευπλοειδή κύτταρα στο τροφοεξώδερμα, κάτι που συνιστά άλλη μια πηγή σφαλμάτων όταν η ανάλυση πραγματοποιείται μόνο σε βιοψίες τροφοεξώδερματος βλαστοκύστεων. Το πρόβλημα είναι αρκετά περίπλοκο: εάν η βιοψία πραγματοποιηθεί στα πολικά σωματίδια του ωαρίου, ελέγχεται μόνον η μητρική γενετική συνεισφορά και δεν ανιχνεύονται πιθανές χρωμοσωματικές ανωμαλίες οφειλόμενες στο σπερματοζωάριο· εάν η βιοψία πραγματοποιηθεί στο στάδιο της αυλάκωσης του εμβρύου (3<sup>η</sup> ημέρα – 8 κύτταρα), ελέγχεται και η πατρική συνεισφορά, αλλά το ποσοστό μωσαϊκισμού είναι υψηλό (έως και 40-60%), οπότε το αποτέλεσμα δεν είναι ακριβές· εάν η βιοψία πραγματοποιηθεί στο στάδιο της βλαστοκύστεως (τροφοεξώδερμα), όπου είναι δυνατόν να αναλυθούν περισσότερα του ενός κύτταρα ώστε να αυξηθεί η αξιοπιστία του αποτελέσματος, ο χρόνος συνήθως δεν επαρκεί για να ολοκληρωθεί η γενετική ανάλυση, οπότε απαιτείται κατάψυξη και κρουοσυντήρηση του εμβρύου, γεγονός που εισάγει ένα επιπρόσθετο τεχνικό βήμα, το οποίο ενδεχομένως μειώνει τη βιωσιμότητα του εμβρύου. Είναι προφανές ότι η βέλτιστη πρακτική εξαρτάται τελικώς από την αριστεία σε επάλληλες δεξιότητες: καλλιέργεια, κατάψυξη, βιοψία και γενετική ανάλυση. Αυτό προφανώς δυσχεραίνει ακόμη περισσότερο τη δημοσίευση έγκυρων τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών και μάλιστα σε μεγάλους αριθμούς περιστατικών.

Έχουν παρατηρηθεί και ανακοινωθεί αντιρρήσεις για την κλινική αξία του PGS, οι οποίες στηρίζονται κυρίως σε μεθοδολογικές ασάφειες<sup>17</sup>. Μάλιστα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση της δημοσιευμένης εμπειρίας (ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων μελετών) για PGS με FISH σε βλαστομερίδια<sup>18</sup> έδειξε μείωση (και όχι την αναμενόμενη αύξηση) του ποσοστού γεννήσεων. Ωστόσο, η διαμάχη για αυτές τις κριτικές είναι μεγάλη, ενώ δεν υπάρχει ακόμη ικανός αριθμός μελετών του PGS σε πολικά σωματίδια με a-CGH ώστε να θεωρηθεί ότι η μέθοδος αυτή στερείται κλινικού ενδιαφέροντος· αντιθέτως, αυτή είναι η προτεινόμενη μέθοδος από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (ESHRE<sup>19</sup>), η οποία έχει οργανώσει μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη για το θέμα αυτό (σε αυτήν συμμετέχει μάλιστα και η Ελληνική ερευνητική ομάδα του Χωρεμείου, υπό τον Καθ. Εμ. Καναβάκη, η οποία πραγματοποίησε και την πρώτη PGD στην Ελλάδα).

Ένα τελευταίο σημαντικό πρόβλημα είναι το κόστος της γενετικής ανάλυσης: οι τρέχουσες τιμές για μια ανάλυση πολικού σωματίου με a-CGH είναι της τάξεως των 300 € (άρα 600 € για τα

---

<sup>17</sup> Twisk M, Mastenbroek S, van Wely M, Heineman MJ, Van der Veen F, Repping S. (2006) Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in *in vitro* fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 25:CD005291.

<sup>18</sup> Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. (2011) Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 17(4):454-66.

<sup>19</sup> Harton GL, Magli MC, Lundin K, Montag M, Lemmen J, Harper JC; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium/Embryology Special Interest Group (2011). ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group--best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Hum Reprod.* 26(1):41-6.

δύο πολικά σωματία ενός ωαρίου, επί τον αριθμό των ωαρίων της προσπάθειας). Αναμένεται βεβαίως το κόστος αυτό να βαίνει μειούμενο όσο πληθαίνει ο αριθμός αναλύσεων, διότι μεγάλο μέρος του αντιστοιχεί στην παραγωγή των πλακιδίων των μικροσυστοιχιών.

## **Θέματα βιοηθικής**

Η PGD έχει εγείρει και εξακολουθεί να εγείρει θέματα δεοντολογίας και επιστημονικής ηθικής, τα οποία θα συζητηθούν εκτενέστερα στα σχόλια των ομιλητριών που ακολουθούν. Ενδεικτικά:

- Η τεχνολογία επιτρέπει την ανίχνευση του φύλου, επομένως είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή εμβρύων του ενός φύλου στο πλαίσιο της λεγόμενης οικογενειακής εξισορρόπησης (family balancing), κάτι που θα μπορούσε κανείς να θεωρήσει θεμιτό πέραν ενός αριθμού τέκνων του ιδίου φύλου, αν και ο αριθμός αυτός είναι πολύ δύσκολο να προσδιορισθεί. Ωστόσο, αν αυτό γινόταν δεκτό, το αμέσως επόμενο βήμα θα ήταν η αποδοχή της απόλυτης ελευθερίας επιλογής των γονέων υπέρ ή κατά του ενός φύλου, από το πρώτο κιάλας τέκνο, μάλιστα δε χωρίς να υπάρχει καν ένδειξη για εξωσωματική γονιμοποίηση.

- Ο έλεγχος της ιστοσυμβατότητας (HLA typing) σε συνδυασμό με PGD προκαλεί κυρίως δύο προβληματισμούς: ο πρώτος είναι ότι εξ ορισμού θα δημιουργηθούν έμβρυα, ενδεχομένως πολλά, που δεν θα χρησιμοποιηθούν ενώ θα είναι υγιή μεν από γενετικής πλευράς, αλλά όχι και ιστοσυμβατά με το πάσχον προϋπάρχον τέκνο του ζευγαριού. Ο δεύτερος είναι ότι το επιλεγμένο ιστοσυμβατό έμβρυο ουσιαστικά χρησιμοποιείται ερήμην του ως ένα είδος “φαρμάκου”, ενώ έχει μάλιστα προαποφασισθεί η δημιουργία του, ως τέκνου ενδεχομένως όχι επιθυμητού, αλλά απαραίτητου για τη σωτηρία του πάσχοντος αδελφού.

- Ο προεμφυτευτικός έλεγχος των απλών γενετικών προδιαθέσεων, ή ο έλεγχος για νοσήματα που εκδηλώνονται σε μεγάλη ηλικία, αγγίζει τα όρια του ευγονισμού, ειδικά αν ληφθεί υπ’ όψη ότι μια γενετική προδιάθεση δεν είναι κατ’ ανάγκη και γενετικός προκαθορισμός, μπορεί δηλαδή το νόσημα τελικώς να μην εκδηλωθεί. Δηλαδή, οι γονείς μπορεί να λάβουν την απόφαση να παρεμποδίσουν, ή να μην επιτρέψουν τη ζωή ενός εμβρύου, το οποίο δεν πάσχει και ενδεχομένως δεν θα νοσήσει ποτέ. Εναλλακτικά, εάν επιλεγεί η μεταφορά και η γέννηση ενός εμβρύου με προδιάθεση π.χ. για καρκίνο, οι γονείς καλούνται να διαχειρισθούν τη γνώση αυτής της πληροφορίας και να αναθρέψουν το τέκνο αναλόγως, γνωρίζοντας ότι αυτό κινδυνεύει. Το ίδιο το τέκνο, πώς και πότε θα πληροφορηθεί ότι πρόκειται ενδεχομένως να εκδηλώσει, δεκαετίες αργότερα, ένα ενδεχομένως ανίατο νόσημα;

- Η προσβασιμότητα στις μεθόδους αυτές εγείρει επίσης μεγάλα προβλήματα, διότι δημιουργεί κοινωνικές ανισότητες για λόγους κόστους. Δύσκολα μπορεί κανείς να υποθέσει με ποια κριτήρια η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση, κυρίως δε ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος, θα μπορούσε ποτέ να καλύπτεται από την κοινωνική ασφάλιση στην Ελλάδα. Εάν αυτό δεν συμβεί, τότε η εφαρμογή των μεθόδων, είτε υπάρχει ιατρική ένδειξη είτε όχι, θα είναι εξ ανάγκης επιλεκτική, μόνο για όσους έχουν την οικονομική δυνατότητα να καταβάλουν το ομολογουμένως μεγάλο τίμημα (εξωσωματική γονιμοποίηση και γενετική ανάλυση). Αυτό όμως έρχεται σε άμεση αντίθεση με την αρχή της ισότητας των πολιτών: θα είναι ενδιαφέρον να ακούσουμε τον σχολιασμό για το θέμα αυτό.

- Η οριοθέτηση και ο σεβασμός της αρχής της αυτονομίας καθίσταται πλέον εξαιρετικά δυσχερής. Είναι γνωστή η περίπτωση της γέννησης κωφού παιδιού από ζεύγος εκ γενετής κωφών λεσβιών<sup>20</sup>: το ζεύγος χρησιμοποίησε σπέρμα οικογενειακού φίλου, εκ γενετής κωφού με ιστορικό 5 γενεών κώφωσης, για να αποκτήσει δύο κωφά τέκνα, το 1997 και το 2002. Αν και στην

---

<sup>20</sup> <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/1916462.stm>

συγκεκριμένη περίπτωση δεν πραγματοποιήθηκε PGD ή PGS, αλλά μια απλή σπερματέγχυση, το γενικότερο ηθικό θέμα παραμένει το ίδιο: εφ' όσον η τεχνολογία το επιτρέπει, θα δεχθούμε την επιλογή εμβρύων με PGS ή PGD στην υπηρεσία της δημιουργίας τέκνων με “επιθυμητά” γενετικά χαρακτηριστικά; Ακόμη κι αν αυτά οδηγούν σε διαταραχές της υγείας;

## **Θεωρητικοί προβληματισμοί στη σύγχρονη πραγματικότητα**

Ετησίως, πολλές γεννήσεις παιδιών με κάθε λογής ελαττώματα ή νοσήματα θα ήταν δυνατόν να αποφεύγονται μέσω της PGD, σε συνδυασμό με εξωσωματική γονιμοποίηση. Τότε όμως, θα άνοιγε ένας παράλληλος δρόμος για τον υποχρεωτικό έλεγχο των εμβρύων γονέων με γνωστή γενετική ανωμαλία, μάλιστα δε με λογικοφανή οικονομικά επιχειρήματα: λ.χ., το κράτος θα μπορούσε να θεσπίσει διατάξεις για τον υποχρεωτικό έλεγχο της τεκνοποίησης των υγιών φορέων της β-μεσογειακής αναιμίας, με το επιχείρημα ότι το οικονομικό και κοινωνικό κόστος των μεταγίσεων για τους πάσχοντες ομοζυγώτες είναι πολύ μεγαλύτερο από το κόστος του γενικευμένου προεμφυτευτικού ελέγχου κατά την τεκνοποίηση των υγιών φορέων. Δεν απέχουμε πολύ από την ευγονική των αρχών του 20<sup>ού</sup> αιώνα... ή από τη λογική της απόρριψης των δύσμορφων παιδιών στον Καιάδα...

Υπάρχει επομένως εδώ ένα ουσιαστικό δίλημμα: σήμερα, έχουμε πλέον τη δυνατότητα να επιλέξουμε ποια γονίδια δεν επιθυμούμε να φέρουν οι απόγονοί μας, με ολοένα και μεγαλύτερη ακρίβεια· η επιλογή αυτή μπορεί να αφεθεί στους γονείς, ή να ανατεθεί στο κράτος (υπό την ευρεία έννοια, στην κοινωνία). Στην περίπτωση αυτή, μια Βουλή θα καλείτο τελικώς να αποφανθεί για το ποια γονίδια είναι επιθυμητά στον πληθυσμό και ποια όχι... Εάν αφεθούμε σε μια τέτοια λογική, διατρέχουμε κίνδυνο να αποστούμε ταχύτατα από θεμελιώδεις αρχές της ιατρικής: από καταβολής της, η ιατρική χρησίμευε στην πρόληψη και στη θεραπεία των νόσων. Με “αποκλίσεις”, είναι αλήθεια: δύσκολα μπορεί κανείς να υποστηρίξει ότι η κοσμητική χειρουργική, ή η αντισύλληψη, προλαμβάνει ή θεραπεύει κάποιο νόσημα! Επομένως, ορισμένοι θα επιλέξουν να χρησιμοποιήσουν τις δυνατότητες της βιοϊατρικής για να “βελτιώσουν” τη ζωή τους (όπως εκείνοι αντιλαμβάνονται τη “βελτίωση” αυτή), ειδικά εάν έχουν την οικονομική δυνατότητα. Τότε όμως, με ποιο επιχείρημα θα μπορούσε κανείς να περιορίσει, ή να εμποδίσει, τη χρήση της PGD, ή οποιασδήποτε άλλης βιοϊατρικής τεχνολογίας, για την ικανοποίηση προσωπικών “επιθυμιών”, διόλου σχετικών με πρόληψη, ή με θεραπεία; Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ, όπου η ιδιωτική πρωτοβουλία έχει τον πρώτο λόγο, πολλές μονάδες ΙΥΑ εφαρμόζουν ήδη την επιλογή του φύλου για μη ιατρικούς λόγους<sup>21</sup>. Θα μπορούσε κανείς να αναρωτηθεί αν η απαγόρευση της επιλογής του φύλου για “κοινωνικούς” λόγους (που ισχύει στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης) έχει κάποιο νόημα, όταν ο “πελάτης” που διαθέτει την απαραίτητη οικονομική άνεση μπορεί να ταξιδέψει προς την άλλη πλευρά του Ατλαντικού και να “αγοράσει”, ως προϊόν, ένα επιλεγμένο τέκνο. Δεν έχει νόημα εδώ να επεκταθούμε στο θέμα του λεγόμενου “αναπαραγωγικού τουρισμού”, είναι όμως μια πραγματικότητα, την οποία δεν μπορεί κανείς να παραβλέψει.

## **Διαπιστώσεις και ερωτήματα για την Ελληνική πραγματικότητα**

Η σύγχρονη αναπαραγωγική τεχνολογία, σε συνδυασμό με τις νέες δυνατότητες της γενετικής, παρέχει ένα πλήθος νέων δυνατοτήτων. Ο Pasteur έλεγε “δεν υπάρχει εφαρμοσμένη επιστήμη, υπάρχουν μόνο εφαρμογές της επιστήμης”! Το γεγονός ότι έχουμε μεγάλες δυνατότητες, σημαίνει κατ’ ανάγκη ότι πρέπει και να τις εφαρμόζουμε;

---

<sup>21</sup> Baruch S, Kaufman D, Hudson KL (2008) Genetic testing of embryos: practices and perspectives of US in vitro fertilization clinics. *Fertil. Steril.* 89(5):1053-8

Δυστυχώς, η Ελλάς είναι η χώρα στην οποία η τελευταία εκπαιδευτική μεταρρύθμιση έφερε την κατάργηση της διδασκαλίας της Βιολογίας ως υποχρεωτικού μαθήματος στο λύκειο! Βιβλία επιστημονικής εκλαΐκευσης, τα οποία διεθνώς γίνονται ανάρπαστα, εδώ σημειώνουν σταθερά και διαχρονικά πωλήσεις της τάξεως των 500-800 αντιτύπων. Κανένα περιοδικό βιοϊατρικής θεματολογίας ευρείας κυκλοφορίας δεν έχει κατορθώσει να ανθίσει στη χώρα μας, παρά τις φιλότιμες προσπάθειες πολλών. Τα ερευνητικά ινστιτούτα και τα πανεπιστήμια συρρικνώνονται, μάλιστα σε τομείς στους οποίους διαθέτουμε ειδικά πλεονεκτήματα: απαξιώνεται το ΕΛΚΕΘΕ, όταν η χώρα θα μπορούσε να πρωτοπορεί διεθνώς στη θαλάσσια βιολογία, ή το ΙΓΜΕ σε εποχές επιτακτικής ανάγκης για εκμετάλλευση των φυσικών πόρων του υπεδάφους. Υπάρχει λοιπόν μια γενικευμένη έλλειψη επιστημοσύνης σε πολλαπλά επίπεδα, κι αυτό παρά το υψηλό επίπεδο των επιστημόνων μας. Στον τομέα της αναπαραγωγικής τεχνολογίας και της γενετικής μπορεί κανείς αντιστοίχως να διαπιστώσει αδιανόητα παράδοξα:

- την πλήρη αδυναμία του κράτους να οριοθετήσει τις σύγχρονες ιατρικές και παρα- ή περι-ιατρικές ειδικότητες, με θλιβερά παραδείγματα την ειδικότητα της ιατρικής γενετικής, ή της κλινικής εμβρυολογίας, ενώ η χώρα διαθέτει εξαιρετικό επιστημονικό δυναμικό, ισχυρή παρουσία με ανακοινώσεις και δημοσιεύσεις στο διεθνές επιστημονικό στερέωμα, διακρίσεις και πρωτοπόρο ιστορία σε τομείς της ιατρικής με ειδικό ενδιαφέρον (Χωρέμιο Ερευνητικό Εργαστήριο, Κέντρο Θαλασσαιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών...):

- την απόλυτη ασυνέπεια λόγων και έργων της πολιτείας: το ίδιο κράτος που με τον νόμο 3305/05 ίδρυσε την Εθνική Αρχή ΙΥΑ φρόντισε να παρεμποδίσει τη λειτουργία της με κάθε δυνατό τρόπο, όπως προκύπτει από τις αλληπάλληλες εκκλήσεις της Αρχής, δημοσιευμένες στις επίσημες εκθέσεις πεπραγμένων της<sup>22</sup> και στην τελική ανακοίνωση-διαμαρτυρία<sup>23</sup> όταν αναγκάστηκε να διακόψει τη λειτουργία της:

- την αδυναμία οργανωμένης θεσμικής υποστήριξης ενός μεγάλου εθνικού φορέα αναφοράς για τα γενετικά νοσήματα, στον οποίο θα μπορούσε κάλλιστα να εξελιχθεί λ.χ. το Χωρέμιο, που πλησιάζει τα 50 χρόνια προσφοράς:

...και ο κατάλογος δεν θα είχε τέλος! Για παράδειγμα, μόνο και μόνο από τη διακοπή της λειτουργίας της Εθνικής Αρχής ΙΥΑ, κάθε έρευνα που πραγματοποιείται σήμερα στη χώρα μας με ανθρώπινα έμβρυα είναι έκνομη, διότι δεν υπάρχει δυνατότητα η Αρχή να χορηγήσει την προβλεπόμενη άδεια. Ερευνητικά ινστιτούτα του επιπέδου του Χωρεμίου, ή του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας, καθώς και Πανεπιστημιακές κλινικές, που έχουν ζητήσει –και λάβει– από την Αρχή άδειες για έρευνα, βρίσκονται σήμερα στη δύσκολη θέση να πρέπει να ενημερώσουν για την πορεία των ερευνών τους έναν φορέα που δεν λειτουργεί! Η αδιαφορία της διοίκησης για την αναγκαστική αργία της Εθνικής Αρχής ΙΥΑ ουσιαστικώς παρατείνει το καθεστώς ανομίας που προϋπήρχε του νόμου, αφού τα προεδρικά διατάγματα εφαρμογής που η Αρχή προετοίμασε και παρέδωσε στον Υπουργό Υγείας ουδέποτε εκδόθηκαν: η μετά πολλών τυμπανοκρουσιών ανακοινωθείσα ασφαλιστική κάλυψη της ΙΥΑ δεν υπάρχει (μάλιστα σε μια χώρα που μαστίζεται από την υπογεννητικότητα σε σημείο οριακό για τη βιωσιμότητα των ασφαλιστικών ταμείων), οι άδειες ίδρυσης και λειτουργίας των μονάδων ΙΥΑ και των τραπεζών κρυοσυντήρησης είναι αδύνατον να χορηγηθούν, η εθνική καταγραφή των αποτελεσμάτων της ΙΥΑ και άρα και της PGD/PGS δεν είναι εφικτή, η χώρα δεν εκπροσωπείται στους Ευρωπαϊκούς θεσμούς στους οποίους θα έπρεπε να την εκπροσωπεί η Εθνική Αρχή ΙΥΑ...

Εν όψει των παραπάνω, αβίαστα οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η χώρα μας, ενώ έχει μεγάλες δυνατότητες, αδυνατεί να τις οργανώσει και να τις εκμεταλλευθεί. Παρά την κατάσταση αυτή, υπάρχουν πολλοί Έλληνες επιστήμονες που επιμένουν να πορεύονται στην οδό της

<sup>22</sup> <http://www.iya.gr/index.cfm/doc/12/cat/7>

<sup>23</sup> <http://www.iya.gr/index.cfm/doc/14/cat/16>

λογικής, συντονισμένοι με τη διεθνή πραγματικότητα, την οποία παρακολουθούν και ενίοτε συνδιαμορφώνουν. Ας επιληφθούμε επομένως του θέματος οι ίδιοι οι επιστήμονες του κλάδου. Σ' αυτήν την επιστημονική κοινότητα αξίζει να απευθύνει κανείς τα παρακάτω ερωτήματα, διότι από αυτήν θα προέλθουν ορθές απαντήσεις. Εάν εμείς έχουμε συζητήσει και αποκρυσταλλώσει μια άποψη, ίσως να διευκολύνουμε και την πολιτεία να αναλάβει κάποτε τις ευθύνες της... Ευτυχώς, η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής έχει και το κύρος, και τους μηχανισμούς, και την αρμοδιότητα να συνθέσει τα πορίσματα μιας συζήτησης πολύ εκτενέστερης της σημερινής και να τα μεταφέρει στο ανώτατο επίπεδο της πολιτικής εξουσίας. Ιδού μια σειρά ερωτημάτων, τα οποία θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναυσμα για ευρύτερο προβληματισμό και διάλογο, πέραν των ορίων του παρόντος σεμιναρίου.

- Αν ο PGS, σε συνδυασμό με νέες μεθόδους μορφολογικής παρακολούθησης των πρώτων σταδίων της ανάπτυξης, μπορέσει να βελτιώσει θεαματικά τα ποσοστά επιτυχίας με εμβρυομεταφορά έως και ενός μόνον εμβρύου, μήπως θα ήταν πρόσφορο να επιδιώξουμε τη γενίκευση της εφαρμογής του στην εξωσωματική γονιμοποίηση σε φυσικό κύκλο, με παράλληλη μείωση του κόστους των φαρμάκων;
- Πρέπει να επιτρέψουμε / να επιδιώξουμε τη διάδοση της εφαρμογής του PGS με τη σημερινή μορφή (a-CGH σε πολικά σωμάτια) για την επίτευξη εγκυμοσύνης σε γυναίκες μεγάλης αναπαραγωγικής ηλικίας, με κύριο κριτήριο την υπογονιμότητα λόγω ηλικίας και όχι την υποψία γενετικού νοσήματος;
- Θα έπρεπε / θα μπορούσαν PGD και PGS να καταστούν εξετάσεις ρουτίνας για την ανίχνευση –και με απώτερο στόχο την προοδευτική εξάλειψη– ενδημικών νοσημάτων στη χώρα, όπως η β-μεσογειακή αναιμία, έστω κι αν αυτό θα υποχρέωνε γόνιμα ζευγάρια να υποβληθούν σε εξωσωματική γονιμοποίηση σε ευρεία κλίμακα;
- Θα μπορούσε να υπάρξει κεντρικός σχεδιασμός για την εφαρμογή τέτοιων προγραμμάτων σε εθνικό επίπεδο, και για ποιες παθήσεις;
- Πόσο κοντά στον ευγονισμό θα μας έφερνε μια τέτοια πολιτική δημόσιας υγείας και ποιο όριο θα μπορούσε να τεθεί μεταξύ “παθήσεων” και “προδιαθέσεων”;
- Ποιος θα ήταν αρμόδιος να αποφασίσει ποιες παθήσεις είναι αρκετά συχνές, ή αρκετά βαριές, ώστε να δικαιολογούν μια τέτοια προσπάθεια;
- Ποιος θα έπρεπε να αναλάβει το κόστος ενός τέτοιου εγχειρήματος;
- Τι στάση υιοθετούμε απέναντι στη δυνατότητα προεμφυτευτικής ανίχνευσης νοσημάτων που εκδηλώνονται σε μεγάλη ηλικία (late-onset diseases), και πώς διαχειριζόμαστε αυτή την πληροφορία στο σημερινό ασφαλιστικό περιβάλλον, ώστε να μην υπάρξουν διακρίσεις εις βάρος πολιτών που θα είναι γνωστό ότι θα νοσήσουν;
- Πώς κρίνουμε την ελλιπή προσβασιμότητα στις μεθόδους PGD/PGS, δηλαδή πρακτικά τον αποκλεισμό συμπολιτών μας, οι οποίοι, ενώ ενδεχομένως έχουν σαφή ιατρική ένδειξη για εφαρμογή PGD (π.χ. αμφότεροι υγιείς φορείς της ινοκυστικής νόσου) δεν έχουν την οικονομική δυνατότητα να υποβληθούν σε εξωσωματική γονιμοποίηση και γενετικό έλεγχο;
- Πρέπει να επιδιώξουμε κατά κύριο λόγο τη συγκέντρωση των δραστηριοτήτων της γενετικής διαγνωστικής εν γένει υπό τη σκέπη ενός μεγάλου δημόσιου κέντρου αναφοράς, ή είναι προτιμότερο να αφήσουμε την τεχνολογία ελεύθερη, δηλαδή κυρίως στα χέρια του ιδιωτικού τομέα; Θα μπορούσαμε να οργανώσουμε ένα ισορροπημένο μικτό σύστημα, και με ποιες προϋποθέσεις;
- Θεωρούμε χρήσιμο, ή απαραίτητο, να υπάρχει εποπτεία, ή έλεγχος, των γενετικών εξετάσεων από μια δημόσια υπηρεσία, η οποία θα καταγράφει και τα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα, ή είναι προτιμότερο να αφήσουμε ελεύθερη την εφαρμογή τους;

- Πώς αντιμετωπίζουμε το θέμα του “ιατρικού τουρισμού” στον τομέα της PGD, τόσο από την πλευρά της “εκροής” ζευγαριών προς τρίτες χώρες όπου επιτρέπεται ό,τι ενδεχομένως απαγορεύεται εδώ, όσο και από την πλευρά της “εισροής” ζευγαριών, εάν, ελλείψει αποτελεσματικών ελεγκτικών μηχανισμών, η χώρα καταστεί τόπος ελεύθερης εφαρμογής μεθόδων που απαγορεύονται αλλού;

## **Συμπέρασμα**

Οι νέες μέθοδοι της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης και ελέγχου, από τους γαμέτες και τη γονιμοποίηση έως και τα πρώτα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου, σε συνδυασμό με τις ολοένα και πιο εξελιγμένες τεχνικές ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μπορεί να οδηγήσουν, στο ορατό μέλλον, σε θεαματική αύξηση των ποσοστών γέννησης υγιούς τέκνου στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, ή γυναίκες που επιθυμούν να μην υποβληθούν σε φαρμακευτική διέγερση της ωοθηκικής λειτουργίας, ή γυναίκες με ιστορικό καθ' έξιν αποβολών, οι μέθοδοι αυτές μπορεί να αποτελέσουν σημαντικό παράγοντα αύξησης του ποσοστού επιτυχίας. Ωστόσο, έχουν αυξημένο κόστος και η χρήση τους εγείρει δυσεπίλυτα προβλήματα από την πλευρά της βιοηθικής, κάτι που δυσχεραίνει σημαντικά τη γενίκευση της εφαρμογής τους.