

Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση για πολυπαραγοντικά/πολυγονιδιακά νοσήματα: προβληματισμοί περί ηθικής και κλινικής χρησιμότητας

Τους τελευταίους μήνες έχει παρατηρηθεί αντίδραση από τις πιο σημαντικές επιστημονικές εταιρίες που ασχολούνται με τη Γενετική του Ανθρώπου και την Ιατρική Γενετική, συγκεκριμένα την Ευρωπαϊκή Κοινότητα Γενετικής του Ανθρώπου (European Society of Human Genetics, ESHG), την Ευρωπαϊκή Κοινότητα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), του Αμερικανικού Κολλεγίου Ιατρικής Γενετικής (American College of Human Genetics, ACHG), καθώς και αρκετά σχόλια στα πιο έγκριτα επιστημονικά περιοδικά γενετικής, σχετικά με μια πρακτική που εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 2019: την Προεμφυτευτική Γενετική Ανάλυση (ΠΓΑ) κοινών πολυπαραγοντικών/πολυγονιδιακών νοσημάτων με στόχο τον «εντοπισμό του πιο υγιούς εμβρύου».

Η Προεμφυτευτική Γενετική Ανάλυση (ΠΓΑ)

Η Προεμφυτευτική Γενετική Ανάλυση (ΠΓΑ) είναι μια καθιερωμένη πρακτική προγεννητικού ελέγχου που έχει ως στόχο τη διάγνωση γνωστών κληρονομικών μονογονιδιακών νοσημάτων, στο πλαίσιο της διαδικασίας εξωσωματικής γονιμοποίησης με τελικό αποτέλεσμα την μεταφορά και εμφύτευση εμβρύων, στην υποψήφια μητέρα, που δε φέρουν το οικογενειακό νόσημα. Η διεθνώς αναγνωρισμένη πρακτική, ορίζει ότι η ΠΓΑ προσφέρεται σε ζευγάρια με ένδειξη για εφαρμογή κλασσικού προγεννητικού ελέγχου (λήψη χοριακών λαχνών ή αμνιακού υγρού), όταν δηλαδή υπάρχει κίνδυνος να μεταβιβάσουν στους απογόνους τους γενετικά νοσήματα με χρόνια και βαριά συμπτωματολογία και δυσκολία ή απουσία θεραπευτικής προσέγγισης. Με δεδομένο ότι η διαδικασία γίνεται πριν από την εμφύτευση του εμβρύου και κατά συνέπεια δε θέτει τα ηθικά και επιστημονικά διλλήματα της προγεννητικής διάγνωσης και της ιατρογενούς διακοπής κύησης, προέκυψαν νέοι ηθικοί προβληματισμοί, όπως η επιλογή εμβρύων που θα μπορέσουν μετά τη γέννησή τους να είναι υγιείς συμβατοί δότες για ήδη πάσχοντα αδέρφια ή ακόμη και η επιλογή φύλου για κοινωνικούς λόγους, η οποία έχει απαγορευτεί νομικά στην Ελλάδα.

Τα κοινά πολυπαραγοντικά/πολυγονιδιακά νοσήματα

Σε αντίθεση με τα μονογονιδιακά νοσήματα που προκαλούνται από τη δυσλειτουργία ενός μόνο γονιδίου, ένα πολυπαραγοντικό/πολυγονιδιακό νόσημα οφείλεται στο συνδυασμό από τη μια μεριά, εκατοντάδων ή και χιλιάδων γενετικών παραλλαγών που καθορίζουν τη γενετική προδιάθεση εμφάνισης του νοσήματος και από την άλλη πολλαπλών περιβαλλοντικών παραγόντων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν συχνά νοσήματα όπως καρδιοαγγειακά νοσήματα (στεφανιαία νόσος, αρτηριακή υπέρταση), οι συχνότεροι τύποι καρκίνων (καρκίνος μαστού, προστάτη), ο διαβήτης τύπου 2, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η σχιζοφρένεια, η νόσος Alzheimer κ.α.. Η μελέτη της γενετικής προδιάθεσης πραγματοποιείται μέσω γονιδιακής συσχέτισης σε ευρεία κλίμακα (Genome Wide Association Studies, GWAS) όπου διερευνώνται εκατοντάδες χιλιάδες ή εκατομμύρια γενετικοί πολυμορφισμοί σε πληθυσμούς υγιών και ασθενών που μπορεί να ξεπερνούν τους εκατό χιλιάδες συμμετέχοντες. Οι σύγχρονες τεχνικές ανάλυσης (μετά το 2016) αυτού του πολύ μεγάλου όγκου δεδομένων, οδήγησαν στην ευρεία μελέτη και ανάπτυξη αλγορίθμων που επιχειρούν να τον συμπυκνώσουν σε μια τιμή, ξεχωριστή για κάθε άτομο, το δείκτη πολυγονιδιακού κινδύνου «polygenic risk score» (PRS). Ο PRS προσπαθεί να εκτιμήσει το γενετικό υπόβαθρο ενός πολυγονιδιακού νοσήματος για κάθε συμμετέχοντα ξεχωριστά και στη συνέχεια να τον κατατάξει σε μια ομάδα κινδύνου, από την χαμηλότερη μέχρι την υψηλότερη. Ο λόγος για τον οποίο ο PRS ορίζει ομάδα κινδύνου και δε δίνει σαφή πρόβλεψη, οφείλεται στο γεγονός ότι όχι μόνο αδυνατεί να συνηγορήσει τους πιθανούς περιβαλλοντικούς παράγοντες και τον τρόπο ζωής του κάθε ατόμου, αλλά επιπλέον αδυνατεί να εκτιμήσει και το συνολικό εύρος της γενετικής προδιάθεσης. Διαφαίνεται

ότι οι PRS ανοίγουν το δρόμο στην σαφέστερη εκτίμηση της γενετικής προδιάθεσης των κοινών πολυπαραγοντικών νοσημάτων και είναι πολύ πιθανό στο σχετικά άμεσο μέλλον να αποκτήσουν και κλινική χρησιμότητα. Αυτή τη χρονική στιγμή, δεν συστήνεται η χρήση τους για τη λήψη ιατρικών αποφάσεων και όποιες διαθέσιμες υπηρεσίες ήδη προσφέρονται σε ενήλικες, έχουν ως στόχο την προσαρμογή του τρόπου ζωής.

Η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση για πολυπαραγοντικά/πολυγονιδιακά νοσήματα

Το 2019 εμφανίστηκε για πρώτη φορά στις ΗΠΑ η παροχή ΠΓΑ για πολυπαραγοντικά/πολυγονιδιακά νοσήματα (Preimplantation Genetic Testing for Polygenic disease, PGT-P) με σύνθημα τον «εντοπισμό του πιο υγιούς εμβρύου». Η διάθεσή της ήταν ταχεία με αποτέλεσμα να προσφέρεται σε πολλά κέντρα διεθνώς οδηγώντας στην αντίδραση επιστημονικών εταιριών που τονίζουν τα πολλαπλά θέματα ηθικής δεοντολογίας. Η τεχνική προσέγγιση της PGT-P, δε διαφέρει από αυτή της τυπικής ΠΓΑ. Μετά από τη βιοψία του εμβρύου, το γενετικό υλικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση μονογονιδιακών νοσημάτων, χρωμοσωμικών διαταραχών και επιπλέον την εκτίμηση του δείκτη πολυγονιδιακού κινδύνου (PRS).

Τα ηθικά διλήμματα τόσο ως προς την πρακτική καθ' εαυτή και τις συνέπειες της όσο και ως προς τον τρόπο με τον οποίο προβάλλεται και στη συνέχεια παρέχεται προς τους μελλοντικούς γονείς είναι έντονα και περιλαμβάνουν:

1. Με δεδομένα τη φύση του υπολογισμού των PRS, την αδυναμία εκτίμησης του περιβαλλοντικού παράγοντα, το σχετικά μικρό χρονικό διάστημα εφαρμογής τους και την απουσία προοπτικών μελετών, η πραγματική πιθανότητα εμφάνισης του κάθε νοσήματος παραμένει άγνωστη και δεν υπάρχουν ακόμα συγκεκριμένες κλινικές οδηγίες για το γενικό πληθυσμό.
2. Τα νοσήματα που ελέγχονται είναι στην πλειοψηφία τους νοσήματα της ενήλικης ζωής ή ακόμη και της τρίτης ηλικίας. Με δεδομένη την απουσία οδηγιών για τον ενήλικο πληθυσμό δεν είναι εφικτή η όποια εκτίμηση για πιθανή κλινική εφαρμογή σε παιδιατρικούς ή νεογνικούς πληθυσμούς (οι οποίοι ηλικιακά είναι πιο κοντά στα έμβρυα).
3. Με δεδομένη την πιθανή εμφάνιση των νοσημάτων αυτών μετά από πολλές δεκαετίες ζωής και το σύγχρονο ρυθμό ανάπτυξης και ανανέωσης της ιατρικής γνώσης, αλλά και των θεραπευτικών προσεγγίσεων, είναι αδύνατο να προβλεφθεί ο τρόπος αντιμετώπισης σε έναν πιθανό μελλοντικό ασθενή.
4. Η απόρριψη εμβρύων με βάση την ταυτοποίηση συχνών γενετικών πολυμορφισμών χωρίς σαφή κλινική επίπτωση, προκαλεί μεγάλο ηθικό προβληματισμό.
5. Είναι άγνωστο εάν η αίσθηση της ασφάλειας, λόγω του «μειωμένου κινδύνου», μπορεί να οδηγήσει τελικά στην επιλογή ενός ανθυγιεινού τρόπου ζωής με επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου.
6. Πιθανή μαζική χρήση τέτοιων μεθόδων σε παγκόσμια κλίμακα θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει ακόμη και σε μείωση της ποικιλομορφίας του ανθρώπινου είδους με άγνωστες επιπτώσεις.

Η θέση του Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

Το Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, αποτελεί το πρώτο εργαστήριο στην Ελλάδα, και ένα από τα πρώτα παγκοσμίως, που ανέπτυξε και εφαρμόζει Προεμφυτευτική Γενετική Ανάλυση για μονογονιδιακά νοσήματα, από το 1997. Ως Εργαστήριο συντασσόμαστε με την έκφραση των έντονων ηθικών προβληματισμών που εκφράζονται από τις παγκόσμιες επιστημονικές εταιρείες σχετικά με τη χρήση της ΠΓΑ στα πολυπαραγοντικά/πολυγονιδιακά νοσήματα σήμερα.

Ο χώρος της ΠΓΑ αποτελεί ένα ιδιαίτερο πεδίο ιατρικής πράξης στο οποίο έχει παρατηρηθεί να προηγείται η κλινική εφαρμογή μιας διαδικασίας πριν την ανάδυση ηθικών προβληματισμών, διλημάτων και ενστάσεων από την επιστημονική κοινότητα. Δεν μπορεί να αμφισβητηθεί ότι για οποιαδήποτε νέα εφαρμογή στον χώρο της ιατρικής απαιτείται απόδειξη για την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την κλινική χρησιμότητα, μέσα από ερευνητικά πρωτόκολλα και μελέτες τα οποία πρέπει να δομούνται έχοντας έναν ανθρωποκεντρικό χαρακτήρα και γνώμονα πάντα την ηθική και το κοινωνικό όφελος. Οι θέσεις της Ελληνικής Εθνικής Αρχής Βιοηθικής για την υπηρεσία της ΠΓΑ διατυπώθηκαν το 2007. Το νομικό πλαίσιο που ρυθμίζει την διαχείριση της ΠΓΑ στην Ελλάδα επιβάλλει έγκριση από την Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής για κάθε περίπτωση ΠΓΑ. Παρ' όλα αυτά, εξ αιτίας των νέων επιστημονικών δεδομένων, όπως διαμορφώνονται από τις νέες δυνατότητες που προσφέρει η τεχνολογική εξέλιξη των τελευταίων ετών, τόσο οι θέσεις της Αρχής Βιοηθικής όσο και η νομοθεσία θα πρέπει να επανεκτιμώνται και επαναδιατυπώνονται τακτικά ώστε να συνεχίζεται η ορθή πρακτική της ΠΓΑ στην Ελλάδα.

Η επιστημονική κοινότητα οφείλει να προστατέψει τα ζευγάρια που βρίσκονται σε αναπαραγωγική διαδικασία από την μη ορθή χρήση της τεχνολογίας και των νέων δυνατοτήτων που δίνονται, ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος της ευγονικής, διερευνώντας όλα τα πιθανά ηθικά, νομικά και κοινωνικά ζητήματα που προκύπτουν. Επισημαίνουμε την ανάγκη για τη συνεργασία επιστημονικών ομάδων που δραστηριοποιούνται στον συγκεκριμένο χώρο. Ευελπιστούμε η θέση που διατυπώνουμε, να αποτελέσει το έναυσμα για ανοιχτή συζήτηση μεταξύ επιστημόνων που εμπλέκονται στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και την ΠΓΑ, τη βιοηθική, τη νομική αλλά και την κοινωνία.

Βιβλιογραφία

1. The alarming rise of complex genetic testing in human embryo selection. *Nature* 2022, 603, 549-550.
2. Forzano, F.; Antonova, O.; Clarke, A.; de Wert, G.; Hentze, S.; Jamshidi, Y.; Moreau, Y.; Perola, M.; Prokopenko, I.; Read, A.; et al. The use of polygenic risk scores in pre-implantation genetic testing: an unproven, unethical practice. *Eur J Hum Genet* 2021.
3. Greece National Bioethics Commission. Opinion on prenatal and pre-implantation diagnosis and embryo treatment. 2007.
4. Johnston, J.; Matthews, L.J. Polygenic embryo testing: understated ethics, unclear utility. *Nat Med* 2022, 28, 446-448.
5. Treff, N.R.; Eccles, J.; Lello, L.; Bechor, E.; Hsu, J.; Plunkett, K.; Zimmerman, R.; Rana, B.; Samoilenko, A.; Hsu, S.; et al. Utility and First Clinical Application of Screening Embryos for Polygenic Disease Risk Reduction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019, 10, 845.
6. Treff, N.R.; Eccles, J.; Marin, D.; Messick, E.; Lello, L.; Gerber, J.; Xu, J.; Tellier, L. Preimplantation Genetic Testing for Polygenic Disease Relative Risk Reduction: Evaluation of Genomic Index Performance in 11,883 Adult Sibling Pairs. *Genes (Basel)* 2020, 11.
7. European Society of Human Reproduction and Embryology. 7th February 2022, Focus on Reproduction, ESHRE news: Polygenic risk scores: Embryo selection based on polygenic risk score denounced as 'unproven, unethical' practice <https://www.focusonreproduction.eu/article/ESHRE-News-PRS>
8. ACMG Board of Directors. Direct-to-consumer prenatal testing for multigenic or polygenic disorders: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021, 23, 2027-2028.

Από την Ομάδα της Προεμφυτευτικής Γενετικής Ανάλυσης του Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής, ΕΚΠΑ

- Γεωργία Κάκουρου, MSc, PhD, Μοριακή Βιολόγος-Γενετίστρια, τ. Συντονίστρια της Ομάδας «Γενετική της Αναπαραγωγής» του European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)
- Θάλεια Μαμά, MSc, PhD, Μοριακή Βιολόγος-Γενετίστρια, Αξιολογήτρια του Genomics Quality Assessment (GenQA) UK, για εξωτερικό ποιοτικό έλεγχο Προεμφυτευτικής Γενετικής Ανάλυσης για Μονογονιδιακά νοσήματα (PGT-M)
- Χριστίνα Βρεττού, PhD, Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό Γενετικής, Συντονίστρια Ομάδας ΠΓΑ.

Και τα μέλη ΔΕΠ του Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής, ΕΚΠΑ

- Jan Traeger-Συνοδινού, Καθηγήτρια Γενετικής, Διευθύντρια Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής, Τακτικό Μέλος του Εποπτικού Συμβουλίου της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, τ.Πρόεδρος του «PGD Consortium» του European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)
- Μαρία Τζέτη, Καθηγήτρια Γενετικής
- Περικλής Μακρυθανάσης, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής
- Χρισταλένα Σοφοκλέους, Εκλεγμένη Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής