

Проблемът с „третия родител“

Драгомира Николова

На 27 септември 2016 година, списание New Scientist излезе със заглавие: „Ексклузивно: Първото бебе в света, родено с техниката на „третия родител“. Тази противоречива техника, която позволява родители с редки генетични мутации да имат здрави бебета, към онзи момент е получила законодателно одобрение единствено в Обединеното кралство. Родителите на бебето, родено на 6 април 2016 година, са с йордански произход, но са били подложени на инвитро процедури от американски екип в Мексико. Според ембриолозите, тази техника заслужава да бъде използвана и в други части на света.

В този случай, майката на момченцето е била носител на мутация за Синдром на Лиъ (Leigh syndrome), фатално заболяване, което засяга развиващата се нервна система на ембриона. Честотата на синдрома е много ниска, 1 на 40 000 новородени. В определени популации в света синдромът е по-чест, например в района на Квебек, Канада (приблизително 1 на 2000 новородени). Характерното за това заболяване, както и за други подобни е, че мутантните гени не се намират в ядрото на клетките, а в клетъчни органели, наречени митохондрии. Приблизително 80% от хората със синдром на Лиъ носят дефектни гени в ядрената ДНК, но останалите 20% – в митохондриалната.

Митохондриите са важни органели в нашите клетки – те осигуряват енер-

гия за нашето съществуване в процес, наречен *окислително фосфорилиране*. Те преобразуват енергията от храната във форма, която клетките могат да използват – съединението АТФ (аденозин трифосфат). Това става с помощта на пет протеинови комплекса – I, II, III, IV и V. Част от гените, кодиращи тези протеини, са разположени в митохондриалната ДНК. Когато някой от тези гени мутира, се развиват тежки заболявания, засягащи много системи, тъй като спират производството на енергия за тяхното функциониране.

Гените в митохондриалната ДНК (общо 37 гена) се предават по-различно от ядрените гени. Те се предават само от майките, защото при оплождаването митохондриите (и гените в тях) се намират в цитоплазмата на яйцеклет-

ката (сперматозоидът участва в оплождането само с ядрото си). Когато майката носи мутации в един от тези гени, това е проблем, тъй като те ще се предават изцяло или частично чрез митохондриите в цитоплазмата на яйцеклетката.

По подобен начин жената, за която става въпрос в статията на New Scientist, е носела мутация, която е станала причина за смъртта на първите ѝ две деца. Двойката е потърсила помощта на Джон Жанг (John Zhang) и неговия екип в Център за плодовитост „Нова надежда“ (New Hope Fertility Center) в Ню Йорк.

Преодоляването на този проблем и избягването на митохондриалната болест става чрез т.нар. Three-parent technique или „техника на третия ро-

дител“. Методът, одобрен в Обединеното кралство, се нарича *пронуклеарен трансфер* и включва едновременно оплождане на две яйцеклетки (от жената в двойката, която ще наричаме за краткост „майка“ и от жена донор) със сперматозоид на мъжа. В съвсем ранен стадий на делене, ядрото от донорската яйцеклетка се отстранява и се заменя с ядрото от яйцеклетката на майката. Така полученият ембрион носи ядрените гени на майката и бащата, а митохондриалните гени са на жената донор.

От гледна точка на науката, тази техника е брилянтна. Тя решава един много тежък проблем съвсем елегантно, дава възможност на двойката да преодолее проблема си и да има здрави деца. От технологична гледна точка процедурата работи и води до отличен резултат

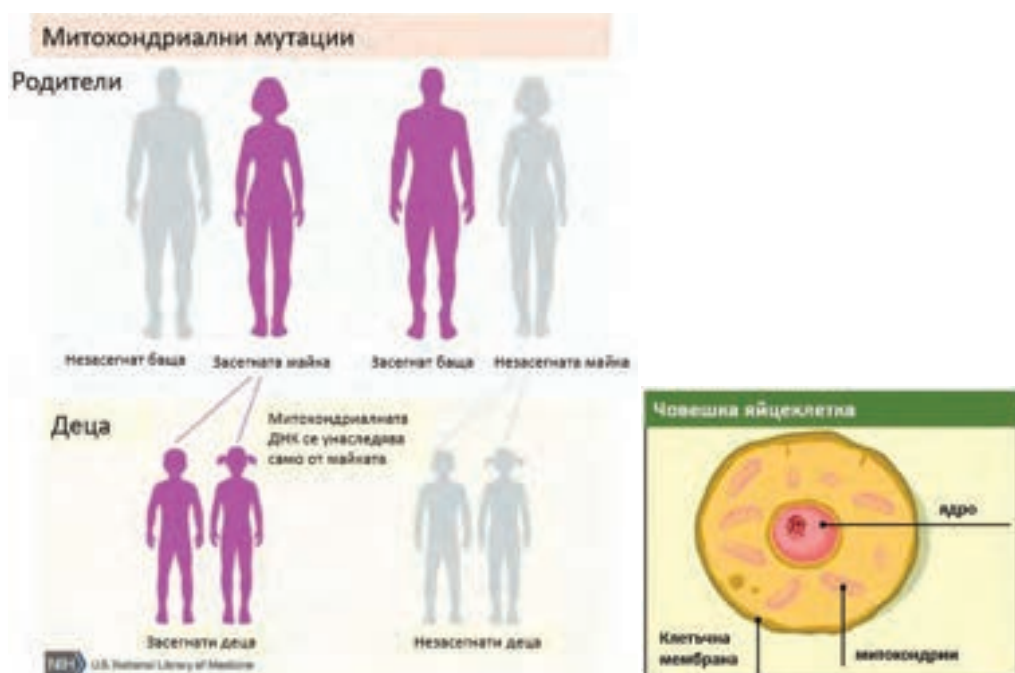


Схема на майчино предаване на мутации в митохондриалните гени и на човешка яйцеклетка

– раждането на здраво бебе. Тя, обаче, поставя и етични проблеми. Например – защо се унищожават два ембриона, за да се създаде един? Или пък „след като детето съдържа митохондриални гени на жената донор, тя има ли право да се смята за негова „втора майка“? И ако е така, трябва ли тя да има равни права с майката, въпреки че митохондриалните гени са много по-малък процент от ядрените?“

С цел да преодолее унищожаването на два ембриона, Жанг модифицира техниката и използва т.нар. *maternal spindle transfer* (MST) – още преди оплождаването отстранява ядрото от майчината яйцеклетка и го въвежда в яйцеклетка на донора (също с предварително отстранено ядро). Едва след тази процедура се извършва оплождаване. По този начин Жанг създава пет ембриона при двоеката, от които само единият се развива до степен да бъде имплантиран в матката. Тъй като процедурата не е легали-

зирана в САЩ, тя била извършена в Мексико. Ембриологът има своя собствена истина: „най-етичното нещо на света е да се спасяват животи.“

Когато Жанг и неговите колеги тествали митохондриите на момченцето, установили, че по-малко от 2% от тях носят мутацията (съвсем малка част от мутантните митохондрии не могли да бъдат избегнати и се пренесли заедно с майчиното ядро). Смята се, че този процент е много нисък, за да предизвика проблеми. Поне 18% от митохондриите трябва да са засегнати, за да се проявят клинични симптоми. Генетиците ще продължат да проследяват нивата на мутантните митохондрии при детето. Те се опасяват, че митохондриите с мутацията могат да се намножат (реплицират) и постепенно да повишат броя си, а това потенциално би могло да доведе до неврологични заболявания или метаболитни нарушения в бъдеще.

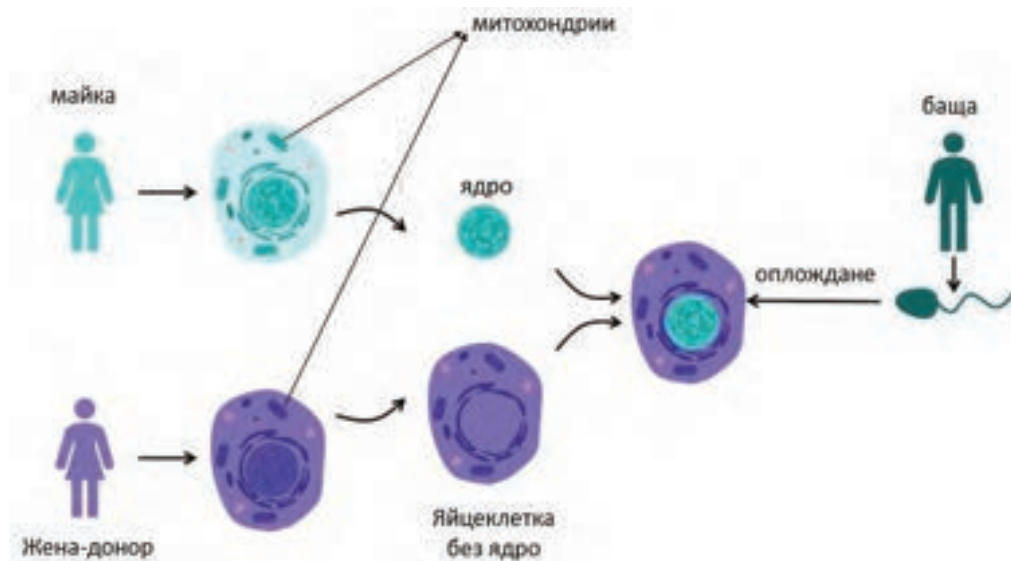


Схема на MST техника (Harvard University)

Родителите обаче са отказали по-нататъшно тестване на роденото дете, освен ако не е абсолютно неизбежно. Това не дава възможност категорично да се каже до каква степен експериментът е успешен и какви могат да са евентуалните последици от него. Така смята Дитрих Егли (Dietrich Egli), учен от Фондацията за стволови клетки в Ню Йорк.



Джон Жанг държи момчицето, което носи ДНК от трима души

Всяка нова технология е повече или по-малко радикална. В този случай поколението ще прилича на своите родители, тъй като носи техните гени, а митохондриалната ДНК не определя външни белези, като цвят на косата, например. По-малко от 1% от генома на бебето ще бъде различен от този на неговите родители, защото повече от 99% от генетичния материал идва от ядрената ДНК и по-малко от 1% – от митохондриалната. От друга страна, ползата от тази техника е огромна, тъй като ще спре предаването на тежки неврологични заболявания като митохондриалните. В международен мащаб, едно на всеки 5000 деца е застрашено от развитие на такава болест. Дори ако се роди дете с две генетични майки, ние нямаме причина да се тревожим за него повече, отколкото за всички останали деца, при положение, че то е родено здраво.

Специалистите по медицинска етика повдигат и още един въпрос: момиченца, родени с тази технология, ще пренасят гените на жената донор на следва-

щото поколение. Ако момичето на свой ред има дъщеря, тя също ще продължи този процес, променяйки генетичната информация на следващите поколения по начин, който не може да бъде предвиден напълно. Така се достига до избора родителите да селектират само мъжки ембриони, които няма да променят кръвната линия на рода. А дали родителите имат право да селектират и предпочитат деца само от единия пол? Не се ли касае за дискриминация?

Пробивите в научните технологии понякога са мълниеносни, а правото трудно ги догонва. Решенията в молекулярната биология са бързи, ако са технологично възможни, но в правото решенията са обект на дълги и трудни дебати. До момента Конгресът на САЩ забранява на Агенцията по Храни и Лекарства (FDA) да оценява и дава становища по клинични проучвания с използване на техника на митохондриален трансфер (mitochondrial replacement therapy, MRT). Смята се, че процедурата струва между 80 000 и 120 000 долара в САЩ, но тя

може да се предлага само извън пределите на страната. Според официален документ на канадското здравно министерство, „MRT следва да се прилага първоначално при мъжки ембриони с цел да се избегне предаването на генетични модификации на бъдещите поколения“ и че, „ако здравното министерство реши да позволи клинично приложение на генетични модификации....то ще се ограничава до много сериозни заболявания с висока пенетрантност (честота на проявяване на гена), при което не са възможни други репродуктивни или терапевтични възможности....“.

През септември 2019 година националният орган на Австралия решава да се допита до обществото в „публичен процес“ по отношение на „социалните и етични въпроси, свързани с даряването на митохондрии“. Германският съвет по етика, през май 2019 година, публикува документ, според който „ефикасността и безопасността на тази техника са прегностава за нейното разрешаване“ и призовава за „международен мораториум върху клиничните изпитвания с манипулирани човешки полови клетки“. Официалната позиция на Израел е също да се спре „генетичното модифициране на човешки клетки в светлината на моралните, правни, социални и научни аспекти“.

След Великобритания, Сингапур има реални шансове да стане втората държава в света, легализирала MRT. През юни 2018 година, правителството прави публичен дебат с участието на представители на религиозните власти, които да излязат със становище и препоръки към Съвета по биоетика (BAC). Членовете на този съвет (13 на брой) препоръчват на правителството да

следва стъпките на Великобритания и да се „учи от нейния опит“. В Сингапур днес MRT технологията е теоретично възможна, а практически – ако е в рамките на научно проучване. Основният проблем, който тревожи обществото и църквата е въпросът за идентичността на децата, които носят част от геномите на три индивида. До декември 2019 година Сингапур все още няма официален закон, но е въпрос на време до каква степен държавата ще легализира клиничното приложение на MRT.

Тези рестрикции в големите държави по света водят до процъфтяване на т.нар. „медицински туризъм“ в страни като Мексико, Украйна, Гърция или Испания. За децата, родени след MRT в тези страни, няма официална статистика. За тях се съди само по постери от научни конференции и конгреси, уебсайтове на инвитро клиники и гр. Според медиите, в Киев един цикъл на MRT за украински двойки струва около 8000 долара, а за двойки от чужбина – около 15 000. През април 2019 година в Гърция се ражда дете след MST. Процедурата е описана като част от клинично проучване с участие на 25 жени с репродуктивни проблеми и поне два предишни неуспешни опита за инвитро оплождаване.

В заключение може да се каже, че някои държави, като Великобритания, са издали точни и специфични регулаторни решения, докато в други съществуващите регулации относно репродуктивните технологии са неясни или напълно липсват. Някои държави се допитват до обществото чрез анкети, публични дебати и организирани групи за дискусии. Засега обаче няма регулаторен орган, който да излезе с единно становище относно тези нови генетични технологии. ■