Etik açıdan Üç Ebeveynli Bebek

An EthicalAssessmenttoMultipleParent Child

Stj. Dr. Vasif MAMMADOV – Stj. Dr. Zafer ARAS

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 5.Sınıf

Özet

Çok ebeveynli çocuk olmak son zamanlarda dini, ahlaki, etik tartışmalara konu olan, hakkında birçok ülkede yasal düzenlemelerin olmadığı ve toplumlarda tartışılan bir konudur. Bu çalışmada, öncelikle güncel literatür gözden geçirilmiş, ardından mitokondriyaldonasyon tekniklerinden (pronükleer transfer, stoplazmik transfer, spindle nükleer transfer) bahsedilerek konunun etik boyutu irdelenmiştir. Mitokondri bağışı tekniklerinin klinik uygulamaları ve etik açıdan değerlendirilmesini kolaylaştırmak adına iki örnek vaka da sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Üç ebeveynli bebek, mitokondriyal hastalıklar, mitokondri bağışı, genetik müdahale

Abstract

Being a childwithmultipleparents as a subject of religious, moral, andethicaldiscussions is a matterwithlack of legal regulationsandunderdiscussions in varioussocieties. Inthisstudy, first, therelatedcontemporaryliterature is overviewed. Followingtheliteraturereview, evaluation of thetopicfromtheethicspoint of view is providedbymentioningmitochondrialdonationtechniques (i.e.,pronuclear transfer, cytoplasmic transfer, spindlenuclear transfer). Twosamplecasesarealsopresented in ordertoenableeasierinterpretation of ethicalevaluationsandclinicalapplications of mitochondrialdonationtechniques.

Keywords: multipleparentchild, mitochondrialdiseases, mitochondrialdonation, geneticintervention

Giriş

Son zamanlarda bir çok dini, ahlaki, etik tartışmaya konu olan, birçok ülkede yasal düzenlemelerin olmadığı, toplumda kafalarda soru işaretleri bırakan bir konu.Amacımız bu konudaki güncel bilgileri okuyucuya sunmaktır.

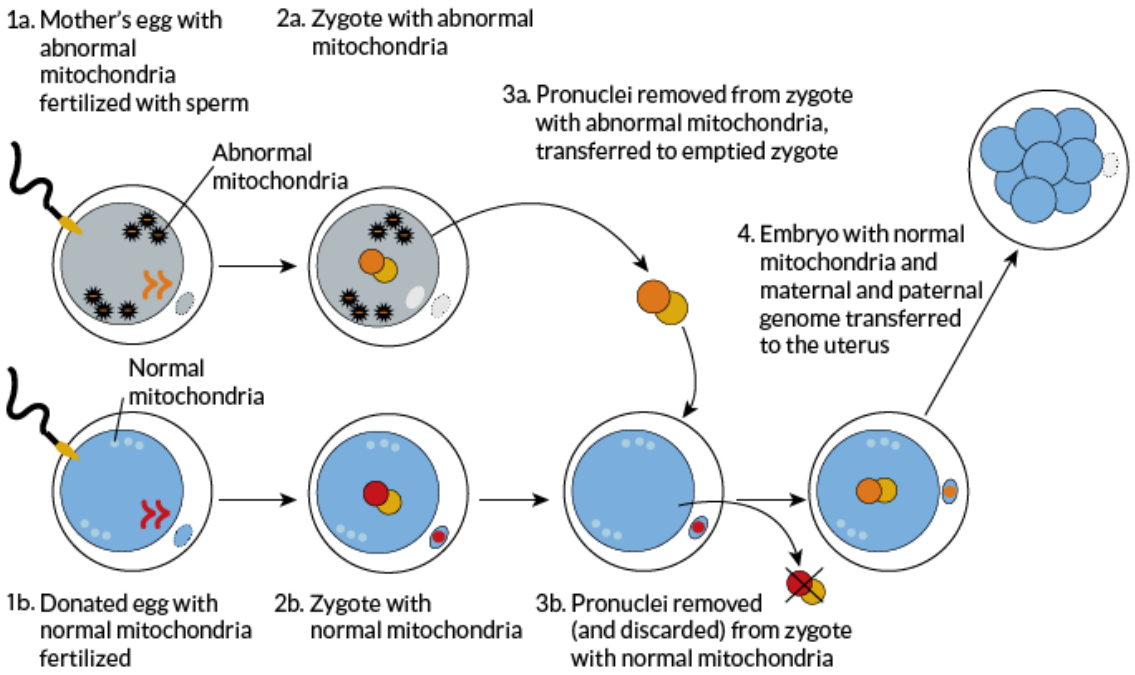
İnsanlarda genetik kalıtım nükleer ve mitokondriyal DNA yoluyla gerçekleşir. Nükleer kalıtım hem anne, hem de baba tarafından gelen genetik materyalle sağlanırken, mitokondriyal kalıtım sadece yumurta hücresi ile kalıtılır. Baba tarafından mitokondriyal genetik materyel aktarımı gerçekleşmez. [1]Sperme ait mitokondriler spermin orta parçasında bulunur ve fertilizasyon sırasında kaybolur. Bu nedenle mitokondriyal hastalıklar anne tarafından kalıtılır.[2]

Bu yazımızda 3 mitokondriyal transfer (mitokondriyaldonasyon) tekniğinin özellikleri ve onlarla ilgili yapılan araştırmalara yer vereceğiz. İnceleyeceğimiz 3 teknik: Pronükleer Transfer, Sitoplazmik Transfer, Spindle NükleerTranfer.

Pronükleer Transfer (PN)

Bu teknik mitokondriyal hastalıkları önlemek amacı ile ilk kez 1983 yılında farelerde denendi.Pronüklei, yumurta hücre spermle fertilize olduktan sonra yumurta hücrenin ve spermin nükleusları tek bir çekirdek oluşturacak şekilde füzyona uğramadan önceki çekirdeklerdir. Bu teknikte anne ve donörden alınan ovum hücreleri eş zamanlı olarak spermle fertilize edildikten sonra hem annenin hem de donörün pronükleusu çıkartılıp annenin pronüklesudonörünpronükleusu çıkarılmış yumurta hücresine aktarılır. Bu teknikte donörün pronükleusu atılır.[3]

ŞEKİL 1



(yazar izniyle)

figure used with permission from Bredenoord&Braude, British MedicalJournal 2010

Source: Third scientificreview of thesafetyandefficacy of methodstoavoidmitochondrialdiseasethroughassistedconception, Human FertilisationandEmbryologyAuthority, June 2014

Bu teknikte temel sorun pronükleus çıkarılırken belirli miktarda anne sitoplazmasının da alınması ve donör yumurta hücresine aktarılmasıdır. Anne sitoplazmasındaki defektif mitokondrilerin donör yumurta hücresinde kabul edilemez sayıda çoğalması sorun teşkil etmektedir. [3]

Daha önce yapılan 1 araştırmada defektif mitokondri transferi oranının %1'in altında kalması gerektiği, yoksa mutant mitokondrilerin replikasyona uğrayıp enerji üretimini bozabileceği

gösterilmiştir. [4]Defektif mitokondri tranferi oranını %2'nin altınaindirdiklerini açıklayan bir araştırma 2016 Haziranda Nature'da yayımlandı.[5]

Birleşik Krallık'ta İVF klinikerindebu tekniğe izin verilmesine rağmen, hiç bir IVF kliniğinin bu tekniği kullandığı bildirilmemiştir.

Sitoplazmik Transfer

Sitoplazmik transfer yöntemi ilk kez 1980'lerde çekirdek dışındaki hücresel yapıların embriyonik gelişimde rolünü araştırmak amacıyla fare çalışmalarıyla geliştirildi.Bu teknikte donörün proteinler, mRNA, mitokondrive diğer organalleri içeren sitoplazması alıcının yumurta hücresine enjekte edilerek mitokondriyal genetik materyal karışımı elde edilir ve alıcının yumurta hücresi in vitro ortamda fertilize edilir. [6]Donörün oositinden alınan bir miktar sitoplazma muhtemel yetersizliği olan alıcının oositinin fonksiyonlarını değiştirebilir. [7] Bu teknik 1990'ların sonlarında gebe kalmayı isteyip, problem yaşayan yaşlı kadınların yumurta hücrelerinin kalitesini arttırmak için kullanılmaya başlandı. Bu yöntemle doğan yaklaşık 30 bebekten 2'si Turner Sendromlu 1'i Otizm spektrumlu olduğu bildirildi. FDA yöntemi güvenliğinin ispatlandığını gösteren klinik araştırmaya kadar yasakladı.[6]

SpindleNükleer Transfer (SNT)

Bu yöntemde alıcının metafaz 2 evresindeki oositinden spindle-kromozom kompleksi muhtemel bir miktar sitoplazma ile birlikte çıkartılır. Donörün daha önce çekirdeği çıkartılmış olan yumurta hücresine yerleştirilir ve in vitro ortamda sperm ile fertilize edilir.Oluşan zigot alıcının uterusunaimplante edilmeden önce blastokist aşamasına geldiği zaman mitokondriyal DNA mutasyonu açısından premimplantasyon genetik tanısı yapılır. [8]

Vaka Sunumları,

1) 19 Ekim 2016 tarihinde Amerika Üreme Sağlığı Derneği'nin Salt Lake City, Utah' da yaptığı toplantısında doktor John Zhang ve ekibi Meksika'da Ürdünlü bir çifte Spindle Transfer tekniğini kullanarak başarılı bir IVF gebelik gerçekleştirdiklerini, Nisan'da doğan

bebeğin 6 aylık ve sağlıklı olduğunu duyurdu.[9] Annede nadir rastlanılan, mitokondriyal DNA ile kalıtılanLeigh Sendromunun olduğu ve önceki gebeliklerinin 4 abortus ve 2 ölü fetüs sonuçlandı. Dini inançlarından dolayı, pronükleus kaybı olan pronükleer transfer tekniğini kabul etmeyen aileye spindle nükleer transfer tekniği uygulandı. Bu bebek mitokondriyaldonasyon yöntemi ile doğan ilk sağlıklı bebek olarak tarihe geçti. [10] Bu işlemin Amerikalı doktorlar tarafından Meksika'da yapılması bir çok insanın kafasında soru işaretleriyarattı.İşlemi gerçekleştiren doktorlar Meksika'da bununla ilgili yasal düzenlemelerin olmadığını ama işlemin yasalara da aykırı olmadığını belirttiler.[9]

2)18 Ocak 2017'de Dr. Zukin 5 Ocak'ta Kiev'de Nadiya Klinikte pronükleertranfer yöntemi ile IVF işlemi gerçekleştirdiği bir kadının genetik olarak sağlıklı bir bebek doğurduğunu duyurdu. 10 yıldır infertil olan çiftin 4 başarısız konvansiyonel Ivf öyküsü bulunmaktadırYapılan işlemle ilgili Ukrayna'da yasal düzenleme yoktur, işlem Ukrayna Üreme Sağlığı Birliği Etik kurulunca onaylanmıştır. DrZukin'nin aynı zamanda Ukrayna Üreme Sağlığı Birliği Başkan vekili olması konunun etik boyutu ile ilgili tartışmalara yol açmaktadır.[11]

15 Aralık 2016 itibariyle Birleşik Krallık "3 Ebeveynli Bebekler (MitokondriyalDonasyon)" yasasını onaylayan ilk ülke oldu. Bu yasa sadece mitokondriyal hastalığı olan kadınları kapsamaktadır.

Konuyla ilgili karşılaştığımız etik sorunlar;

Bir çocuğun kaç tane anne babası olmalı?

Bir sağlıklı bebek doğurmak için başka bir zigotu kullanmaya hakkımız var mı?

Genetiği değiştirilmiş insan mı üretiyoruz?

Bebeğimizi kendimiz mi programlayacağız? Doğacak bebeğin özelliklerine ebeveynlerin karar verme hakkı var mı?

Bu gelişme siyasi propogandaya ait olup öjenitartışmları yeniden gündeme gelebilir mi?

Bunlara karşın destekleyen görüşleri ise;

Mitokondriyal hastalıklar toplumda çok nadir görüldüğü için (Genetik olarak aktarılan hastalıkların %1'inden daha azını oluşturuyor) bundan faydalanacak kadın sayısı çok az. Toplumda sosoyolojik olarak büyük değişiklik oluşturmayacak.

Bu teknikler sadece erkek embriyolara uygunlandığı takdirde sadece o bireyi etkileyecek yapılan müdahalenin bireyin ilerleyen nesillerinde hiçbir etkisi olmayacaktır.

Elimizde mitokondriyalkalıtılan hastalıkları oluşmasını engelleyen bir yöntem varken bunu niçin kullanmayalım? Mitokondriyal hastalığı olan kadınların çocuk sahibi olmasını niçin engelleyelim?

Başarısız denemeler olmadan bilim gelişebilir mi?

Değer yargılarımız günden güne değişiyor. Bir zamanlar düşünülemez fikirler bir süre sonra kabul edilebilir olabiliyor.

Yakın zamanda yukarda belirttiğimiz sorularla sık sık karşılaşacağız. Bilimsel gelişmeler ve ona bağlı toplumsal değişimler kaçınılmazdır. Bunlara hazırlıklı ve açık olmamız gerekiyor. Ama bu bilimsel çalışmaların belli bir çerçevede olması, kontrolsüz olarak yapılmaması,suiistimal edilmemesi için yasal düzenlemelere tabi olması gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC (November 1980). "Maternalinheritance of humanmitochondrial DNA". Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77 (11): 6715–9. doi:10.1073/pnas.77.11.6715. PMC 350359 . PMID 6256757.

2. Ember, Melvin; Ember, Carol R.,eds. (2004). Encyclopedia of MedicalAnthropology: HealthandIllness in theWorld'sCultures. 1. Cultures. New York: KluwerAcademic/PlenumPublishers. ISBN 0-306-47754-8

3. Lyndsey Craven,1 Helen A Tuppen,1 Gareth D Greggains,2,3 Stephen J Harbottle,2 Julie L Murphy,1 Lynsey M Cree,1Alison P Murdoch,2,4 Patrick F Chinnery,1 Robert W Taylor,1 Robert N Lightowlers,1 Mary Herbert,2,3,4andDouglass M Turnbull1,4,5Pronuclear transfer in humanembryostopreventtransmission of mitochondrial DNA diseaseNature. 2010 May 6; 465(7294): 82–85.

4. M. Yamada et al. Geneticdrift can compromisemitochondrialreplacementbynuclear transfer in humanoocytes. Cell Stem Cell. Publishedonline May 19, 2016. doi: 10.1016/j.stem.2016.04.001.

5. L.A. Hyslop et al. Towardsclinicalapplication of pronuclear transfer topreventmitochondrial DNA disease. Nature. PublishedonlineJune 8, 2016. doi: 10.1038/nature18303.

6. Cree, L; Loi, P (January 2015). "Mitochondrialreplacement: frombasicresearchtoassistedreproductivetechnologyportfoliotool-technicalitiesandpossiblerisks.". Molecularhumanreproduction. 21 (1): 3–10. doi:10.1093/molehr/gau082. PMID 25425606.

7. Barritt J1, Willadsen S, Brenner C, Cohen J. Cytoplasmic transfer in assistedreproduction.HumReprod Update. 2001 Jul-Aug;7(4):428-35.

8. Committee on theEthicalandSocialPolicyConsiderations of NovelTechniquesforPrevention of MaternalTransmission of Mitochondrial DNA Diseases; Board on HealthSciencesPolicy; Institute of Medicine (2016). Claiborne, Anne; English, Rebecca; Kahn, Jeffrey, eds. MitochondrialReplacementTechniques: Ethical, Social, andPolicyConsiderations. NationalAcademiesPress. ISBN 978-0-309-38870-2

9. Sara Reardon. ‘Three-parentbaby’ claimraiseshopes — andethicalconcerns. Nature doi:10.1038/nature.2016.20698

10. J. Zhang, H. Liu, S. Luo, A. Chavez-Badiola, Z. Liu, m. yang, S. Munne, M. Konstantinidis, D. Wells, T. Huang First livebirthusinghumanoocytesreconstitutedbyspindlenuclear transfer formitochondrial DNA mutationcausingLeighsyndromeDOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.004

11. Peter Dockrill. World-first in Ukraine as 'three-parent' babybornto an infertilecouple http://www.sciencealert.com/world-first-in-ukraine-as-three-parent-baby-born-to-an-infertile-couple