



ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ

Γ Ν Ω Μ Η

ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ «ΕΠΙΛΟΓΗΣ» ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ



ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ

Νεοφύτου Βάμβα 6, Τ.Κ. 10674, Αθήνα, τηλ. 210- 88.47.700, φαξ 210- 88.47.701

E-mail: secretariat@bioethics.gr, url: www.bioethics.gr



I. Εισαγωγή

Η Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής, σε επανειλημμένες συνεδριάσεις, εξέτασε το ζήτημα της «επιλογής» απογόνων, στο πλαίσιο της αναπαραγωγικής διαδικασίας. Το ζήτημα αυτό αποκτά αυξανόμενη σημασία, τα τελευταία χρόνια.

Η σύγχρονη Γενετική και οι νέες τεχνικές μοριακής και κυτταρικής βιολογίας δίνουν στον άνθρωπο τη δυνατότητα να εντοπίσει και, πιθανόν, να παρέμβει ή να επιλέξει γονίδια που συνδέονται με συγκεκριμένα, κληρονομούμενα χαρακτηριστικά και καθορίζουν τον φαινότυπο. Έτσι, υπάρχουν γονίδια που καθορίζουν ή σχετίζονται με τα διάφορα χαρακτηριστικά ενός προσώπου, καθώς και γονίδια τα οποία, όταν φέρουν βλάβες, προκαλούν γενετικές ασθένειες.

Οι εξελίξεις αυτές γεννούν την επιθυμία στους νέους γονείς να επιλέξουν τα χαρακτηριστικά των απογόνων τους, δημιουργώντας παιδιά «κατά παραγγελία». Η επιθυμία αυτή είναι έντονη και αποδεικνύεται, ήδη, από την πώληση γαμετών (ακόμη και μέσω διαδικτύου), προερχόμενων από πρόσωπα με συγκεκριμένα «πρότυπα» χαρακτηριστικά (αθλητές, μοντέλα κ.λπ.).

Η επιλογή χαρακτηριστικών των απογόνων μπορεί να πραγματοποιηθεί:

- Στο στάδιο των γαμετών, πριν τη γονιμοποίηση, κατά το οποίο επιλέγονται τα ωάρια και τα σπερματοζώαρια, με βάση συγκεκριμένα γενετικά χαρακτηριστικά (επιλογή γαμετών).
- Μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζώαριο, όπου πλέον επιλέγονται τα έμβρυα που φέρουν τα επιθυμητά χαρακτηριστικά (επιλογή εμβρύων με προεμφυτευτική διάγνωση).
- Με τις μεθόδους «αντικατάστασης των μιτοχονδρίων», οι οποίες στοχεύουν στη γέννηση υγιών παιδιών χωρίς μιτοχονδριακά νοσήματα, με τη χρήση γαμετών από τρεις δότες κατά την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (γνωστή και ως εξωσωματική γονιμοποίηση «τριών γονέων»).

Με τη Γνώμη αυτή, η Επιτροπή επιθυμεί να επικαιροποιήσει την παλαιότερη Γνώμη της (*«Για την προγεννητική και προεμφυτευτική διάγνωση και τη μεταχείριση του*

εμβρύου», 2006). Σε εκείνην είχαν προταθεί συγκεκριμένα κριτήρια αποδοχής ειδικά της επιλογής εμβρύων. Η επικαιροποίηση είναι απαραίτητη, αφ' ενός διότι πρέπει να αντιμετωπισθεί και το ζήτημα της επιλογής γαμετών (πριν από τη γονιμοποίηση του ωαρίου), που ανέκυψε έκτοτε, αφ' ετέρου διότι ορισμένα νέα δεδομένα έχουν προκύψει και ως προς την επιλογή εμβρύων.

α. Επιλογή γαμετών

Πρόσφατα, δημιουργήθηκε μεγάλη συζήτηση και έντονος προβληματισμός για την επιλογή γαμετών με στόχο τον καθορισμό συγκεκριμένων χαρακτηριστικών στους απογόνους. Αφορμή αποτέλεσε ένα δίπλωμα ευρεσιτεχνίας¹ που χορηγήθηκε από την αμερικάνικη Υπηρεσία Ευρεσιτεχνιών και Εμπορικών Σημάτων (US Patent and Trademark Office) στην εταιρεία 23andMe, τον Σεπτέμβριο του 2013.

Πρόκειται για ένα λογισμικό που προβλέπει τα χαρακτηριστικά των απογόνων, σύμφωνα με τους γαμέτες που επιλέγονται για γονιμοποίηση, επιτρέποντας στους γονείς-λήπτες των γαμετών να επιλέξουν το φαινότυπο του εμβρύου. Η πρόβλεψη του λογισμικού βασίζεται σε μία σύγκριση γενετικών δεδομένων του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου². Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας δόθηκε σε ένα λογισμικό το οποίο *προβλέπει* τα χαρακτηριστικά των απογόνων, βάσει *υπολογισμένων πιθανοτήτων* που διαφέρουν ανάλογα με την κάθε περίπτωση.

β. Επιλογή εμβρύων

Όπως επισημάνθηκε στην προηγούμενη Γνώμη της Επιτροπής, γενετικές εξετάσεις οι οποίες καθορίζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του εμβρύου, είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν στα πρώτα στάδια ανάπτυξής του. Στην περίπτωση της εξωσωματικής γονιμοποίησης, τα έμβρυα μπορούν να ελεγχθούν για συγκεκριμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά και, βάσει των αποτελεσμάτων αυτών, να επιλεγούν ή

¹ US Patent no. 8543339, «Gamete donor selection based on genetic calculations».

² 23andMe, Family Traits: Inheritance Calculator (<http://blog.23andme.com/news/a-23andme-patent/>).

όχι για εμφύτευση στη μήτρα (προεμφυτευτική διάγνωση). Κατά την προεμφυτευτική διάγνωση λαμβάνονται ένα ή δύο κύτταρα του εμβρύου κατά τις πρώτες ημέρες της εξωσωματικής ανάπτυξής του και εξετάζεται το γενετικό υλικό του³.

Θεωρητικά, στο έμβρυο μπορούν να διενεργηθούν γενετικές εξετάσεις που:

1. εντοπίζουν παθογόνες αλλαγές στο γενετικό υλικό και οδηγούν σε ασθένεια, όπως π.χ. χρωμοσωμικές ανωμαλίες και σοβαρές μονογονιδιακές ασθένειες ή
2. εντοπίζουν χαρακτηριστικά που δεν σχετίζονται με την υγεία, όπως π.χ. το φύλο και το χρώμα ματιών (βάσει πιθανοτήτων).

γ. Αντικατάσταση των μιτοχονδρίων σε ωάρια

Τα μιτοχόνδρια αποτελούν κυτταρικά οργανίδια που παράγουν ενέργεια για το κύτταρο και περιέχουν γενετικό υλικό, το «μιτοχονδριακό DNA», το οποίο κληρονομείται αποκλειστικά από το ωάριο της μητέρας. Γενετικές ανωμαλίες στο μιτοχονδριακό DNA είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε μιτοχονδριακά νοσήματα, τα οποία είναι μεν σπάνια αλλά πολύ σοβαρά -έως και θανατηφόρα- για τα παιδιά που τα κληρονομούν. Επειδή τα μιτοχόνδρια αποτελούν πηγή ενέργειας για το κύτταρο, επηρεάζονται κυρίως οι ιστοί και τα όργανα που απαιτούν πολλή ενέργεια, όπως π.χ. ο εγκέφαλος, οι μύες και η καρδιά. Η κλινική εικόνα των ασθενών μπορεί να διαφέρει σημαντικά, ενώ έχουν χαρακτηριστεί περισσότερα από 100 μιτοχονδριακά νοσήματα⁴.

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, υπάρχει η δυνατότητα αποφυγής των μιτοχονδριακών νοσημάτων με τη βοήθεια της μεθόδου «αντικατάστασης των μιτοχονδρίων». Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει τη χρήση γαμετών από τρεις δότες. Ένα ωάριο από τη μητέρα, το οποίο όμως περιέχει ελαττωματικό μιτοχονδριακό

³ βλ. Έκθεση «Για τις προγεννητικές και προεμφυτευτικές εξετάσεις και το ζήτημα της επιλογής εμβρύου», Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής 2007.

⁴ Liang C, Ahmad K, Sue CM. The broadening spectrum of mitochondrial disease: shifts in the diagnostic paradigm. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(4):1360-7.

DNA με μεταλλάξεις που θα κληρονομήσει το παιδί και πιθανόν να οδηγήσουν σε μιτοχονδριακό νόσημα, ένα ωάριο από μια τρίτη δότρια με υγιή μιτοχόνδρια, και το σπερματοζωάριο από τον πατέρα.

Υπάρχουν δύο μέθοδοι αντικατάστασης μιτοχονδρίων:⁵

i) *Μεταφορά της μητρικής ατράκτου ή μεταφορά των μητρικών χρωμοσωμάτων (Maternal Spindle Transfer, MST)*. Κατά τη μέθοδο αυτή μεταφέρεται η άτρακτος 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 σπερματοζωάριο του πατέρα.

ii) *Προπυρηνική μεταφορά (Pronuclear Transfer, PNT)*. Κατά τη μέθοδο αυτή το ωάριο της μητέρας (με το ελαττωματικό μιτοχονδριακό DNA) γονιμοποιείται με το σπερματοζωάριο του πατέρα και αφαιρείται ο προπυρήνας του ζυγωτού μητέρας/πατέρα. Ταυτόχρονα, γονιμοποιείται και το ωάριο της δότριας με το σπερματοζωάριο του πατέρα και από αυτό το ζυγωτό δότριας/πατέρα αφαιρείται ο προπυρήνας και αντικαθίσταται με τον προπυρήνα από το ζυγωτό μητέρας/πατέρα.

Αρχικές μελέτες αντικατάστασης μιτοχονδρίων που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια έδειξαν ότι η μέθοδος της προπυρηνικής μεταφοράς είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για την αποφυγή μιτοχονδριακών νοσημάτων⁶. Ωστόσο, πρόσθετες έρευνες σε ποντίκια είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα για τις επιπτώσεις της μιτοχονδριακής αντικατάστασης. Η μεν πρώτη έδειξε ότι είναι δυνατόν να υπάρχουν επιγενετικές αλλαγές μεταξύ του προπυρήνα που μεταφέρεται και του κυτταροπλάσματος του ωαρίου επηρεάζοντας την ανάπτυξη των απογόνων⁷, ενώ η δεύτερη έδειξε ότι δεν υπάρχουν επιγενετικές αλλαγές⁸. Μετέπειτα έρευνα σε

⁵ Bredenoord AL, Braude P. Ethics of mitochondrial gene replacement: from bench to bedside. *BMJ*. 2010;341:c6021.

⁶ Sato A, Kono T, Nakada K, Ishikawa K, Inoue S, Yonekawa H, Hayashi J. Gene therapy for progeny of mito-mice carrying pathogenic mtDNA by nuclear transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(46):16765-70.

⁷ Reik W, Römer I, Barton SC, Surani MA, Howlett SK, Klose J. Adult phenotype in the mouse can be affected by epigenetic events in the early embryo. *Development*. 1993;119(3):933-42.

⁸ Cheng Y, Wang K, Kellam LD, Lee YS, Liang CG, Han Z, Mtango NR, Latham KE. Effects of ooplasm manipulation on DNA methylation and growth of progeny in mice. *Biol Reprod*. 2009;80(3):464-72.

πιθήκους έδειξε ότι και η μέθοδος μεταφοράς των μητρικών χρωμοσωμάτων είναι αποτελεσματική στην αντικατάσταση των μιτοχονδρίων⁹, και μάλιστα με τη δημιουργία απογόνων οι οποίοι ήταν υγιείς μέχρι την ηλικία των δύο ετών¹⁰.

Η ίδια μέθοδος, δηλαδή η μεταφορά των μητρικών χρωμοσωμάτων, φάνηκε να έχει σχετικά καλά αποτελέσματα όταν δοκιμάστηκε σε ανθρώπινα ωάρια¹¹. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν 98 ανθρώπινα ωάρια (εκ των οποίων τα 35 ως μάρτυρες). Από αυτά τα ωάρια, το 53% παρουσίασε μη φυσιολογική γονιμοποίηση (ανωμαλίες στον αριθμό προπυρήνων) και τα υπόλοιπα είχαν φυσιολογική γονιμοποίηση και αναπτύχθηκαν σε βλαστοκύστες. Τέλος, σύμφωνα με μελέτη του 2013, η αντικατάσταση των μιτοχονδρίων σε ανθρώπινα ωάρια είχε παρόμοια, θετικά αποτελέσματα, με φυσιολογική ανάπτυξη σε βλαστοκύστες¹².

II. Τα νέα δεδομένα ως προς την επιλογή εμβρύων

Μια σχετικά πρόσφατη εξέλιξη αποτελεί η διενέργεια γενετικών εξετάσεων σε έμβρυα για πολυπαραγοντικές νόσους και κυρίως για καρκίνους, οι οποίοι έχουν ισχυρό γενετικό υπόβαθρο. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν:

1. Ο καρκίνος του μαστού/ωοθηκών, για τον οποίο ελέγχονται κυρίως τα γονίδια BRCA1 και BRCA2.

⁹ Tachibana M, Sparman M, Sritanaudomchai H, Ma H, Clepper L, Woodward J, Li Y, Ramsey C, Kolotushkina O, Mitalipov S. Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. *Nature*. 2009;461(7262):367-72.

¹⁰ Craven L, Tuppen HA, Greggains GD, Harbottle SJ, Murphy JL, Cree LM, Murdoch AP, Chinnery PF, Taylor RW, Lightowlers RN, Herbert M, Turnbull DM. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2010;465(7294):82-5.

¹¹ Tachibana M, Amato P, Sparman M, Woodward J, Sanchis DM, Ma H, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Kang E, Lee HS, Ramsey C, Masterson K, Battaglia D, Lee D, Wu D, Jensen J, Patton P, Gokhale S, Stouffer R, Mitalipov S. Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature*. 2013;493(7434):627-31.

¹² Paull D, Emmanuele V, Weiss KA, Treff N, Stewart L, Hua H, Zimmer M, Kahler DJ, Goland RS, Noggle SA, Prosser R, Hirano M, Sauer MV, Egli D. Nuclear genome transfer in human oocytes eliminates mitochondrial DNA variants. *Nature*. 2013;493(7434):632-7.

2. Ο κληρονομικός μη-πολυποδιασιακός καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC ή σύνδρομο Lynch), για τον οποίο ελέγχονται κυρίως τα γονίδια MLH1 και MSH2.
3. Το σύνδρομο Li-Fraumeni, για το οποίο ελέγχεται το γονίδιο p53.

Πολλές μεταλλάξεις στα παραπάνω γονίδια παρουσιάζουν υψηλή διεισδυτικότητα, δηλαδή τα άτομα που φέρουν τις μεταλλάξεις αυτές έχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο - έως και 80%- να αναπτύξουν καρκίνο.

III. Τα ηθικά ζητήματα και η σχετική νομοθεσία

Ως προς την επιλογή γαμετών, το κύριο ηθικό ζήτημα σχετίζεται με την ευχέρεια κάποιου να «σχεδιάζει» τους απογόνους του, επιλέγοντας τα χαρακτηριστικά τους, έστω και βάσει πιθανοτήτων. Το αν δηλαδή, κάτι τέτοιο, μπορεί να αποτελεί μια ειδικότερη έκφανση του δικαιώματος δημιουργίας οικογένειας, ανάλογη π.χ. με την ευχέρεια που έχουν οι γονείς να επιλέγουν την εκπαίδευση των παιδιών τους, αφού, όπως συμβαίνει στην τελευταία αυτή περίπτωση, θεωρείται θεμιτό οι γονείς να επηρεάζουν την διαμόρφωση της προσωπικότητας των παιδιών, σύμφωνα με τις προσωπικές τους προτιμήσεις. Το ίδιο ζήτημα αντιμετωπίζουμε και στην περίπτωση της επιλογής εξωτερικών χαρακτηριστικών εμβρύων, ύστερα από προεμφυτευτική διάγνωση, ιδίως της επιλογής φύλου, της μόνης -προς το παρόν- στην οποία υπάρχει βεβαιότητα για το τελικό αποτέλεσμα.

Ένα διαφορετικό ζήτημα, ειδικά ως προς την επιλογή εμβρύων, αφορά την «αρνητική ευγονική», την καθιέρωση δηλαδή κριτηρίων επιλογής, με βάση την γενετική προδιάθεση του εμβρύου για την εκδήλωση ασθενειών μετά τη γέννηση. Εν προκειμένω ερωτάται, ιδίως, αν είναι θεμιτός ο αποκλεισμός εμβρύων από την εξακολούθηση της αναπαραγωγικής διαδικασίας, όταν εντοπίζεται γενετική προδιάθεση είτε για σοβαρές πολυπαραγοντικές νόσους (καρκίνο, καρδιοπάθειες κ.λπ.) είτε για μονογονιδιακές νόσους που εκδηλώνονται συνήθως σε προχωρημένη ηλικία (π.χ. χορεία του Huntington).

Τρίτο ζήτημα, τέλος, αποτελεί η πληροφόρηση όσων ενδιαφέρονται να αποκτήσουν παιδιά με συγκεκριμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Το γεγονός ότι η πρόβλεψη των χαρακτηριστικών αυτών βασίζεται σε πιθανότητες που διαφοροποιούνται κατά περίπτωση, χωρίς να υπάρχει βεβαιότητα για το αποτέλεσμα, δημιουργεί κινδύνους παραπλάνησης. Η δυσκολία ακριβούς πληροφόρησης, όσον αφορά την πραγματική αξία των γενετικών δεδομένων, αποτελεί άλλωστε γενικότερο ζήτημα σε σχετικές εμπορικές εφαρμογές.

Τα παραπάνω ηθικά ζητήματα αντιμετωπίζονται σήμερα από ορισμένες ειδικές διατάξεις της νομοθεσίας, που απαγορεύουν ρητά την επιλογή φύλου του εμβρύου (εκτός αν υπάρχει κίνδυνος φυλοσύνδετης ασθένειας)¹³ και επιτρέπουν τις γενετικές εξετάσεις για λόγους υγείας¹⁴. Η επιλογή γαμετών, αντίθετα, δεν έχει απασχολήσει τον νομοθέτη. Εν προκειμένω, εφαρμόζεται τουλάχιστον η γενική νομοθεσία περί προστασίας του καταναλωτή, όσον αφορά την ακριβή πληροφόρηση των ενδιαφερομένων και την αποφυγή παραπλανητικής διαφήμισης¹⁵.

Πέραν της επιλογής φύλου, άλλες περιπτώσεις επιλογής με κριτήρια «θετικής ευγονικής» δεν ρυθμίζονται ειδικά στο ισχύον δίκαιο, όπως συμβαίνει άλλωστε και στις λοιπές έννομες τάξεις της Ε.Ε. Η αντιμετώπιση τέτοιων περιπτώσεων, επομένως, θα πρέπει να βασισθεί σε ερμηνεία των συναφών συνταγματικών διατάξεων (σεβασμός της ανθρώπινης αξίας, ελευθερία ανάπτυξης προσωπικότητας, δικαίωμα δημιουργίας οικογένειας, αρχή της ισότητας).

IV. Προτάσεις

1. Η Επιτροπή θεωρεί ότι η επιλογή γαμετών, με την προσδοκία της απόκτησης παιδιών που θα έχουν επιθυμητά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά δεν είναι ηθικά «ουδέτερη». Θα μπορούσε να γίνει αποδεκτή, μόνο στην περίπτωση που εγείρονται

¹³ Βλ. άρθ. 14 Σύμβασης του Οβιέδο, άρθ. 1455 ΑΚ.

¹⁴ Βλ. άρθ. 12 Σύμβασης του Οβιέδο.

¹⁵ Βλ. άρθ. 9δ-στ ν. 2251/1994, όπως ισχύει.

θέματα υγείας, μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου, στο μελλοντικό παιδί. Αντίθετα, η επιλογή επιθυμητών χαρακτηριστικών, αποτελεί –όπως και στην περίπτωση της επιλογής εμβρύων- «θετική ευγονική», έστω και αν τα προσδοκώμενα χαρακτηριστικά δεν είναι βέβαια, αλλά απλώς πιθανολογούνται. Στην περίπτωση αυτή, μπορεί να θεωρηθεί ότι το παιδί αποτελεί προϊόν «σχεδιασμού», γεγονός που ίσως επηρεάσει τη διαμόρφωση της δικής του προσωπικότητας με αρνητικό τρόπο. Κατά την Επιτροπή, ο κίνδυνος αυτός δεν μπορεί να γίνει αποδεκτός, στο πλαίσιο της ελευθερίας των μελλοντικών γονέων να δημιουργούν οικογένεια.

2. Η Επιτροπή κρίνει, περαιτέρω, ότι το ζήτημα της ακριβούς πληροφόρησης των ενδιαφερομένων είναι κρίσιμο, και επαναλαμβάνει τις επανειλημμένες συστάσεις της για την ενεργοποίηση των ελέγχων που προβλέπει η νομοθεσία στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ιδίως όσον αφορά τις τράπεζες γαμετών (ν. 3305/2005).

3. Η επιλογή εμβρύων για λόγους υγείας έχει γίνει δεκτή από την Επιτροπή στην προηγούμενη Γνώμη της, εφ' όσον

α) ελέγχονται μόνο σοβαρές μονογονιδιακές ασθένειες, με βεβαιότητα ή με ισχυρή πιθανότητα εκδήλωσης, λόγω οικογενειακού ιστορικού και

β) αποφασίζεται με ευθύνη των μελλοντικών γονέων, ύστερα από κατάλληλη πληροφόρηση από τον υπεύθυνο ιατρό.

Η Επιτροπή δεν έκρινε σκόπιμο τον έλεγχο προδιάθεσης για ασθένειες που εκδηλώνονται συνήθως σε προχωρημένη ηλικία.

Τα κριτήρια αυτά εξακολουθούν να ισχύουν. Ειδικά, πάντως, για ορισμένες πολυπαραγοντικές ασθένειες, η εκδήλωση των οποίων επηρεάζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από τον γονότυπο, η εξέταση είναι σκόπιμη και η επιλογή δικαιολογείται. Όπως προαναφέρθηκε, πρόκειται για τον καρκίνο του μαστού/ωοθηκών, για τον οποίο ελέγχονται κυρίως τα γονίδια BRCA1 και BRCA2, τον κληρονομικό μη-πολυποδιασιακό καρκίνο του παχέος εντέρου (HNPCC ή σύνδρομο Lynch), για τον

οποίο ελέγχονται κυρίως τα γονίδια MLH1 και MSH2 και το σύνδρομο Li-Fraumeni, για το οποίο ελέγχεται το γονίδιο p53.

4. Η Επιτροπή κρίνει, επί πλέον, ότι η κατάρτιση ενός καταλόγου ασθενειών, που δικαιολογούν την προεμφυτευτική εξέταση και, στη συνέχεια, την επιλογή εμβρύων, είναι αναγκαία και χρειάζεται να προχωρήσει άμεσα, δεδομένης μάλιστα της διαρκούς προόδου στον τομέα της γενετικής. Ας σημειωθεί, ότι σχετική πρωτοβουλία είχε ήδη σχεδιάσει η Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, χωρίς όμως να καταλήξει σε κάποιο αποτέλεσμα, λόγω επελεύσεως αναστολής της λειτουργίας της.

Ο κατάλογος των γενετικών ασθενειών για τις οποίες δικαιολογείται η προεμφυτευτική διάγνωση μπορεί να καταρτιστεί, σύμφωνα με το πρότυπο της Αρχής για την Ανθρώπινη Αναπαραγωγή και Εμβρυολογία του Ηνωμένου Βασιλείου (Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA). Η Επιτροπή κρίνει σκόπιμο να επισυνάψει αυτόν τον κατάλογο (βλ. Παράρτημα), θεωρώντας ότι θα ήταν δυνατόν να χρησιμεύσει ως πηγή πληροφόρησης και έμπνευσης για την Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, η οποία ήδη επαναλειτουργεί και έχει εκ του νόμου την αποκλειστική αρμοδιότητα χορήγησης αδειών για προεμφυτευτική διάγνωση (άρθ. 10 του ν. 3305/2005).

Προτείνεται, συναφώς, η επικαιροποίηση των ασθενειών του καταλόγου κάθε τρία έτη, προκειμένου να ενσωματώνονται σε αυτόν τυχόν νέα δεδομένα για νέες γενετικές ασθένειες, μετά από αίτηση των Κέντρων ή των Κλινικών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής.

Η Επιτροπή τονίζει, τέλος, ότι τα Κέντρα και οι Κλινικές Εξωσωματικής Γονιμοποίησης μπορούν να διενεργούν προεμφυτευτικό έλεγχο σε έμβρυα για τις γενετικές ασθένειες που περιλαμβάνονται στον παραπάνω κατάλογο, μόνο στην περίπτωση που ο έλεγχος δικαιολογείται από ανάλογο οικογενειακό ιστορικό και εφ' όσον αυτό κρίνεται απαραίτητο από τον υπεύθυνο ιατρό.

5. Ως προς το ζήτημα της επιλογής εμβρύων, είτε για τη θεραπεία ασθένειας τρίτου προσώπου ("savior sibling") είτε για λόγους «θετικής ευγονικής», η Επιτροπή

θεωρεί τη μεν πρώτη θεμιτή, τη δε δεύτερη αθέμιτη, επαναλαμβάνοντας το σκεπτικό που είχε αναπτύξει στην προαναφερθείσα Γνώμη της.

6. Ως προς την αντικατάσταση μιτοχονδρίων κατά την εξωσωματική γονιμοποίηση για την αποφυγή μιτοχονδριακών νοσημάτων, η Επιτροπή, λαμβάνοντας υπόψη τα έως τώρα δεδομένα από χώρες όπως η Μεγάλη Βρετανία¹⁶ και οι Η.Π.Α.¹⁷, κρίνει ότι απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες που θα υποδείξουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των μεθόδων αυτών. Εφ' όσον οι εν λόγω μελέτες ολοκληρωθούν με επιτυχία, θα πρέπει να αντιμετωπισθούν δύο σοβαρά ζητήματα ηθικής και νομικής υφής: α) αν είναι ηθικά αποδεκτή η τροποποίηση ανθρώπινων γαμετών, με σκοπό την αποφυγή της εκδήλωσης ασθενειών και β) αν η τρίτη δότρια του ωαρίου πρέπει να έχει δικαιώματα στο έμβρυο και, αργότερα, λόγο όσον αφορά τη γονική μέριμνα του νεογνού.

Αθήνα, 7 Ιουλίου 2014

¹⁶ Human Fertilisation & Embryology Authority (HFEA)

http://www.hfea.gov.uk/docs/Third_Mitochondrial_replacement_scientific_review.pdf

¹⁷ Ye K, Lu J, Ma F, Keinan A, Gu Z. Extensive pathogenicity of mitochondrial heteroplasmy in healthy human individuals. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jul 7.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΝΩΜΗΣ

ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ «ΕΠΙΛΟΓΗΣ» ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

	Εγκεκριμένη ασθένεια για προεμφυτευτική διάγνωση από τον ΗFEA	OMIM number
1	(PIGN gene) Multiple Congenital Anomalies Hypotonia – Seizures Syndrome 1	614080
2	5 Alpha Reductase Deficiency (5ARD) insofar as that condition affects males, with simultaneous sex determination	264600
3	Acute Intermittent Porphyria	176000
4	Acute Recurrent Autosomal Recessive Rhabdomyolysis (ARARRM)	268200
5	Adrenoleukodystrophy (Adrenomyeloneuropathy)	300100
6	Agammaglobulinaemia	300755
7	Aicardi Goutieres Syndrome 1 (AGS1)	225750
8	Alagille Syndrome	118450
9	Alpers Syndrome	203700
10	Alpha-1-antitrypsin deficiency	+107400 (where two Z alleles are inherited)
11	Alpha-mannosidosis	248500
12	Alpha thalassaemia/mental retardation syndrome*	301040
13	Alpha Thalassemia	141800
14	Alports Syndrome	301050
15	Alports Syndrome (Autosomal Dominant)	104200
16	Alzheimers Disease - early onset	104300
17	Amyotrophic Lateral Sclerosis 1 (ALS1)	105400
18	Anderson Fabry Disease	301500
19	Androgen Insensitivity Syndrome	300068
20	Angelman Syndrome (UBE3A gene only)	105830
21	Aplastic anaemia - severe*	
22	Argininosuccinic Aciduria	207900
23	Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/ Dysplasia (ARVC/D), Autosomal Dominant	
24	Ataxia Telangiectasia	208900
25	Autosomal Dominant Acute Necrotizing Encephalopathy	608033
26	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)	173900
27	Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa	604485
28	Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa	180100
29	Autosomal Recessive Dopa Responsive Dystonia	233910
30	Autosomal Recessive Severe Combined Immunodeficiency with Bilateral Sensorineural Deafness	267500
31	Bardet-Biedl syndrome (BBS)	209900
32	Barth Syndrome	302060
33	Battens Disease (infantile)	204200
34	Beta Hydroxyisobutyryl CoA Hydrolase Deficiency (Methacrylic Aciduria)	250620
35	Beta Thalassaemia*	141900
36	Bethlem Myopathy	158810
37	Bilateral Frontoparietal Polymicrogyria	606854
38	Birt-Hogg-Dube' Syndrome	135150
39	Branchio-Oto-Renal Syndrome (BOR)	113650
40	BRCA 1 (increased susceptibility to breast cancer)	113705

41	Breast Ovarian Cancer Familial Susceptibility (BRCA2)	612555 / 600185
42	Bruton Agammaglobulinemia Tyrosine Kinase (BTK)	300300
43	Calpainopathy	253600
44	Canavan Disease	271900
45	Cardiac Valvular Dysplasia	314400
46	Carney Complex	160980 and 605224
47	Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency (CACT)	212138
48	Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT1)	604772
49	Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia 2 (CPVT2)	611938
50	Central Core Disease of Muscle	117000
51	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Sub cortical infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)	125310
52	Cerebral Cavernous Malformations (CCM)	116860
53	Charcot Marie Tooth Disease	302800
54	Charcot Marie Tooth Disease Type 2	609260
55	Charcot Marie Tooth Disease, demyelinating, type 1A (CMT1A)	118220
56	Chondrodysplasia Punctata	302950
57	Choroideraemia	303100
58	Chromosomal rearrangements (various)	
59	Chronic Granulomatous Disease	306400
60	Citrullinaemia type 1	215700
61	Classical Ehlers Danlos Syndrome	130000 / 130010
62	Coffin-Lowry Syndrome	303600
63	Cohen Syndrome	216550
64	Congenital Adrenal Hyperplasia (21 hydroxylase deficiency)	201910
65	Congenital Disorder of Glycosylation type 1a	212065
66	Congenital Fibrosis of the Extraocular Muscles	135700
67	Congenital Myasthenic Syndrome (COLQ gene 603033) (Type Ic)	603034
68	Congenital Secretory Chloride Diarrhoea	214700
69	Congenital Stationary Night Blindness	310500
70	Conradi-Hunermann-Happle Syndrome	302960
71	Cowden syndrome (CS)/PTEN hamartoma tumour syndrome (PHTS)	601728
72	Craniofrontal Dysplasia	304110
73	Crouzon Syndrome	123500
74	Cystic Fibrosis	219700
75	Cystinosis	219800
76	Czech dysplasia, metatarsal type also known as Progressive pseudorheumatoid dysplasia with hypoplastic toes	609162
77	Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy (DRPLA)	125370
78	Desbuquois Dysplasia (DBQD)	251450
79	Diamond Blackfan Anaemia*	105650
80	Diarrhoea 5 with tufting enteropathy congenital	613217
81	Distal Hereditary Motor Neuropathy type IIB	608634
82	Dominant Dystrophic Epidermolysis Bullosa	131750
83	Donohue Syndrome	246200
84	Downs syndrome	190685
85	Dravet Syndrome	607208
86	Dyskeratosis congenita (Male embryos only)	305000
87	Dystonia 1 Torsion Autosomal Dominant (DYT1)	128100
88	Early-onset Alzheimer disease Type 3 & 4	607822 / 606889

89	Ectodermal dysplasia (Hypohidrotic)	305100
90	Ectrodactyly, Ectodermal Dysplasia, Clefting Syndrome (EEC)	129900
91	Ehlers-Danlos Type IV	130050
92	Elastin (ELN)-related Supravalvular Aortic Stenosis	185500
93	Ellis-Van Crevald Syndrome	225500
94	Epilepsy, female restricted, with mental retardation (EFMR)	300088
95	Facioscapulohumeral Dystrophy	158900
96	Factor XIII deficiency	613225
97	Familial Adenomatous polyposis coli (FAP)	175100
98	Familial Dysautonomia	223900
99	Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (FHL)	603553
100	Familial Hypertrophic Cardiomyopathy 4 (CMH4)	115197
101	Familial Paranganglioma Syndrome (PGL1)	168000
102	Fanconis Anaemia A*	607139
103	Fanconis Anaemia C*	227645
104	Fragile X Syndrome	309550
105	Fraser Syndrome	219000
106	FRAXE	309548
107	Fried Syndrome	300630
108	Frontotemporal Dementia	600274
109	Galactosialidosis (early infantile and adult/ juvenile types)	256540
110	Gangliosidosis (GM1)	230500
111	Gaucher's Disease (Type II)	230900
112	Gaucher Disease Type III	231000
113	Glutaric Acidemia (aciduria)	231670
114	Glycogen Storage Disease Type 1A	232200
115	Gonadal mosaicism	
116	Gorlin Syndrome	109400
117	Greig's Cephalopolysyndactyly	175700
118	Haemophilia A	306700
119	Haemophilia B	306900
120	Harlequin Ichthyosis	242500
121	Hereditary diffuse gastric cancer	137215
122	Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia or Rendu-Osler-Weber Syndrome	187300
123	Hereditary motor and sensory neuropathies	302800
124	Hereditary Multiple Exostoses Type II	133701
125	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: Lynch Syndrome (for all subtypes)	
126	Holt Oram Syndrome	142900
127	Homocystinuria	236200
128	Homozygous familial hypercholesterolaemia	143890
129	Hunters Syndrome	309900
130	Huntingtons Disease (Huntingtons Chorea)	143100
131	Hydrocephalus	307000
132	Hydroxyisobutyryl CoA Hydrolase Deficiency	250620
133	Hyper-IgE Recurrent Infection Syndrome, Autosomal Dominant	147060
134	Hyper IgM Syndrome - Hypogammaglobulinaemia*	300386
135	Hypochondroplasia	146000
136	Hypophosphatasia (Infantile/ Perinatal lethal)	241500
137	Hypophosphatemic Rickets: X-linked dominant (Xlh)	307800
138	Hypospadias (severe)	
139	Ichthyosis	308100

140	Idiopathic Arterial Calcification of Infancy	208000
141	Incontinentia Pigmenti	308300
142	Infantile Neuroaxonal Dystrophy 1	256600
143	Inflammatory Bowel Disease, Early-onset (IBD28)	613148 / 612567
144	IPEX Syndrome (Immunodeficiency, Polyendocrinopathy and Enteropathy, X-Linked)	304790
145	Juvenile Retinoschisis	312700
146	Kearns Sayre Syndrome (KSS)/ Pearsons Marrow-Pancreas Syndrome (PMPS)	530000 / 557000
147	Krabbe Disease	245200
148	L-2-Hydroxyglutaric aciduria	236792
149	Leber's hereditary optic neuropathy / Lebers Optic atrophy	535000
150	Leber Congenital Amaurosis	204000 / 204100
151	Leigh's (subacute necrotising encephalopathy of childhood)	516000; 516002; 516005; 516006
152	Leigh Syndrome (Infantile Subacute Necrotising Encephalopathy)	185620
153	Lenz syndrome	309800
154	Lesch Nyan Syndrome	300322
155	Lethal Multiple Pterygium Syndrome (LMPS)	253290
156	Leukocyte Adhesion Deficiency (Type I)*	116920
157	Li-Fraumeni Syndrome	151623
158	Long Chain 3-hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHAD)	609016
159	Long QT Syndrome Types 1, 2, 3, 5 & 6	613688
160	Lowe Oculocerebrorenal Syndrome	309000
161	Lymphoproliferative Syndrome	308240
162	Lynch syndrome / HNPCC (MLH1 gene)	609310
163	Lynch syndrome / HNPCC (MSH2 gene)	120435
164	Macular Dystrophy (childhood onset - variant of Retinitis pigmentosa)	312600
165	Macular Dystrophy Retinal 2	608051
166	Malignant Infantile Osteopetrosis	259700
167	Maple Syrup Urine Disorder (MSUD)	248600
168	Marfan Syndrome	154700
169	Meckel-Gruber Syndrome Type 3	607361
170	Medium-chain acyl-Co A dehydrogenase	231680
171	Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	201450
172	MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)	590050
173	Menkes Syndrome	309400
174	Metachromatic Leukodystrophy	250100
175	Methylmalonic Aciduria and Homocystinuria	277400
176	Micro Syndrome (WARBM)	600118
177	Mitochondrial DNA Depletion Syndrome 2 (myopathic type)	609560
178	Mucopolipidosis type II	252500
179	Mucopolysaccharidosis III (MPS-III) Type B	252920
180	Mucopolysaccharidosis III (MPS-III) Type C	252940
181	Mucopolysaccharidosis III (MPS-III) Type D	252930
182	Mucopolysaccharidosis Type I (MPS I)	607014, 607015, 607016
183	Mucopolysaccharidosis type VI	253200
184	Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) (also known as glutaric aciduria type II)	231680
185	Multiple Endocrine Neoplasia (Type I)	131100
186	Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A (MEN type 2A)	171400

187	Multiple Endocrine Neoplasia type 2B (MEN 2B)	162300
188	Multiple Epiphyseal Dysplasia Type 5 (MED5)	607078
189	Multiple Exostoses	133700
190	Multiple Lentigines Syndrome (LEOPARD Syndrome)	151100
191	Multiple Pterygium Syndrome Lethal Form(LMPS)	253290
192	Muscle-Eye-Brain Disease	253280
193	Muscular Dystrophy-dystroglycanopathy Type A5	613153
194	Muscular Dystrophy (Beckers)	300376
195	Muscular Dystrophy (Duchenne)	310200
196	Muscular dystrophy (Oculopharangeal)	
197	Muscular dystrophy, Limb-Girdle (LGMD) Type 1B	159001
198	Myoclonic epilepsy and ragged red fibres (MERFF)	
199	Myotonic Dystrophy	160900
200	Myotublar myopathy	310400 / 300219
201	Nephrogenic Diabetes Insipidus (NDI)	304800
202	Neurofibromatosis type I	162200
203	Neurofibromatosis type II	101000
204	Neurogenic muscle weakness, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP)	516060
205	Niemann Pick Disease Type A	257200
206	Niemann Pick Disease Type C	257220
207	Non-Ketotic Hyperglycinaemia (NKH)/ Glycine Encephalopathy (GCE)	605899
208	Noonan Syndrome	163950
209	Norrie Disease	310600
210	Oculocutaneous Albinism Type 1A	203100
211	Oculocutaneous Albinism Type 1B	606952
212	Omenn Syndrome	603554
213	Optic Atrophy 1	165500
214	Ornithine carbamoyl transferase Deficiency (OTC)	300461
215	Ornithine transcarbamylase deficiency (OTD)	311250
216	Osteogenesis Imperfecta (Type II)	120160
217	Osteogenesis Imperfecta (Type III)	259420
218	Osteogenesis Imperfecta type 1A	166240
219	Osteogenesis Imperfecta type IV , type V , type VI	166220 / 610967 / 610968
220	Osteogenesis Imperfecta Type1 (OI1)	166200
221	Osteopetrosis with Renal Tubular Acidosis (OPTB3)	259730
222	Osteopetrosis, Autosomal Recessive 5 and Osteopetrosis, Infantile Malignant 3	259720
223	Osteopathia Striata with Cranial Sclerosis (OSCS)	300373
224	Otopalatodigital syndrome (Type 2)	304120
225	Pachyonychia Congenita Type 1	167200
226	Paragangliomas 4 (plg 4)	115310
227	Partial Lipodystrophy, Familial (Type 2)	151660
228	Pelizaeus Merzbacher Disease	312080 / 311601
229	Peroxisome Biogenesis Disorders PBD (Zellweger Syndrome Spectrum ZSS)	
230	Phenylketonuria (PKU)	261600
231	Plakophilin 1 (PKP1) associated ectodermal dysplasia syndrome	601975
232	Polycystic kidney disease	263200
233	Pompe Disease (early onset)	232300
234	Pontocerebellar Hypoplasia type 1a, type 2a, type 2b, type 2c, type 2d , type 3, type 4, type 6	607596 / 277470 / 612389 / 612390 / 613811 / 608027 / 225753 / 611523

235	Pontocerebellar Hypoplasia type 1B (PCH1B)	614678
236	Popliteal Pterigum Syndrome	119500
237	Prader Willi Syndrome	176270
238	Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Type 1 (PFIC1)	211600
239	Propionic Acidemia	606054
240	Pseudoachondroplasia	177170
241	Pseudohypoparathyroidism PHP1a	103581
242	Pyrodoxine-dependent seizures	266100
243	Pyruvate Dehydrogenase E1-beta Deficiency	179060
244	Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa* (Halleau-Siemens & Herlitz junctional)	various
245	Recurrent Digynic Triploidy	
246	Recurrent hydatiform mole	231090
247	Renal Coloboma Syndrome	120330
248	Retinitis Pigmentosa	300455
249	Retinoblastoma	180200
250	Retinoschisis (Juvenile)	312700
251	Rett Syndrome RTT and Neonatal Encephalopathy	312750 / 300673
252	Rhesus disease/ Haemolytic Disease of the Newborn (HDN)	
253	Rothmund-Thomson Syndrome (RTS)	268400
254	Sandhoff Disease	268800
255	Sanfilippo or Mucopolysaccharidosis Type III A	252900
256	Sanjad Sakati Syndrome	241410
257	Seathre-Chotzen	101400
258	Senior Loken Syndrome 6	610189
259	Sensorineural deafness - autosomal recessive non-syndromic	220290
260	Severe Combined Immune Deficiency (x-linked)	300400
261	Severe Combined Immunodeficiency – autosomal recessive	600802
262	Severe Combined Immunodeficiency (SCID)	601457
263	Severe Combined Immunodeficiency (SCID) (Adenosine Deaminase (ADA) deficient)	102700
264	Sickle Cell Anaemia*	603903
265	Simpson Golabi Behmel Syndrome Type 1	312870 (to detect affected males)
266	Smith Lemli Opitz Syndrome	270400
267	Spastic paraplegia	
268	Spinal and Bulbar Muscular Atrophy X-linked (Kennedy disease) (in affected males embryos)	313200
269	Spinal Muscular Atrophy (SMA1)	253300
270	Spinal Muscular Atrophy and Respiratory Distress (SMARD1)	604320
271	Spinocerebellar Ataxia Type 1 (SCA1)	164400
272	Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2)	183090
273	Spinocerebellar Ataxia Type 3 (SCA 3) (Machado Joseph Disease)	109150
274	Spinocerebellar Ataxia Type 6	183086
275	Spondyloepiphyseal Dysplasia Congenita	183900
276	Stickler Syndrome type 1, 2, 3 and autosomal recessive	108300 / 609508, 604841, 184840, 120210
277	Stuve-Wiedemann Syndrome	601559
278	Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency (SSADHD)	271980
279	Surfactant Metabolism Dysfunction, Pulmonary 1 (SMDP1)	265120
280	Tay Sachs Disease (infantile onset)	272800
281	Torsion Dystonia	128100
282	Townes-Brocks Syndrome	107480

283	Treacher Collins Syndrome	154500
284	Treacher Collins Syndrome Type 2 (TCS2)	613717
285	Tuberous Sclerosis (TSC2)	191100
286	Turner's syndrome (Mosaic)	
287	Tyrosinaemia Type 1	276700
288	Ullrich Muscular Dystrophy	254090
289	Von Hippel Lindau (VHL) Syndrome	193300
290	Walker Warburg Syndrome (Muscular dystrophy dystroglycanopathy)	236670
291	Wiscott-Aldrich Syndrome*	301000
292	Wolcott-Rallison Syndrome	226980
293	Wolman's Disease (Acid Lipase Deficiency)	278000
294	X-Linked Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy (EDMD) (Male embryos only)	310100
295	X-Linked Lymphoproliferative Disease Type 2 (XLP2) (Male Embryos Only)	300365
296	X-Linked Thrombocytopenia (XLT)	313900
297	X Linked Retinitis Pigmentosa (RP3)	300029
Ασθένειες των οποίων η έγκριση από τον ΗΦΕΑ είναι σε εξέλιξη (έως τον Ιούλιο 2014)		OMIM number
298	Aarskog syndrome	305400
299	Mitochondrial trifunctional protein deficiency	609015
300	Sotos Syndrome	117550
301	Renal cysts and diabetes syndrome: RCAD	137920
302	Muenke Syndrome	602849
303	Waardenburg Syndrome (Type I, IIa, IIb, IIc, IIId, IIe, III, IVa, IVb, IVc)	193500, 193510, 600193, 606662, 608890, 611584, 148820, 277580, 613265, 613266
304	X linked Periventricular Heterotopia	300049
305	CHARGE Syndrome	214800
306	Spinocerebellar ataxia 7 (SCA 7)	164500
307	FRAXE	309548
308	Homocystinuria	236200
309	Optic Atrophy 1	165500