

ΑΡΧΙΜ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Π. ΚΑΛΗΜΕΡΗΣ

Δρ. Βιοτεχνολογίας

Μεταδιδakt. Βιοηθικής-Μεταδιδakt. Φαρμακογονιδιωµατικής

ΜΟΡΙΑΚΗ ΝΕΥΡΟΗΘΙΚΗ:

ΗΘΙΚΗ-ΑΝΘΡΩΠΟΛΟΓΙΑ-ΘΕΟΛΟΓΙΑ

ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ CRISPR

ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2024

V. REV. DIMITRIOS P. KALIMERIS,

PH. D Biotechnology
P. Doc Bioethics
P. Doc Pharmacogenomics

**MOLECULAR NEUROETHICS:
ETHICS -ANTHROPOLOGY-THEOLOGY
AND CLINICAL IMPLEMENTATION
OF CRISPR IN NEUROLOGICAL DISEASES**

ATHENS 2024

Περιεχόμενα

Προλεγόμενα	11
-------------------	----

ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΡΟΣ

I. Οι απαρχές της γενετικής τεχνολογίας CRISPR	13
II. Μοριακή νευροηθική CRISPR	23
III. Αρχές ιατρικής ανθρωπολογίας της γενετικής τεχνολογίας CRISPR	61
IV. Η ηθική θεολογία της γενετικής τεχνολογίας CRISPR: Οι χριστιανικές αρχές του νευροιατρικού επαγγελματισμού	89
V. Θεραπευτικές εξελίξεις της γενετικής τεχνολογίας CRISPR σε παθήσεις του νευρικού συστήματος.....	115

**ΙΕΡΑ ΤΡΙΑΚΟΝΤΑΕΤΗΡΙΔΑ
1994-2024**

Προλεγόμενα

Το Βιοτεχνολογικό Επίτευγμα, και συγκεκριμένα η Γονιδιακή Θεραπεία CRISPR (**clustered regularly interspaced short palindromic repeats**), αποκτούν την οριστική τους μορφή, όταν το γονιδίωμα προσαρμόζεται στους χειρισμούς της θεραπευτικής του αποκωδικοποίησης. Τίθεται, λοιπόν, εύλογα το ερώτημα: καταστρέφεται, χάνεται και διασκορπίζεται κάτι από την γενετική μας ιδιοσυστασία όταν η CRISPR ασκεί το κλινικό της έργο; Εάν η απάντηση είναι καταφατική, για ποια απώλεια πρέπει να συζητήσουμε; Εδώ ακριβώς έγκειται ο σκληρός πυρήνας του νευροηθικού στοχασμού. Αυτό που χάνεται είναι ο φυσικός συμβολισμός των γονιδίων ο οποίος δεν αντιστοιχεί πλέον σε λειτουργίες και δράσεις, αλλά σε παρεκκλίσεις και διαταραχές. Όταν τα γονίδια υπόκεινται σε θεραπευτικές παρεμβάσεις, από την ίδια εκείνη στιγμή έχουν χάσει την εξελικτική τους ταυτότητα και έχουν μετατραπεί σε κλινικά σημαινόμενα με απρόβλεπτες παραμέτρους χειρισμού. Η CRISPR, λοιπόν είναι η κλινική συνείδηση της γενετικής νόσου ή η γενετική νόσος αποτελεί το άλλοθι της CRISPR; Δίπλα στο γονιδίωμα κατά τον θεραπευτικό του σωφρονισμό, προβάλλει ως πρωταρχική εξωτερική παράμετρος το πεπερασμένο της ανθρώπινης ύπαρξης, το στοιχείο του επείγοντος χρόνου. Αυτή η πιεστική προστακτική συνιστά και τη νομιμοποίηση της CRISPR. Είναι όμως αρκετή ή αντίθετα συνιστά λόγο άρσης των θεραπευτικών της επιλογών; Η απάντηση είναι δύσκολη. Ό,τι είναι να γίνει πρέπει να γίνει τώρα και να τα-

κτοποιήσουμε θεραπευτικά τη ζωή του γενετικά ασθενή δεν υπάρχουν περιθώρια ατελεύτητων συζητήσεων και αναζητήσεων. Πρέπει όμως να συνειδητοποιήσουμε ότι κατά την εφαρμογή της CRISPR, συμβαίνει κάτι απαράδεκτο συνδυαμορφώνοντα θεραπευτικές επιλογές και γονιδιακές αλλαγές. Αυτό που επινοήθηκε βιοτεχνολογικά συμπορεύεται με αυτό που εξελίχθηκε γενετικά. Πρόκειται για μια ασύμμετρη συμπίεση που θα οδηγήσει σ' ένα κατακλυσμό θεραπευτικών λύσεων και βελτιωτικών παρεμβάσεων. Αυτές το μόνο που θα επιτύχουν είναι η ιατρική εκφορά του γενετικού προγράμματος να γίνει η ασυγκράτητη συνηγορία της βιοτεχνολογικής επινόησης, η οποία θα αυτοθαυμάζεται για τα επιτεύγματα της και θα θεωρεί τον αυτοπεριορισμό και την αυτοκριτική κορυφαίες στιγμές βιοτεχνολογικής οπισθοδρόμησης.

I. ΟΙ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ CRISPR

Η γονιδιακή επεξεργασία CRISPR είναι μια τεχνολογία που τροποποιεί με ακρίβεια την αλληλουχία του γονιδιώματος για να προκαλέσει εισαγωγές, διαγραφές ή υποκαταστάσεις βάσεων στο γονιδίωμα(1,2). Πολλές ασθένειες συνοδεύονται από αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση *in vivo*, ιδιαίτερα ορισμένες γενετικές ασθένειες που προκαλούνται από μεταλλάξεις σε ένα μόνο γονίδιο, και η τεχνολογία επεξεργασίας γονιδίων αναμένεται να ελέγχει την εμφάνιση ασθενειών στο γενετικό επίπεδο(3) Μέχρι σήμερα, η τεχνολογία επεξεργασίας γονιδίων έχει υποστεί τρεις κύριες γενιές ανάπτυξης: η πρώτη γενιά τεχνολογίας γονιδιακής επεξεργασίας ήταν οι νουκλεάσες των δακτύλων ψευδαργύρου (ZFNs). η δεύτερη γενιά ήταν νουκλεάσες που μοιάζουν με ενεργοποιητές μεταγραφής (TALENs) και η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνολογία γενετικής επεξεργασίας τρίτης γενιάς είναι ομαδοποιημένες τακτικά διακεκομμένες σύντομες παλινδρομικές επαναλήψεις (CRISPR)/ Συνδεδεμένη με CRISPR πρωτεΐνη 9 (Cas)(4). Σε αντίθεση με τα ZFN και TALEN, τα οποία χρησιμοποιούν πρωτεΐνες για τη στόχευση κλώνων DNA, η τεχνολογία CRISPR κατευθύνει τις πρωτεΐνες Cas σε μια καθορισμένη θέση στο γονιδίωμα βελτιώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της γονιδιακής επεξεργασίας και επεκτείνοντας τη δυνατότητα εφαρμογής της τεχνολογίας επεξεργασίας γονιδίων(5) Το CRISPR/ Cas9 είναι ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό εργα-

λείο γονιδιακής επεξεργασίας που χρησιμοποιείται ευρέως στην επιστημονική κοινότητα (6). Το σύστημα CRISPR/Cas9 εξελίχθηκε φυσικά σε βακτήρια και αρχαία ως αμυντικός μηχανισμός έναντι της μόλυνσης από φάγους και της μεταφοράς πλασμιδίου(7,8). Αποκτούν τα βακτήρια ή αρχαία ένα τμήμα της αλληλουχίας DNA τους για να εισαχθεί στην περιοχή διαχωριστή CRISPR όταν διεισδύσει για πρώτη φορά από έναν εξωγενή φάγο ή πλασμίδιο. Εάν επαναμολυνθεί με ομόλογο DNA, το βακτήριο θα ξεκινήσει τη μεταγραφή της περιοχής CRISPR. Μετά από μια σειρά διαδικασιών επεξεργασίας και ωρίμανσης για τη δημιουργία ενός μοναδικού οδηγού RNA (sgRNA), το sgRNA καθοδηγεί το Cas9 στη διάτμηση του κλώνου DNA που διαταράσσει την ομόλογη περιοχή διαχωρισμού. Η διαδικασία αναγνώρισης του sgRNA απαιτεί τη συμμετοχή μοτίβων που γειτνιάζουν με πρωτοδιάστημα (PAMs), μια σύντομη αλληλουχία εμπλουτισμένη με γουανίνη (9). Το προτιμώμενο PAM από τον *Streptococcus pyogenes* Cas9 (SpCas9) είναι το NGG, το οποίο είναι κοινό στο γονιδίωμα των περισσότερων οργανισμών(10-14). Με την αλλαγή της αλληλουχίας νουκλεοτιδίων ενός μικρού τμήματος οδηγού RNA, το CRISPR/Cas9 επιτρέπει την ακριβή στόχευση σχεδόν οποιουδήποτε επιθυμητού γονιδιωματικού τύπου για το σκοπό της διόρθωσης μεταλλάξεων που προκαλούν νόσο ή των γονιδίων αποσιώπησης που σχετίζονται με την έναρξη της νόσου. Ωστόσο, ορισμένες περιοχές στο γονιδίωμα ενδέχεται να μην είναι προσβάσιμες στο CRISPR/Cas9. Οι πολλά υποσχόμενες εφαρμογές αυτής της τεχνολογίας περιλαμβάνουν τη θεραπεία καρκίνων, καρδιαγγει-

ακών παθήσεων, δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και νευρο-εφυλιστικών νόσων(16-19). Το Cas9 άγριου τύπου κόβει μόνο δίκλωνο DNA για να σχηματίσει θραύσματα διπλής αλυσίδας (DSBs), τα οποία επιδιορθώνονται μέσω μηχανισμών επιδιόρθωσης DNA, συγκεκριμένα, κατευθυνόμενη από ομολογία επισκευή (HDR) και μη ομόλογη σύνδεση άκρου (NHEJ)(20-22). Η βασική αλληλουχία του αρχικού γονιδίου είναι κατεστραμμένη, με αποτέλεσμα την αδρανοποίηση, αλλά η αδρανοποίηση ενός μόνο επιβλαβούς γονιδίου δεν μπορεί να αντιμετωπίσει τις πολύπλοκες διαδικασίες όλων των γεγονότων της νόσου (23). Ως εκ τούτου, οι ερευνητές αναζήτησαν πιθανούς τρόπους τροποποίησης του Cas9 διευκρινίζοντας τη φυσικοχημική δομή του Cas9, ο μηχανισμός δράσης με τον οποίο το Cas9 διασπά διπλές αλυσίδες και άλλες ιδιότητες. Προσέδωσαν στο Cas9 νέες λειτουργίες μεταλλάσσοντας τη δομική περιοχή του Cas9. Επιπλέον, οι λειτουργίες αναγνώρισης και διάσπασης RNA μπορούν να εκτελεστούν από το Cas13a που απομονώθηκε από τη *Leptotrichia shahii* (24-28). Αυτές οι παραλλαγές και τα παράγωγα Cas9 εμπλουτίζουν την επεξεργασία γονιδίων και μπορούν να προσαρμοστούν σε πρόσθετους τύπους ασθενειών. Αν και αρκετά πειράματα έχουν τεκμηριώσει τη χρήση τεχνολογίας γονιδιακής επεξεργασίας για την τροποποίηση κυττάρων *in vitro* για επιστροφή στο σώμα για τη θεραπεία ορισμένων ασθενειών, αυτή η προσέγγιση δεν είναι εφαρμόσιμη στους περισσότερους τύπους ασθενειών. Η επίτευξη σταθερής, αποτελεσματικής και ασφαλούς παράδοσης *in vivo* είναι μια πρόκληση που πρέπει να ξεπεραστεί πριν η τεχνολογία CRISPR γίνει μια κοινή μέθοδος थे-

ραπείας. Τα συστήματα CRISPR, όπως το πλασμιδικό DNA (pDNA), το mRNA και οι ριβονουκλεοπρωτεΐνες (RNPs) υπόκεινται σε αποικοδόμηση και ανοσολογική κάθαρση *in vivo* μετά την άμεση χορήγηση και επομένως απαιτούν τη βοήθεια φορέων χορήγησης(29). Οι φορείς αδενοσυνδεόμενου ιού (AAV) δεν είναι κατάλληλοι για εφαρμογή στις περισσότερες ασθένειες λόγω των μειονεκτημάτων της περιορισμένης ικανότητας φόρτωσης, της έλλειψης ειδικής ικανότητας στόχευσης και της αδυναμίας ενσωμάτωσης στο γονιδίωμα του ξενιστή(30). Οι μη ιικοί φορείς είναι ένα καυτό θέμα έρευνας τα τελευταία χρόνια, όπου τανανοσωματίδια λιπιδίων έχουν χρησιμοποιείται στην κλινική για την μεταφορά γονιδίων CRISPR(31). Πολυμερικά νανοσωματίδια, νευρομιμητικά νανοϋλικά και εξωσώματα έχουν επίσης δείξει δυνατότητες για την κυτταρική μεταφορά συστημάτων CRISPR σε πειράματα σε ζώα(32). Απαιτείται περαιτέρω έρευνα και ανάπτυξη για την εφαρμογή μη ιικών φορέων σε ένα ευρύ φάσμα κλινικών εφαρμογών. Κάθε ασθένεια έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά και ο στόχος μας δεν είναι να αναπτύξουμε ένα καθολικό όχημα διανομής (vector) αλλά να αναπτύξουμε πολλαπλά οχήματα που να εφαρμόζονται σε διαφορετικούς τύπους ασθενειών. Ως εκτούτου, η μελέτη της παθογένεσης των ασθενειών και των παθολογικών χαρακτηριστικών των ασθενειών κυττάρων και ιστών και η κατασκευή νανοσωματιδίων που ανταποκρίνονται στο περιβάλλον και αναγνωρίζουν τους συνδέτες με βάση αυτά τα χαρακτηριστικά θα εμπλουτίσει περαιτέρω τη γονιδιακή στόχευση σε ασθενείς ιστούς (33). Επιπλέον, τα εξωσώματα και οι κυτταρικές μεμβράνες από

ανοσοκύτταρα μπορούν να αποφύγουν αποτελεσματικά την ανοσολογική κάθαρση και οι άφθονες μεμβρανικές πρωτεΐνες στην επιφάνεια επιτρέπουν τη χορήγηση φαρμάκων γονιδιακής στόχευσης στα άρρωστα κύτταρα.

Ανακάλυψη και ανάπτυξη τεχνολογίας CRISPR

Η τεχνολογία επεξεργασίας γονιδίων που σχετίζεται με το CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) είναι σήμερα ένα από τα κορυφαία βιοτεχνολογικά εργαλεία. Από το 2013, έχει καταγραφεί εκρηκτική ανάπτυξη στη μελέτη της τεχνολογίας CRISPR, με δεκάδες χιλιάδες άρθρα σχετικά με το CRISPR να δημοσιεύονται. Τον Οκτώβριο του 2020, το Νόμπελ Χημείας απονεμήθηκε στη Γαλλίδα μικροβιολόγο Emmanuelle Charpentier και στην Αμερικανίδα βιολόγο Jennifer Doudna για την «ανάπτυξη μιας νέας προσέγγισης στην επεξεργασία του γονιδιώματος». Η μέθοδος είχε μελετηθεί από επιστήμονες για σχεδόν τρεις δεκαετίες προτού λάβει ευρεία προσοχή. Μια ειδική ακολουθία επαναλαμβανόμενων διαστημάτων. Όπως πολλές μεγάλες ανακαλύψεις, έτσι και η ανακάλυψη της τεχνολογίας CRISPR γεννήθηκε ένα απροσδόκητο γεγονός. Μια ασυνήθιστη αλληλουχία που εντοπίστηκε στη δομική περιοχή 3' άκρου του γονιδίου *iap* αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Nakata et al. το 1987 ενώ μελετούσε το γονίδιο *iap* του *E. coli*. Η αλληλουχία αποτελούνταν από πέντε εξαιρετικά ομόλογες αλληλουχίες που περιείχαν 29 νουκλεοτίδια που χωρίζονταν από 32 νουκλεοτίδια (34). Τον Δεκέμβριο του 2013, οι Wu et al. δημοσίευσαν μια μελέτη που χρησιμοποιεί το CRISPR/Cas9 για τη θεραπεία του καταρ-

ράκτη σε ένα μοντέλο ποντικού με καταρράκτη που προκαλείται από διαγραφές βάσης. (35,36). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το CRISPR/Cas9 μπορεί να τροποποιήσει το γονιδίωμα για τη θεραπεία γενετικών ασθενειών. Σε μια άλλη μελέτη που διεξήχθη την ίδια περίοδο, οι Schwank et al. σε βλαστοκύτταρα του εντέρου από δύο ασθενείς με μεταλλάξεις του υποδοχέα διαμεμβρανικού αγωγού κυστικής ίνωσης (CFTR) διόρθωσαν τη μετάλλαξη που προκαλεί τη νόσο χρησιμοποιώντας την τεχνολογία CRISPR/Cas9(37,38). Επιπλέον, πρότειναν ένα πρωτόκολλο για την *in vitro* επεξεργασία γενετικά μεταλλαγμένων βλαστοκυττάρων και την επακόλουθη εισαγωγή τους στο σώμα για τη θεραπεία ασθενειών, η οποία εφαρμόστηκε με επιτυχία για κλινική χρήση αρκετά χρόνια αργότερα. Τεχνολογία γονιδιακής επεξεργασίας μιας βάσης. Παρόλο που το CRISPR/Cas9 έχει θεραπεύσει με επιτυχία ορισμένες ασθένειες που προκαλούνται από σημειακές μεταλλάξεις, κόβοντας τον διπλό κλώνο για επανόρθωση, η αναποτελεσματικότητα και η αβεβαιότητα αυτής της προσέγγισης περιόρισε την εφαρμογή της. Το 2016, οι Komor et al. υποστήριξαν ότι η θεραπεία CRISPR θα πρέπει να διορθώσει τη μεταλλαγμένη βάση αντί να την αποκόψει για να επιτρέψει τον τυχαίο ανασυνδυασμό (25).

Παραπομπές

1. Jiang, C., Meng, L., Yang, B. & Luo, X. Application of CRISPR/Cas9 gene editing technique in the study of cancer treatment. *Clin. Genet.* 97, 73–88 (2020).
2. Manghwar, H., Lindsey, K., Zhang, X. & Jin, S. CRISPR/Cas system: recent advances and future prospects for genome editing. *Trends Plant Sci.* 24, 1102–1125 (2019).
3. Roth, T. L. & Marson, A. Genetic disease and therapy. *Annu. Rev. Pathol.* 16, 145–166 (2021).
4. Gaj, T., Gersbach, C. A. & Barbas, C. F. 3rd ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol.* 31, 397–405 (2013).
5. Hsu, P. D., Lander, E. S. & Zhang, F. Development and applications of CRISPR/Cas9 for genome engineering. *Cell* 157, 1262–1278 (2014).
6. Cox, D. B., Platt, R. J. & Zhang, F. Therapeutic genome editing: prospects and challenges. *Nat. Med.* 21, 121–131 (2015).
7. Pickar-Oliver, A. & Gersbach, C. A. The next generation of CRISPR-Cas technologies and applications. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 20, 490–507 (2019).
8. Mojica, F. J., Díez-Villaseñor, C., García-Martínez, J. & Soria, E. Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J. Mol. Evol.* 60, 174–182 (2005).
9. Marraffini, L. A. & Sontheimer, E. J. Self versus non-self discrimination during CRISPR RNA-directed immunity. *Nature* 463, 568–571 (2010).

10. Li, J. et al. Genome editing mediated by SpCas9 variants with broad noncanonical PAM compatibility in plants. *Mol. Plant.* 14, 352–360 (2021).
11. Bolotin, A., Quinquis, B., Sorokin, A. & Ehrlich, S. D. Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin. *Microbiology* 151, 2551–2561 (2005).
12. Chen, K. et al. CRISPR/Cas genome editing and precision plant breeding in agriculture. *Annu. Rev. Plant Biol.* 70, 667–697 (2019).
13. Platt, R. J. et al. CRISPR-Cas9 knockin mice for genome editing and cancer modeling. *Cell* 159, 440–455 (2014).
14. Jiang, F. & Doudna, J. A. CRISPR-Cas9 structures and mechanisms. *Annu. Rev. Biophys.* 46, 505–529 (2017).
15. Doudna, J. A. & Charpentier, E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 346, 1258096 (2014).
16. Zhan, T. et al. CRISPR/Cas9 for cancer research and therapy. *Semin. Cancer Biol.* 55, 106–119 (2019).
17. Vermersch, E., Jouve, C. & Hulot, J. S. CRISPR/Cas9 gene editing strategies in cardiovascular cells. *Cardiovasc. Res.* 116, 894–907 (2020).
18. Newby, G. A. et al. Base editing of haematopoietic stem cells rescues sickle cell disease in mice. *Nature* 595, 295–302 (2021).
19. Heidenreich, M. & Zhang, F. Applications of CRISPR-Cas systems in neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 17, 36–44 (2016).
20. Wu, Y. et al. Correction of a genetic disease by CRIS-

- PR-Cas9- mediated gene editing in mouse spermatogonial stem cells. *Cell Res.* 25, 67–79 (2015).
21. Fu, Y. W. et al. Dynamics and competition of CRISPR-Cas9 ribonucleoproteins and AAV donor-mediated NHEJ, MMEJ and HDR editing. *Nucleic Acids Res.* 49, 969–985 (2021).
 22. Ran, F. A. et al. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat. Protoc.* 8, 2281–2308 (2013).
 23. Landrum, M. J. et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res.* 44, D862–868 (2016).
 24. Qi, L. S. et al. Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequencespecific control of gene expression. *Cell* 152, 1173–1183 (2013).
 25. Komor, A. C. et al. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature* 533, 420–424 (2016).
 26. Gaudelli, N. M. et al. Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature* 551, 464– 471 (2017).
 27. Anzalone, A. V. et al. Search-and-replace genome editing without double- strand breaks or donor DNA. *Nature* 576, 149– 157 (2019).
 28. Abudayyeh, O. O. et al. C2c2 is a single-component programmable RNA- guided RNA-targeting CRISPR effector. *Science* 353, aaf5573 (2016).
 29. Behr, M., Zhou, J., Xu, B. & Zhang, H. In vivo delivery of CRISPR-Cas9 therapeutics: progress and challenges. *Acta Pharm. Sin. B.* 11, 2150–2171 (2021).

30. Wang, D., Zhang, F. & Gao, G. CRISPR-based therapeutic genome editing: strategies and in vivo delivery by AAV vectors. *Cell* 181, 136–150 (2020).
31. Gillmore, J. D. et al. CRISPR -Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 385, 493–502 (2021).
32. Chen, F., Alphonse, M. & Liu, Q. Strategies for nonviral nanoparticle- based delivery of CRISPR/Cas9 therapeutics. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 12, e1609 (2020).
33. Cai, W., Luo, T., Mao, L. & Wang, M. Spatiotemporal delivery of CRISPR/Cas9 genome editing machinery using stimuli-responsive vehicles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 60, 8596–8606 (2021).
34. Ishino, Y. et al. Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *J. Bacteriol.* 169, 5429–5433 (1987).
35. Wu, Y. et al. Correction of a genetic disease in mouse via use of CRISPR- Cas9. *Cell. Stem Cell.* 13, 659–662 (2013).
36. Zhao, L. et al. A 1-bp deletion in the gamma C-crystallin leads to dominant cataracts in mice. *Mamm. Genome* 21, 361–369 (2010).
37. Schwank, G. et al. Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell. Stem Cell.* 13, 653–658 (2013).
38. Shteinberg, M., Haq, I. J., Polineni, D. & Davies, J. C. Cystic fibrosis. *Lancet* 397, 2195–2211 (2021).

II. ΜΟΡΙΑΚΗ ΝΕΥΡΟΗΘΙΚΗ

1. Οι δρώντες στη γονιδιακή θεραπεία CRISPR: AD, OP, D¹, D²

Η CRISPR ως κλινική δράση και θεραπευτική δύναμη θα συστρατεύσει πολλούς φορείς απόψεων, προτάσεων και θέσεων. Οι οποίες θα χρησιμοποιήσουν την CRISPR για την επιφυλακτική ή ιδιοτελή ψηλάφηση(1) του γονιδιώματος. Αυτούς τους φορείς που θ' αναπτύξουν την αντίθεση ή την συνηγορία τους έναντι της CRISPR μπορούμε να τους διακρίνουμε σε συλλήπτορες (AD), εναντιούμενους (OP), υποκινητές (D¹) και αποδέκτες (D²)(2). Πολλές φορές ο εντοπισμός των AD, OP, και ιδιαιτέρως των D¹ και D² είναι αρκετά δύσκολος αφού οι D¹ και D² μπορεί να είναι συλλογικά πρόσωπα που δρουν ως καθοδηγητικές αιτίες στην CRISPR, ιδιαιτέρως στην διαμόρφωση του θεραπευτικού της σχεδιασμού. Αρκετές φορές η θέση των D¹ ή των D² είναι αρκετά προβληματική, μάλιστα σε κάποιες περιπτώσεις ταυτίζονται.

Η σχέση S-->O στη γονιδιακή θεραπεία CRISPR

Ο άξονας της CRISPR είναι η σχέση του υποκειμένου της θεραπευτικής παρέμβασης (S) με την κλινική πράξη ή τον θεραπευτικό στόχο (O) Αυτή η κρίσιμη διασύνδεση S-->O αποτελεί το σημείο, ισορροπίας της CRISPR(3). Η κριτική αυτής της σχέσης θ' αποκαλύψει μια ενδεχόμενη δυσαναλογία ανάμεσα στον επιλεγμένο θεραπευτικό στόχο και την βαρύτητα παρέμβασης στο γενετικό υλικό. Πρέπει ο νευρο-

ηθικός στοχασμός και η νομική θέσμιση να ελέγχουν την ανταρχή αυτής της διαδρομής από το S στο O, η οποία πολλές φορές θ' αποδειχθεί εύθραυστη. Η σχέση αυτή S-->O θεμελιωμένη στην τρέχουσα ιατρική λογική, πρέπει πρωταρχικά να υποστηριχθεί από την νευροηθική αξιολόγηση και νομική θωράκιση της κοινωνίας στην οποία απευθύνεται. Κάθε επιτάχυνση αυτής της σχέσης είναι ιδιαιτέρως επικίνδυνη. Όσο η απόσταση στο S-->O μεγαλώνει τόσο αυξάνει και η νευροηθική θεμελίωση της CRISPR

Το βέλος της επιθυμίας

Στη σχέση S-->O το βέλος της κατεύθυνσης αυτής αναπαριστά την βούληση για εφαρμογή της CRISPR αλλά και την δύναμη μιας αποφασιστικής επιλογής. Αν το S συνιστά ένα αυτόνομο, ελεύθερο και ενημερωμένο πρόσωπο ώστε η επιλογή της CRISPR ν' αποτελεί συνειδητή πράξη, τότε το βέλος μεταφράζεται ως επιθυμώ την συμμετοχή μου στο κλινικό πρόγραμμα της CRISPR(4). Αν το S δεν έχει τις προϋποθέσεις της προσωπικής επιλογής, όπως συμβαίνει στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τότε στην θέση του S υπεισέρχεται το D¹ ως ο ιατρικός περίγυρος του σκέπτεται και αποφασίζει για το S και το τέλος μεταφράζεται ως σκέπτομαι την συμμετοχή μου στην κλινική πράξη. Η μετακίνηση από το επιθυμώ στο σκέπτομαι προϋποθέτει την αυστηρά τεκμηριωμένη επιλογή της CRISPR για όφελος του S, όταν αυτό το όφελος προσδιορίζεται από το D¹.

Μικρομοντέλα δράσης

Με την προσωποποίηση της CRISPR και τις σχέσεις

ανταλλαγής απόψεων, θέσεων, ενστάσεων που αναπτύσσονται στο ιατρικό κέντρο και την κοινωνική περιφέρεια της CRISPR, δημιουργούνται ενότητες και κλάσματα δράσης(5). Η πολυμέρεια στην προσέγγιση της CRISPR είναι απαραίτητη για την αποταμίευση ηθικών στάσεων και επιφυλάξεων και την χρήση τους στην κλινική πράξη. Η αλληλεπίδραση τους, στην διαδικασία κατάφασης ή άρνησης της CRISPR, οδηγεί στην επίγνωση ότι η CRISPR δεν στοχεύει μόνο στην θεραπευτική επίλυση(6) της γενετικής δυσλειτουργίας αλλά και σε μια κορυφαία διαδικασία αντικατάστασεων και αναδιαρθρώσεων του γονιδιώματος. Η κλινική πραγμάτωση του θεραπευτικού σχεδιασμού πρέπει να προκαλέσει την εγρήγορση όλων των κοινωνικών δυνάμεων που παράγουν νευροηθικό στοχασμό και νομική θέσμιση.

Δυναμικό μικρομοντέλο δράσης

Οι σχηματισμοί $OP \rightarrow S \rightarrow O$ και $S \rightarrow O \leftarrow OP$ αναπτύσσονται στον χώρο της CRISPR, ο OP (εναντιούμενος)(7) πλήττει με ηθικά και κλινικά διλήμματα των πάσχοντα S και τον θέτει σε υπαρξιακή κρίση, του ζητά ν' αμφισβητήσει την θεραπευτική αξία της CRISPR Ζητά ν' απαλλάξει τον S από το άγχος της επιλογής της CRISPR όχι με εξηγητικές παρεμβάσεις αλλά κυρίως απομακρύνοντας τον S από την θεραπευτική εμβέλεια της CRISPR. Μια δεύτερη σχέση, αυτή που πλήττει τον O (θεραπευτικό στόχο) και είναι ιδιαιτέρως επιθετική, προκύπτει όταν ο εναντιούμενος OP στην CRISPR υπονομεύει την επιλογή του S από την ιατρική κοινότητα ως θεραπευτικού υποκειμένου. Εισάγοντας κριτήρια οικονομικά, φυλετικά, κοινωνικά, περιορίζει την κλινική εφαρμογή.

Ψυχολογικό μικρομοντέλο δράσης

Στο μικρομοντέλο αυτό εμφανίζεται η κλασματική δράση $D \rightarrow O \rightarrow S$. Η επιλογή του θεραπευτικού στόχου O από το θεραπευτικό υποκείμενο S γίνεται μέσα από τις επιδιώξεις του D^1 (της ιατρικής κοινότητας) που οργανώνει την επιθυμία του S . Σ' αυτό τον σχηματισμό δράσης, στο D^1 μπορεί ν ανήκουν ο νευροηθικός στοχασμός και η νομική θέσμιση που προσδιορίζουν πολύπλευρα την σχέση $S \rightarrow O$. Αυτή η σχέση μπορεί να είναι ιδιαιτέρως φορτισμένη ιδεολογικά, αξιολογικά, ψυχολογικά και το θεραπευτικό υποκείμενο S να προσλαμβάνει σ' ένα κλίμα σύγχυσης τις προϋποθέσεις της επιλογής του. Στον υποκινητή (D^1)(8) μπορεί ν' ανήκουν και συγκεκριμένα πρόσωπα που επηρεάζουν τον ψυχισμό του S ή αποφασίζουν γι' αυτό (π. χ. το οικογενειακό περιβάλλον ή η ιατρική κοινότητα). Αυτό το μοντέλο αποτυπώνει την κλινική όψη της CRISPR με όλη την ιατρική της καθημερινότητα.

Ιδεολογικό μικρομοντέλο δράσης

Αυτό το μικρομοντέλο δράσης αποτυπώνεται στον τύπο $O \leftarrow S \rightarrow D^2$. Εδώ αναζητείται η υπαιτιότητα στην επιλογή της CRISPR, όταν εκτός από το S , την θεραπευτική ωφέλεια της CRISPR αντλεί και ο αποδέκτης D^2 . Αυτή η μορφή δράσης εμπερικλείει την διακινδύνευση, να μετατραπεί η CRISPR από κλινική μεθοδολογία σε ιατρική ιδεολογία(9). Η επιλογή του θεραπευτικού στόχου O από το θεραπευτικό υποκείμενο S γίνεται για να καρπωθεί την θεραπευτική πρωτοπορία της CRISPR ο αποδέκτης D^2 , ο οποίος μπορεί να εκφράζει οικονομικές και πολιτικές δυνάμεις με σκο-

πό την ιδιοτελή χρήση της CRISPR (π. χ. βιοτεχνολογικές εταιρείες). Βέβαια εδώ η σχέση $S \rightarrow O$ δεν στοχεύει άμεσα στην εξυπηρέτηση του D^2 , αλλά έμμεσα, καιθέτει σε κίνδυνο την αξιοπιστία της CRISPR, προκαλώντας σημαντικές υποτροπές της θεραπευτικής λογικής.

Σεμμετοχικό μικρομοντέλο δράσης

Οι εκδοχές αυτού του μικρομοντέλου είναι α) $AD \rightarrow S \rightarrow O$ και β) $AD \rightarrow O \leftarrow S$. Σ' αυτή την κλασματική δράση ο συλλήπτορας AD μπορεί να εκτείνεται από τον νευροθηκό στοχασμό και την νομική κωδικοποίηση της κλινικής πράξης μέχρι συγκεκριμένα πρόσωπα, τα οποία εκλογικεύουν την επιλογή του θεραπευτικού υποκειμένου S και ευοδώνουν την σχέση του με την CRISPR. Σ' αυτό το μοντέλο μπορούν με να εντάξουμε την νευροθηκή και νομική παρασκευή του θεραπευτικού σχεδιασμού της CRISPR. Η δεύτερη εκδοχή υποδηλώνει την προσπάθεια του συλλήπτορα AD να διαμορφώσει τον θεραπευτικό σχεδιασμό ώστε να είναι ευκολότερη και επιταχέστερη η επιλογή της CRISPR από το S, εδώ το ρόλο του AD παίζει η ενημερωμένη και κλινικά προετοιμασμένη ιατρική κοινότητα. Η μη-αναγωγή της CRISPR σε μοναδικό θεματοφύλακα των ηθικών επιφυλάξεων της κοινωνίας απέναντι στις παρεμβάσεις στο γονιδίωμα, αποτελεί βασική υποχρέωση του νευροθηκού στοχασμού(10). Η κατανομή της ευθύνης για την ακεραιότητα του γονιδιώματος σε πολλούς φορείς δράσης και σκέψης, εξασφαλίζει την ηθική επικοινωνία όλων όσων ενέχονται στην CRISPR και αυξάνει τον βαθμό υπευθυνότητας. Αρκετές ηθικές επιφυλάξεις δεν θα επαληθευθούν

στην κλινική πράξη της CRISPR η διανομή της ευθύνης θα βοηθήσει στην ανάκαμψη του νευροηθικού στοχασμού(11) για να συνεχίσει τον αποστολικό του ρόλο, επανεισάγοντας πιο ριζοσπαστικές μορφές νευροηθικών επιφυλάξεων. Η κλινική πράξη της CRISPR δεν στοχεύει στην επιβεβαίωση των νευροηθικών παραινήσεων ούτε στην τυπική συμμόρφωση σε νομικές διατάξεις. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι ο θεραπευτικός σχεδιασμός είναι ηθικά και νομικά ανεξέλεγκτος (irrefutatus). Μέσα από την κλινική πορεία θα προκύψουν οι νέες ιατρικές ιδιότητες της CRISPR, μέσα από τις θεραπευτικές επιδιώξεις η ταυτότητα της. Στην ιστορική της εξέλιξη η CRISPR θα αναδειχθεί σε κρίσιμο στοιχείο του νευροηθικού στοχασμού, στον προβληματισμό του για το γενετικό μέλλον του ανθρώπου. Αποτελεί επιτακτικό καθήκον του νευροηθικού στοχασμού η αποτροπή της ηθικής παραχάραξης της CRISPR από πολιτικές και οικονομικές δυνάμεις που προτάσσουν το ίδιο συμφέρον στο θεραπευτικό όφελος της CRISPR.

Παραπομπές

1. T. Friedmann (ed) 1999. The Development of Human Gene Therapy, CSHL. Μέσα στο πλαίσιο της διεπιστημονικής προσέγγισης του θέματός μας δεν διστάσαμε να επεκταθούμε σε σημειωτικές προσεγγίσεις, που νομίζουμε ότι αποτυπώνουν την δυναμική αλληλεπίδραση που εκφράζει η CRISPR ως πεδίο έκφρασης ρόλων.
2. D. J. Kevles, L. Hood, 1992. The code of codes: Scientific and social issues in the Human Genome Project. Harvard Univ. Press.
3. R. D. Alexander, 1995. «A Biological Interpretation of Moral Systems», στο P. Thompson (ed.), Issues in Evolutionary Ethics, 199-202, ιδιαιτέρως 182-184. State University of New York Press.
4. P. Kitcher, 1995. The Hypothalamic Imperative», στο P. Thompson (ed.), Issues in Evolutionary Ethics, 203-223. State University of New York Press.
5. J. H. Pawlowitzki, J. H. Edwards, E. A. Thompson (eds), 1997. Genetic mapping of disease genes, Acad. Press: E. Marshall, 2000. «Gene therapy on trials, Science» 288, 951-957, ιδιαιτέρως «Improving gene therapy toolkits», 953.
6. T. Μουδατσάκης, 1986. Η διαλεκτική της θεατρικής σύνταξης. Αθήνα: Εκδόσεις Νεφέλη, ό. π. 47. 54.
7. T. Μουδατσάκης, ό. π., 47-54,
8. T. D. Gelehrter, F. S. Collins, 1990. Principles of Medical Genetics. Baltimore MD: Williams and Wilkins.
9. H. Greely, 1998. «Legal, ethical and social issues in Hu-

man Genome Research, Annual Review of Anthropology 27, 473-502.

10. Γ. Κουμάντος, 2003. Προβλήματα Βιοηθικής, Αθήνα Πόλις, 15-20.
11. Πολυσήμαντη η συνέντευξη του F. Collins στους G. Marshall, E. Pennisi, L. Roberts, 2000, Science 287, 2396-2398. Η απάντηση του F. Collins στην ερώτηση: «was gene therapy hurt by the death of a patient reported last fall?» ήταν: «gene therapy will find a very important niche for the treatment of a number of disease in 10 or 15 years».

2. Ανοχή, ανακάλυψη και αποφυγή.

Νευροηθικός και νομικός παρασιτισμός

Η τεκμηρίωση του ηθικού παρόντος και η διακρίβωση του ηθικού περιεχομένου στον θεραπευτικό σχεδιασμό της CRISPR αποτελεί πολύπλοκη διαδικασία. Δεν αρκεί μόνο η καταγραφή των ηθικών στάσεων και η αφήγηση των διακινδυνεύσεων αλλά μια ολική τοποθέτηση εντοπισμένη και «σωματική» στον χώρο της CRISPR. Ο νευροηθικός στοχασμός δεν αναζητεί μεμονωμένες ηθικές παρεκκλίσεις της CRISPR αλλά κατεργάζεται την ηθική προσαρμογή της(1) σ' ένα διαρκώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον. Η CRISPR απέναντι στην νουθεσία του νευροηθικού στοχασμού και τη νομική θέσμιση θ' αναπτύξει μηχανισμούς άμυνας(2)σε προσπάθειες ακινητοποίησης του κλινικού της έργου. Όσο η σχέση της CRISPR με τον κριτικό της περίγυρο θα γίνεται πιο «ασφυκτική», θ' αναπτύξει άμυνα απέναντι στον ηθικό και νομικό παρασιτισμό και θα προκύψουν μορφές απροσπέλαστης CRISPR. Η πρώτη μορφή άμυνας απέναντι στην αυστηρή κριτική του νευροηθικού στοχασμού και της νομικής θέσμισης είναι η ανοχή(3). Η διάχυση των νευροηθικών στάσεων και των νομικών επιταγών στην περίπλοκη δομή της CRISPR επιτρέπει την συνύπαρξη με τους θεραπευτικούς στόχους. Αυτοί προοδεύουν κλινικά χωρίς την συνακόλουθη εξέλιξη των νευροηθικών και νομικών απόψεων, αυτό επιτρέπει στη CRISPR ν' ανεχθεί το κριτικό φορτίο. Αυτή η μορφή άμυνας δια τηρεί τον νευροηθικό στοχασμό και την νομική κρίση έξω από τον άφθαρτο θεραπευτικό πυρήνα της CRISPR μετατρέποντας και τα δύο σε σύμβολα ογκώδη και δυσανάλογα με την κλινική ευκαμψία της CRISPR

Η ανοχή επίσης επιτρέπει στη CRISPR απρόβλεπτες συναντήσεις και συγκρούσεις της θεραπευτικής καινοτομίας με την νευροηθική παραίνεση⁴. Η υποκριτική συμμόρφωση της CRISPR με τον νευροηθικό στοχασμό, ο οποίος μετατρέπεται σε απολογητικό λόγο του κλινικού έργου της CRISPR, αποστασιοποιούμενος από την κριτική του αναμέτρηση με την CRISPR (4). Η κριτική σχέση CRISPR με τον νευροηθικό και νομικό στοχασμό είναι ιδιαιτέρως σημαντική και επείγουσα. Αλλά όσο αυτός ο στοχασμός διεμβολίζει εσωτερικούς κλινικούς χώρους της CRISPR και ανατρέπει θεραπευτικούς στόχους, εισάγοντας τον ηθικό και νομικό σκεπτικισμό, θα προκαλέσει μια άλλη μορφή άμυνας της CRISPR την ανάκαμψη, η οποία συνίσταται στη δημιουργία ενός νέου συστήματος θεραπευτικών σημαινόμενων και αναπόφευκτα στην απάλειψη ηθικών και νομικών σημαινόντων(5). Η ανάκαμψη της CRISPR θα προσπαθήσει να καθιερώσει νέες θεραπευτικές σημασίες διαφεύγοντας την παρασιτική συγκόλληση του νευροηθικού στοχασμού και της νομικής θέσμησης στις θεραπευτικές επιλογές της CRISPR. Η CRISPR μεγεθύνεται ιατρικά και εκδιπλώνεται δραστικά σε όλη την εργόσφαιρα της κλινικής πράξης. Μετατρέποντας τον νευροηθικό και νομικό σκεπτικισμό σε μορφή ιατρικής οπισθοδρόμησης. Η καταπιεστική προσπάθεια αυστηρής συμμόρφωσης της CRISPR σε νευροηθικές επιφυλάξεις και νομικούς περιορισμούς θα προκαλέσει μια τρίτη μορφή άμυνας της CRISPR, την αποφυγή, την ασυμβατότητα δηλ. της θεραπευτικής πρωτοπορίας με την ασθμαίνουσα ηθική και νομική κριτική. Η πρόταξη του κλινικού έργου και η καθυστερημένη ανάδυση του νευροηθικού προβληματισμού και

της νομικής κωδικοποίησης, θα οδηγήσει μοιραία στην αποσύνδεση της CRISPR από την συνεχή ηθική και νομική της παρακολούθηση(6). Για την πρόληψη της αποφυγής, είναι ανάγκη η νευροηθική κριτική της CRISPR να λειτουργήσει ως μια διαδικασία άμεσης τοποθέτησης απέναντι στον θεραπευτικό σχεδιασμό και όχι ως μια άτονη και παρασιτική διάτωση ηθικών παραπόνων και δικανικών απαγορεύσεων. Η αλληλεπίδραση βιωμάτων, εννοιών, σημασιών και πράξεων ανάμεσα στην CRISPR και τον νευροηθικό στοχασμό πρέπει να επικρατήσει. Κάθε θεραπευτικός στόχος και γενετική παρέμβαση πρέπει να συνδεθεί εννοιολογικά με όλες τις πιθανές χρήσεις(7). Χρειάζεται η συσχέτιση της νευροηθικής νοηματοδότησης και της κλινικής πραγματοποίησης των θεραπευτικών στόχων να είναι συνεχώς ανανεούμενη. Αυτή η διαρκής και αέναη παροντοποίηση νευροηθικών επιφυλάξεων και νομικών επιταγών αποτελεί την ηθική ενηλικίωση(8) της CRISPR. Στην προσπάθεια της ηθικής αποτίμησης της CRISPR δεν υπάρχουν προνομιούχες αποφάνσεις, υπάρχει η ανάγκη συνδιαμόρφωσης των ηθικών επιφυλάξεων και των νομικών επιταγών με την εξέλιξη του θεραπευτικού σχεδιασμού. Αυτή η συνεξέλιξη(9) δεν είναι το αποτέλεσμα ευτυχούς σύμπτωσης αλλά αλληλοπεριχώρηση δράσεων και αντιδράσεων. Η εγγενής παραπεμπτικότητα των νευροηθικών επιφυλάξεων στην βιωμένη κλινική εμπειρία αίρει τις τυποποιήσεις και προάγει την συνηγορία της θεραπευτικής πράξης. Η δύναμη του νευροηθικού στοχασμού δεν είναι η συντακτική, τυπική και λογική σχέση ανάμεσα σε ηθικές αποφάνσεις αλλά η δυνατότητα διήθησης των ηθικών επιφυλάξεων στην κλινική πράξη. Αυτή η συνεξέλιξη επη-

ρεάζεται από α) την ευρυχωρία της επιχειρηματολογίας και β) την χρονική διάρκεια της ηθικής περισυλλογής. Η πρόβλεψη των εσχατολογικών στόχων της CRISPR και η ανάπτυξη μιας λεπτομερούς παθολογίας των κλινικών της σχεδίων ίσως οδηγήσουν σε αλόγιστη και αντικοινωνική ροπή κατά του θεραπευτικού σχεδιασμού της CRISPR. Η θέσπιση των γεγονότων είναι αδύνατη και κάθε προσπάθεια οριστικού και αμετάβλητου προσανατολισμού της CRISPR είναι κατάδικασμένη. Αυτό που χρειάζεται η ηθική εξέλιξη της CRISPR είναι η αδιάβλητη πρόληψη(10) του θεραπευτικού σφάλματος και όχι η αλάθητη πρόγνωση της κλινικής πορείας της. Η άστοχη προσπάθεια διατύπωσης μιας ηθικής και νομικής χρησιμολογίας για την CRISPR θα οδηγήσει σε μια εσωστρέφεια κανόνων και επιλογών, που θα αποτρέψουν την επικοινωνία της CRISPR με την κοινωνική δράση. Κάθε προσπάθεια ορθής πρόβλεψης των θεραπευτικών χειρισμών της CRISPR θα οδηγήσει με βεβαιότητα στην υποτροπή των κινήσεων της. Η καχυποψία απέναντι στον θεραπευτικό σχεδιασμό της CRISPR θα επηρεάσει και τον νευροηθικό και νομικό στοχασμό. Αυτή όμως, η ανεπιβεβαίωτη προκατάληψη πρέπει να γίνει μαιευτική απορία για την κλινική πορεία της CRISPR. Η αδυναμία επικοινωνίας ανάμεσα στον νευροηθικό στοχασμό και την CRISPR θα δημιουργήσει καχύποπτες στάσεις και από τις δύο πλευρές. Χρειάζεται αυστηρή ηθική ενόραση(11) για την ηθική θεμελίωση των θεραπευτικών στόχων της CRISPR. Η καταγγελία της CRISPR ως ύποπτη διαφυγής από τα ηθικά και νομικά πλαίσια θα αποδυναμώσει την δυνατότητα αποκρυπτογράφησης των προθέσεων της. Είναι πρακτικώς αδύνατον σε μια ανοικτή

κοινωνία(12) να διαφύγει η CRISPR από τις διαγνωστικές υποθέσεις του νευροηθικού στοχασμού και τις διαπλαστικές δυνατότητες της νομικής σκέψης. Η ακόρεστη θεραπευτική διάθεση της CRISPR χρειάζεται την έντιμη προσήλωση στις προτάσεις του νευροηθικού στοχασμού και της κοινωνικής προβληματικής. Η νευροηθική διερεύνηση(13) των στόχων της CRISPR πρέπει να είναι ευρύτατη και ιδιαιτέρως επιμελημένη. Η νομική πρόβλεψη πρέπει να έχει τον χαρακτήρα της επίπονης ανίχνευσης των προϋποθέσεων του θεραπευτικού σχεδιασμού της CRISPR Αυτή η συνετή προσέγγιση αποτελεί το πλαίσιο στο οποίο η CRISPR θα κινηθεί προστατευμένη από παρερμηνείες του κλινικού της έργου. Η υπαγωγή του θεραπευτικού σχεδιασμού στην έγκαιρη και θεμελιωμένη ηθική και νομική προσέγγιση θα απομακρύνει τον κίνδυνο της μονομερούς σηματοδότησης της CRISPR ή την μονοσήμαντη έμφαση μιας μόνο όψης της. Η CRISPR πρέπει να είναι η λειτουργική σύνθεση κλινικής εμπειρίας και ηθικού στοχασμού(14). Η βεβιασμένη διαμόρφωση του θεραπευτικού σχεδιασμού και της κλινικής πράξης, ίσως οδηγήσει σε αδυναμία προσαρμογής των νέων δεδομένων και δημιουργήσει τις προϋποθέσεις για την απόσχιση της CRISPR(15) από τις ηθικές και νομικές επιφυλάξεις. Η απόσχιση αυτή μπορεί να είναι διαλυτική για την συνοχή της θεραπευτικής κοινότητας(16) και να προκαλέσει την βαρύτατη ηθική αποδιοργάνωση των θεραπευτικών στόχων της CRISPR Η εκτεταμένη διαπραγμάτευση της CRISPR με την κοινωνική αιτηματολογία θα βοηθήσει στην αμερόληπτη συνεργασία κλινικής πράξης και νευροηθικού στοχασμού.

Παραπομπές

1. T. L. Beauchamp, J. F. Childress, 1994. Principles of Biomedical Ethics. Oxford University Press, A. Clark, M. Wheeler, 1998. «Bringing representation back to life», From animals to animats 5. 3-12.
2. M. Boots, R. Bowers, 1999. «Three mechanisms of host resistance to microparasites: avoidance, recovery tolerance show different evolutionary dynamics», Journal of Theoretical Biology 201, 13-21.
3. D. Suzuki, P. Khundtson, 1990. Genethics: The ethics of engineering life. Harvard University Press.
4. L. S. Parker, 1995. «Ethical concerns in the research and Treatment of complex diseases». Trends in Genetics 11, 12, 520- 523. D. Beyleveld, 1991. The dialectical necessity of morality. University Chicago Press.
5. A. Pacey, 1999. Meaning in technology. MIT Press.
6. Τ. Βιδάλης, 1999. Ζωή χωρίς πρόσωπο. Το σύνταγμα και η χρήση του ανθρώπινου γενετικού υλικού. Αθήνα: Σάκουλας.
7. R. Lewontin, 2000. It ain't necessarily so: The dream of the human genome and other illusions. Grants Books.
8. T. Marteau, M. Richards (eds), 1996. The troubled helix: Social and psychological implications of the new human genetics. Cambridge University Press. F. Collins et al, 1998, «New goals for the U. S. Human genome project 1998- 2003», Science 282, 682-689, κυρίως 687-688, L. , Walters, J. Palmer, 1997. The ethics of Human Gene Therapy. Oxford University Press.

9. D. H. Ackley, M. L. Littman, 1994. «Altruism in the evolution of communication», R. A. Brooks, P. Maes (eds). Artificial life IV, MIT Press 40-48. E. Akiyama, K. Kaneno, 1996. «Evolution of communication and strategies in an iterated three-person game», C. G. Langton, K. Shimohara (eds). Artificial life V, MIT Press, 150- 158.
10. J. P. Kahn, A. M. Mastroianni, J. Sugarman (eds), 1998. Beyond consent: seeking justice in research. Oxford University Press.
11. H. Rolston, 1999. Genes, Genesis and God: Values and their origins in natural and Human history. Cambridge University Press.
12. C. F. Cranor (ed.), 1994. Are genes us? The social consequences of the new genetics. Rutgers University Press.
13. H. Greely, 1998. «Legal, ethical and social issues in human genome research», Annual Review of Anthropology 27, 473-502.
14. Μ. Δραγώνα – Μονάχου, 1995. Σύγχρονη Ηθική Φιλοσοφία. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα, ιδιαιτέρως 374-399.
15. Η αυτονόμηση της CRISPR αποτελεί τον προληπτικό φόβο του νευροηθικού στοχασμού και της νομικής θέσμισης. Η συναγωγή και συγκεκριμενοποίηση των προϋποθέσεων κάτω από τις οποίες η CRISPR θα εγκαταλείψει την ηθική της υπακοή αποτελεί σημαντικότατο πεδίο της αναδυόμενης προληπτικής νευροτεχνολογίας, η οποία στοχεύει όχι στην ελεύθερη επινόηση των ορίων αλλά στην τεκμηριωμένη οριοθέτηση.

16. Η ιατρική εξέλιξη της CRISPR αποτελεί σημαντικότατο πεδίο θεωρητικών αναζητήσεων που αφορούν τον σκληρό πυρήνα του νευροηθικού στοχασμού. Στα πλαίσια αυτής της θεωρητικής πρόγνωσης της κλινικής πράξης αναδεικνύονται τα στοιχεία που καθορίζουν την ιατρική πορεία της CRISPR. Στον ορίζοντα αυτής της προσέγγισης μπορούμε να διατυπώσουμε την εξελικτική δυναμική της CRISPR ως εξής: Αν θεωρήσουμε ως $KΠ$ = την κλινική πράξη της CRISPR $ΘΟ$ =τον θεραπευτικό οραματισμό της CRISPR $ΘΕ=KΠ+ΘΟ$ την θεραπευτική επιδίωξη της CRISPR $ΘΚ$ = την θεραπευτική καινοτομία της CRISPR $ΘΒ= KΠ+ΘΚ$ =τον θεραπευτικό βηματισμό της CRISPR, όπου $ΟΒ \neq 0$. Τότε, για να οδηγηθούμε σε $ΘΕΠ$ = επωφελή θεραπευτικό βηματισμό, πρέπει να ισχύει $ΘΒ \leq ΘΕ$. Αν ισχύει $ΘΒ > ΘΕ$, τότε ο θεραπευτικός βηματισμός υπερακοντίζει την θεραπευτική επιδίωξη και οδηγούμαστε σε $ΘΕΞ$ = θεραπευτικό εξτρεμισμό.

3. CRISPR *θεραπεία in utero*

Η μεθοδολογική αυτάρκεια της CRISPR και οι δυνατότητες υπέρβασης των νευρολογικών φραγμών επιτρέπουν τον θεραπευτικό σχεδιασμό σε επίπεδο ενδομήτρια παρέμβασης, της IN UTERO GENE THERAPY (στο εξής IUCT)(1). Η αποτροπή των γενετικών δυσλειτουργιών και η εισαγωγή νέων γενετικών ιδιοτήτων στην περίοδο της απόλυτης σύγχης και της ιερής αναμονής οδηγεί την CRISPR στην ταύτισή της με τον γενετικό προγραμματισμό. Η είσοδος της CRISPR στον χώρο της εμβρυϊκής ανάπτυξης απαιτεί την σωρευτική συνδρομή πολλών και πολύπλοκων προϋποθέσεων(2) που ξεκινούν από την συναίνεση της μητέρας και φθάνουν μέχρι την πρόβλεψη ανατροφής του πάσχοντος εμβρύου. Η διαταραγμένη γενετική ταυτότητα του πάσχοντος εμβρύου(3) λειτουργεί ως παράγοντας συναγερμικής κινητοποίησης της κλινικής πράξης. Η θεραπευτική παρέμβαση στο έμβρυο δεν πρέπει να αδιαφορήσει για τις ηθικές και πολιτισμικές παραμέτρους της αναδυόμενης ζωής και να στοχεύσει μόνο στο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Δεν πρέπει στην επιλογή της IUGT να επικρατήσει μόνο η νοσολογική εικόνα του εμβρύου, διαταράσσοντας έτσι την περίπλοκη ισορροπία των προϋποθέσεων. Η IUGT χρειάζεται όχι τον άγονο γραφειοκρατισμό των ιατρικών συμβάσεων(4) και των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, αλλά έναν αμείλικτο ανθρωποκεντρισμό(5). Αυτός θα συναρμολογεί κάθε φορά την συνολική εικόνα του θεραπευτικού υποκειμένου της IUGT και θα απομακρύνει τον θεραπευτικό σχεδιασμό από μονόπλευρες προσεξίες που αφορούν την νευρολογική πληρότητα του εμβρύου. Η IUGT πρέπει κάτω από την συνδρομή

συγκεκριμένων προϋποθέσεων να κρίνεται ως ανεπιθύμητη και να μην υποκύπτει το σύνολο των περιπτώσεων στον θεραπευτικό δυναμισμό της IUGT. Η αυστηρή διάκριση των νοσολογικών οντοτήτων πρέπει να γίνει σ' αυτές, που το θεραπευτικό συμφέρον υπαγορεύει την κλινικά εγγυημένη παρέμβαση της IUGT και σ' αυτές που επιβάλλεται η τεκμηριωμένη άρνηση στην IUGT. Αποφασιστικής σημασίας κριτήριο για την εφαρμογή της IUGT είναι η ασφάλεια του εμβρύου και του γενετικού του προγράμματος που εκδιπλώνεται με δυναμικούς ρυθμούς (gene expression waves) (6). Αυτή η διασφάλιση πρέπει να στοχεύει στην προστασία από την θεραπευτική βουλιμία της ιατρικής κοινότητας. Η αδιαμφισβήτητη κλινική εικόνα του εμβρύου δεν πρέπει να οδηγεί σε μια άμεση εφαρμογή IUGT. Ο εκδιπλούμενος γενετικός προγραμματισμός με την δυναμική του πορεία και την ρυθμιστική του αυτοτέλεια⁷, πρέπει να προκαλεί την υποχρέωση της προσεκτικής, ασφαλούς και τεκμηριωμένης παρέμβασης(7). Το ενδιαφέρον δεν βρίσκεται στην θεραπευτική οξυδέρκεια της IUGT αλλά στην ασφάλεια της κυοφορούμενης ζωής. Η χρήση της IUGT αφορά ένα χώρο πολλαπλής ιδιωτικότητας, από την κρυπτικότητα του γενετικού προγραμματισμού μέχρι την ψυχολογική ιδιαιτερότητα της κυοφορίας. Η πιθανή θεραπευτική απολυταρχία της IUGT μπορεί να εξαλείψει σημαντικούς χώρους διάσωσης και διατήρησης του ιδιωτικού. Η αυτοδιάθεση της μητέρας και της εμβρυϊκής συμπαρουσίας μπορεί να υποκύψει σ' έναν ηθικό αποπροσανατολισμό για την αποδυνάμωση της συναίνεσης. Η απόσχιση του εμβρύου από την πολιτισμική του ιδιαιτερότητα και την απόλυτη ιδιωτικότητα του και

η μετατροπή του σε προαποφασισμένο θεραπευτικό στόχο, οδηγεί σε μια αυταρχική φυσιογνωμία της IUGT, η οποία μετατρέπει την κυοφορία από λίκνο της ζωής σε πεδίο θεραπευτικών εφαρμογών. Ο ηθικός και νομικός προβληματισμός για την IUGT, είναι σίγουρα ατροφικός. Χρειάζεται για την αποδυνάμωση της θεραπευτικής υπεροψίας, την συνετή διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του εμβρύου(8). Η επιβουλή της βεβιασμένης κλινικής παρέμβασης πρέπει να προληφθεί με κριτήρια που θα αναδεικνύουν την εγγενή ηθικότητα της εμβρυικής ζωής. Η αναφορά σε καλής προογνώσεως θεραπευτικές παρεμβάσεις υποκρύπτουν μια θεραπευτική σωτηριολογία η οποία θυσιάζει τις ηθικές δυνατότητες στις θεραπευτικές πιθανότητες(9). Η βαρύτερη συνέπεια της IUGT, η οποία θα προκύψει, είναι η αμφισβήτηση της γονεϊκής συναίνεσης(10). Είναι βέβαιο ότι η θεραπευτική κοινότητα κατοχυρωμένη στον όγκο της κλινικής γνώσης και την καινοτομία του θεραπευτικού σχεδιασμού, θα υπερισχύσει στην συνήθως άτολμη γονεϊκή στάση απέναντι στον ιατρικό επαγγελματισμό(11). Ο λόγος της IUCT υπέρ της θεραπευτικής παρέμβασης και ο πειθαναγκασμός της γονεϊκής συγκατάθεσης θα οδηγήσουν σε μία φθίνουσα γονεϊκή εξουσία. Σημαντική διακινδύνευση αποτελεί η μετατροπή της IUGT σε μέθοδο εισαγωγής γενετικών προδιαγραφών στο έμβρυο(12). Αυτή η διεύρυνση της IUGT σε μη θεραπευτικές σκοπιμότητες, θα αυξήσουν την υπεροψία της και θα υπονομεύσουν την πολυσήμαντη γονεϊκή εξουσία. Ο ονειδισμός και η απαξίωση γενετικών χαρακτηριστικών και η προβολή νέων βελτιωμένων αποτελεί σημαντική διακινδύνευση της IUGT, διότι α) θα δημιουργήσει την

«μόδα του φαινοτύπου» προσθέτοντας νέα χαρακτηριστικά στο έμβρυο, και β) θα κατηγοριοποιήσει γενετικά τους ανθρώπους οδηγώντας σε μία νευρολογική διαστρωμάτωση της κοινωνίας, σε γενετικά πλούσιους και γενετικά φτωχούς(13). Η θεραπευτική προσποίηση της IUGT θα οδηγήσει σε μια διεσταλμένη αμφισημία την γενετική ταυτότητα του εμβρύου, το οποίο θα δέχεται αδιακρίτως θεραπευτικές και βελτιωτικές παρεμβάσεις, που θα συγκροτούν την νέα του γενετική φυσιογνωμία. Η συναίρεση θεραπευτικής παρέμβασης και γενετικής τροποποίησης πρέπει να προκαλέσει την εγρήγορση του νευροηθικού στοχασμού για την καταξίωση μόνο της αυστηρής ιατρικής σκοπιμότητας στην IUGT. Η εγρήγορση του νευροηθικού στοχασμού απέναντι στην απερίσταλτη θεραπευτική πρωτοπορία της IUCT, πρέπει πρώτα να υποστηρίξει την αυτοπεποίθηση της ιατρικής κοινότητας(14) μπροστά στο δέλεαρ της άμεσης χρήσης της IUCT. Η καταστολή όλων των αντιρρήσεων και των επιφυλάξεων δεν θα εξασφαλίσει την ομαλή πορεία της IUCT, αλλά θα χειραγωγήσει την κλινική πράξη σε άμεσες γενετικές παρεμβάσεις(15). Η ανάπτυξη ηθικού κλοιού προστασίας της ατομικότητας του γονιδιώματος και της ομαλής εκδίπλωσης του γενετικού προγράμματος θα αποτρέψει μια αυθαίρετη και ανεξέλεγκτη IUCT. Ο εργαλειακός χαρακτήρας του γονιδιώματος πρέπει να αποτραπεί και η IUGT να προφυλάξει την σαφήνεια και αυτονομία του γενετικού προγράμματος, απομακρυνόμενη από την θεραπευτική μονοτονία του ερευνητικού της σκέπτεσθαι. Η IUGT πρέπει να εσωτερικεύσει στην μεθοδολογία της μια τελετουργικού χαρακτήρα προσέγγιση(16) του εμβρύου κατά την οποία θα

έχουμε μια φυσική συνεξέλιξη νοσολογικών αποκλίσεων, θεραπευτικών παρεμβάσεων και νευροηθικών επιφυλάξεων(17).

Παραπομπές

1. J. Sugarman, 1999. «Ethical considerations in leaping from bench to bedside», Science 285, 2071-2072. «Ethics in human procreation, genetic diagnosis and therapy. Sheffield U. K. 7-10 Jan. 1999, Meeting report», Trends in Genetics 15, 4, 135-136.
2. Gene therapy policy conference report: Prenatal gene transfer research, 2000. Bethesda MD: National Institute of Health. E. D. Zanjani, W. F. Anderson, 1999. «Prospects for in utero human gene therapy», Science 285, 2084-2088, ιδιαιτερώς «Ethical implications», 2087.
3. B. K. Rothman, 1986. The tentative pregnancy: prenatal diagnosis and the future of motherhood. New York: Viking.
4. Γ. Ανανιάδης, 1985. «Επιστήμη και πολιτική. Σημειώσεις στο έργο του P. Feyerabend», Δευκαλίων 38, 193-210. Τ. Βιδάλης, 1999. Ζωή χωρίς πρόσωπο. Το σύνταγμα και η χρήση του ανθρώπινου γενετικού υλικού. Αθήνα: Σάκκουλας.
5. M. S. Frankel, A. H. Teich, 1993. The genetic frontier:

- Ethics, law and policy. American Association Advancement Science. D. Nelkin, M. S. Lindee, 1995. *The DNA mystique: The gene as a cultural icon*. New York: W. H. Freeman. Αυτός ο αμείλικτος ανθρωποκεντισμός αποτελεί αυστηρότερη διατύπωση της ανθρωπικής αρχής. Βλ. I. M. Rees, 1997. «Anthropic reasoning» *Complexity*, 3,1, 17-21, όπου και η σχετική βιβλιογραφία βιβλιογραφία.
6. Xiling Wen et al. , 1998. «Large temporal gene expression mapping of central nervous system development», *Proceeding National Academy Science* 95. 334-339. R. Somogyi, C. A. Sniegowski, 1996. «Modeling the complexity of genetic Networks: Understanding Multigenic and Pleiotropic Regulation», *Complexity* 1,6, 45-63.
 7. Μ. Γ. Λουκάς, 2000. *Γενετική*. Αθήνα: Σταμούλης.
 8. B. P. Fuller et al, 1999. «Privacy in genetics research», *Science* 285, 1359- 1361. M. A. Rothstein, 1997. *Genetic secrets: Protecting privacy and confidentiality in the genetic era*. Yale University Press.
 9. L. Peltonen, V. Me Kusick, 2000. «Dissecting human disease in the post- genomic era», *Science* 291, 1224-1229,ιδιαιτ. 1227.
 10. F. Collins et al, 1998. «New goals for the U. S. Human Genome Project: 1998-2003», *Science* 282, 682-689.
 11. H. Markman, S. Stanley, S. Bluberg 1999. *Becoming parents*. Josey-Bass.
 12. R. Milardo, S. Duck (eds), 1999. *Families as relationships*, Wiley & Sons.
 13. D. W. Brock, 1992. «The human genome project and human identity», *Houston Law Review* 29, 7-22. R.

- CookDeegan, 1994. The gene wars: Science, politics and the human genome. N. Y. Norton, P. S. Harper, A. J. Clarke, 1997. Genetics society and clinical practice. Bios Scientific Publishers.
14. T. D. Gelehrter, F. S. Collins, D. Ginsburg, 1998. Principles of medical genetics. Baltimore MD: Williams and Wilkins
 15. Pawlowitzki, J. H. Edwards, E. A. Thompson (eds), 1997. Genetic mapping of disease genes, Academic Press.
 16. Jan Dunham, 2000. «Genomics: The new rock and roll?», Trends In Genetics 16, 10, 456-460.
 17. Η CRISPR ως ένα πολύπλοκο ιατρικό υποσύστημα εμπεριέχει ποικιλία θεραπευτικών προσεγγίσεων και αποτελεί την λειτουργική συνάρθρωση εξειδικευμένων παρεμβάσεων, όπως η IUGT. Για την θεωρητική διερεύνηση της δυναμικής κάθε γονιδιακά στοχευμένης CRISPR, προσφέρεται το υπολογιστικό μοντέλο των κυτταρικών αυτομάτων (cellular automata). Σ' αυτό το μοντέλο κάθε εξειδικευμένη CRISPR αποτελεί ένα κύτταρο μέσα στο κυτταρικό αυτόματο και αλληλεπιδρά κάτω από συγκεκριμένους κανόνες με τα άλλα κύτταρα, παράγοντας έτσι την συλλογική δυναμική της CRISPR. Κάθε κύτταρο-εξειδικευμένη CRISPR (όπως η IUGT), βρίσκεται κάθε φορά σε μια από τις τρεις δυνατές καταστάσεις: α) θεραπευτική επινόηση, β) κλινική εκπλήρωση, γ) μεθοδολογικός εμπλουτισμός. Tommaso Toffoli, 1995, «Cellular Automata», M. A. Arbib (ed.). The Handbook of Brain Theory and Neural Networks. MIT Press 166-169, όπου και η σχετική βιβλιογραφία.

4. Αριστοτελική νευροηθική

Η φρόνηση στη γονιδιακή θεραπεία: ΒΟΥΛΕΥΣΗ

Η αριστοτελική ηθική προσέγγιση(1)της CRISPR αποτελεί έκτακτο εργαλείο του νευροηθικού στοχασμού για την διερεύνηση των κλινικών προβλημάτων και των ηθικών διλημμάτων(2). Η συλλογική επιδίωξη να έχουμε CRISPR με φρόνηση θα περάσει από όλα τα στάδια της αριστοτελικής θεώρησης. Αρχικά έχουμε το στάδιο της βούλευσης(3), της αξιολόγησης και της ηθικής ιεράρχησης των στόχων και των σκοπών της CRISPR. Επίσης η Γ. Θ, θα κερδίσει σε φρόνηση, μέσα από την συνεχή αυτοκριτική και ανασκόπηση των κλινικών μεθόδων και την αξιολόγηση των νευροηθικών προϋποθέσεων για την πραγματοποίηση του θεραπευτικού της σχεδιασμού. Η ευβουλία της CRISPR(4) προάγει την ορθότητα των επιλογών της και των θεραπευτικών της παρεμβάσεων. Είναι προτιμότερη η ευβουλία των μεθοδολογικών προϋποθέσεων από την ευστοχία των κλινικών παρεμβάσεων.

Η φρόνηση στη γονιδιακή θεραπεία: ΚΡΙΣΗ

Το στάδιο της βούλευσης για την αρτιότερη γενετική παρέμβαση είναι βέβαιο ότι θα ακολουθήσει μια πορεία έντονου προβληματισμού για την κλινική μέθοδο και την θεραπευτική στόχευση. Η έντονη απαίτηση για CRISPR θα την οδηγήσει στο επόμενο στάδιο, αυτό της κρίσης(5), της θεμελιωμένης επιχειρηματολογίας για τον ηθικώς προτιμότερο θεραπευτικό σχεδιασμό. Η κρίση θα διευκολύνει σημαντικά την κλινική πορεία της CRISPR και την εξασφάλι-

ση ηθικών κριτηρίων, για την ποιότητα του νοσήματος και την προσωπικότητα του πάσχοντος.

Η φρόνηση στη γονιδιακή θεραπεία: ΠΡΟΑΙΡΕΣΗ

Η CRISPR θα βρεθεί, με βεβαιότητα, μπροστά σε κρίσιμες αποφάσεις, που θα καθορίσουν την ιατρική της επιβίωση αλλά και την κλινική της αξία. Οι αποφάσεις αυτές δεν πρέπει να είναι κοινωνικά και ηθικά αποστειρωμένες. Η αριστοτελική διάκριση γνώμης και προαίρεσης(6) είναι ιδιαιτέρως σημαντική. Η προαίρεση ως απόφαση, και στην CRISPR ως απόφαση ζωής, πρέπει να αποσχισθεί από την πιεστική αιτηματολογία της πάσχουσας σωματικότητας, η οποία υπόκειται σε έναν περιπτωσιολογικό σχετικισμό. Η προαίρεση – απόφαση στην CRISPR αγγίζει το γενετικό έδαφος και πρέπει να είναι προσανατολισμένη σε πιο στέρεες ηθικές και κοινωνικές νοηματοδοτήσεις.

Η φρόνηση στη γονιδιακή θεραπεία: ΠΡΑΞΗ

Η αριστοτελική διάκριση ανάμεσα στην κίνηση και την πράξη(7) είναι ουσιαστική για τον ηθικό προσδιορισμό της CRISPR. Η αριστοτελική νοηματοδότηση της κίνησης ως διαδικασίας και της πράξης ως άμεσης πραγμάτωσης θα επιτρέψει στην CRISPR, να κατανοήσει τον θεραπευτικό σχεδιασμό όχι ως κλινική πράξη, που θα εφαρμόζει άμεσα τα αποτελέσματα της έρευνας, αλλά ως δυναμική κίνηση, που θα συμπορεύεται με ηθικές οριοθετήσεις και συνειδησιακές ανακατατάξεις.

Μέσα από την θεώρηση της αριστοτελικής ηθικής θα θέλαμε να δούμε όψεις της ηθικής υποστάσεως της

CRISPR(8). Η αναγνώριση του αγαθού και του ηθικώς ορθού από την CRISPR είναι δυνατή, αλλά ισχυρές τάσεις κοινωνικού, οικονομικού και πολιτικού χαρακτήρα την οδηγούν σε αντίθετες επιλογές(9). Ενώ η CRISPR φθάνει στην νευροηθικά τεκμηριωμένη απόφαση, δεν προχωρεί στην πραγμάτωση της αυτό από τελεί και την ηθική ακρασία της CRISPR. Η CRISPR οδηγείται σε ηθικές αποφάσεις αλλά δεν παραμένει σ' αυτές, ενώ η «φρόνιμη» CRISPR πράττει όσα αποφασίζει και εγκαταλείπει τον θεραπευτικό της σχεδιασμό κάτω από επιτακτικές ηθικές προϋποθέσεις(10). Η CRISPR μέσα από την διαδικασία της βούλησης καθορίζει το σκοπό, το τέλος του θεραπευτικού σχεδιασμού(11) και μέσα από την βούλευση τα μεθοδολογικά μονοπάτια που θ' ακολουθήσει. Η βούληση και η βούλευση της CRISPR είναι βέβαιο ότι θα χρησιμοποιήσουν ηθικούς κανόνες για την ολοκλήρωσή τους. Η αριστοτελική απορία για την ποιότητα και την σοβαρότητα των ηθικών κανόνων καθιστά την ηθική κωδικοποίηση του σταθερού προσανατολισμού της CRISPR προς το ηθικώς ορθό, αρκετά δύσκολη. Πρέπει να ισχύσουν η θεραπευτική εξατομίκευση των ηθικών κανόνων και η αρχή της επιείκειας, ώστε ο πάσχων να αντιμετωπίζεται με επιστημονικά κριτήρια και ηθικές προϋποθέσεις, που εξασφαλίζουν την προσωπικότητα του και τη θέση του στην κοινωνία. Ο ηθικός νους(12) της CRISPR αποτελεί την δυνατότητα της ν' αντιλαμβάνεται και να ενσωματώνει στον θεραπευτικό της σχεδιασμό ηθικές αλήθειες και αρχές. Αυτές οι ηθικές αλήθειες(13) δεν θα έχουν αξιωματική διατύπωση, ούτε θα πηγάζουν από κοινές και ευάλωτες ηθικές πεποιθήσεις. Θα προέρχονται από τον εθι-

σμό της CRISPR στα διλήμματα και τον προβληματισμό της κλινικής εμπειρίας, ώστε να είναι αναγνωρίσιμες και συμβατές με την πρόοδο της CRISPR, προωθώντας έτσι την ηθική ενηλικίωση(14)της CRISPR. Η αριστοτελική ευδαιμονία(15) χαρακτηρίζεται ως α) τέλειο αγαθό, β) αυτόαρκες αγαθό, γ) μη συναριθμούμενο αγαθό. Η CRISPR δεν είναι τέλειο αγαθό, είναι αιρετό αγαθό, γιατί υπηρετεί την επίτευξη άλλου αγαθού, το οποίο είναι η αποκατάσταση της γενετικής λειτουργίας. Η αυτόαρκεια της CRISPR είναι σχετική στο μέτρο που συλλειτουργεί με άλλες κλινικές κατευθύνσεις. Ο μη συναριθμούμενος χαρακτήρας υποδηλώνει την ιατρική της υπεροχή στην θεραπεία των γενετικών δυσλειτουργιών, αλλά δεν οδηγεί στην απολυτοποίησή της. Η CRISPR δεν μπορεί να εξασφαλίσει από μόνη της τη θεραπευτική ευδαιμονία του συγχρόνου ανθρώπου, χρειάζεται να συμπορευθεί με την υπόλοιπη ιατρική πράξη. Έχει μεγάλο βαθμό πιθανότητας η εμφάνιση στον βοηθικό στοχασμό των αριστοτελικών ενδόξων(16)πεποιθήσεων που αντλούν την αξία τους από τον φορέα που τις εκφράζει. Τα ένδοξα αποτελούν αρχές, θέσεις και πεποιθήσεις ομάδων ή ατόμων με κοινωνική ή επιστημονική υπεροχή (17). Ακόμη και αν είναι αληθή τα ένδοξα, δεν πρέπει να θεωρηθούν, ως αρχές που μπορούν να κατευθύνουν το έργο της CRISPR. Η αριστοτελική διάκριση ανάμεσα στα ένδοξα και τις αρχές του νευροηθικού στοχασμού συμβάλλει στην αποφυγή προσωποπαγών ηθικών απόψεων, που θα θελήσουν να κατευθύνουν μονοδιάστατα την CRISPR. Είναι πολύ σημαντική η αριστοτελική άποψη για την έννοια του έργου, το οποίο είναι περισσότερο ικανότητα και λιγότερο χρήση ή

λειτουργία. Είναι βέβαιο ότι η ρηξικέλευθη παρέμβαση της CRISPR στην γενετική ενδοχώρα του ανθρώπου προϋποθέτει τολμηρή ικανότητα. Η αριστοτελική θεώρηση επιμένει και στη μεγάλη ηθική σημασία της καλής χρήσης των ικανοτήτων(18), απομακρύνοντας την παγίδευση της CRISPR σ' έναν κλινικό ναρκισσισμό. Βέβαια, για την ηθική φυσιογνωμία της CRISPR θ' απαιτηθούν πολλά κριτήρια και όχι μόνο η καλή χρήση των ικανοτήτων της.

Παραπομπές

1. Καθοριστικό ρόλο στη συγκεκριμένη προσέγγισή μας έπαιξε το έργο του Θ. Σκαλτσά, 1993. Ο χρυσός αιών της αρετής. Αριστοτελική ηθική. Αθήνα: εκδ. Αλεξάνδρεια T. K. Johansen, 1999. Aristotle on the sense organs. Cambridge University Press.
2. Πολύτιμο το έργο του R. Lewontin, 2002. Η Βιολογία ως ιδεολογία: Το δόγμα του DNA. Αθήνα: Σύναλμα, ιδιαιτ. 127- 150.
3. Θ. Σκαλτσάς. Ο χρυσός αιών της αρετής, 27-29.
4. Ό. π. , 27-29.
5. Ό. π. , 29-31.
6. Ό. π. , 31-37.
7. Ό. π. , 37-40.
8. Ό. π. , 47-66.
9. Ό. π. . 58-65.
10. A. Rorty, 1981. Essays on Aristotle's ethics. California University Press. Σ. Βιρβιδάκης, 1991. «Ορθολογικότητα και ηθική». Θεωρία και Κοινωνία 5,137- 154.
11. Θ. Σκαλτσάς, ό. π. , 82-94.
12. ΟΟ. π. , 88-92.
13. A. Gibbard, 1990. Wise choises, Apt feelings: A theory of normative Judgments. Oxford University Press.
14. D. Suzuki, P. Knudtson, 1989. Genethics: The clash between the New Genetics and Human Values. Harvard University Press
15. Θ. Σκαλτσάς, 6, 20-27.
16. Ό. π. , 125-131.

17. F. D. Seydel, 1990. «Human gene therapy. Playing God?», Progress in clinical and biological research 352, 339-346.
18. Θ. Σκαλτσάς, ό. π. 69-82.

5. Η συνεργασία μοριακής νευροθικής και γονιδιακής θεραπείας CRISPR

Η σύγκριση της επιτυχίας του νευροθικού στοχασμού με τα θεραπευτικά επιτεύγματα της CRISPR είναι σίγουρα δυσανάλογη(1). Η σύγκριση θα γεννήσει τον φθόνο για την πρωτοπορία της CRISPR που ίσως οδηγήσει στον μηδενισμό των κλινικών κερδών, από τον νευροθικό στοχασμό. Έτσι προβάλλει η προδοσία για την εξουδετέρωση του προνομιού του αντιπάλου. Αυτή η προδοσία, που ίσως επιχειρήσει νευροθικός στοχασμός, θα δημιουργήσει ένα κύκλωμα αυτοκαταστροφής, αφού και η CRISPR θα αντιδράσει βίαια στον νευροθικό στοχασμό. Δεν πρέπει να γίνεται σύγκριση ανά μέσα στην επιδοκιμασία των νευροθικών παραινέσεων και στην επιτυχία του θεραπευτικού σχεδιασμού. Στόχος δεν είναι η ισοπεδωτική θεώρηση της CRISPR, αλλά η αμοιβαία συνεργασία με τον νευροθικό στοχασμό(2). Η ευγένεια του νευροθικού στοχασμού, η στρατηγική δηλαδή του να μην υποβαθμίσει πρώτος τον θεραπευτικό σχεδιασμό της CRISPR, είναι ασφαλής ένδειξη για την μελλοντική πορεία της βιοθικής σκέψης. Με την ευγένεια θ' αποφευχθούν οι άσκοπες και περιττές συγκρούσεις CRISPR και νευροθικού στοχασμού. Συνήθως τη δυνατότητα προδοσίας είναι πρώτη επιλογή σε αλληλεπιδράσεις μικρής διαρκείας ή σε αλληλεπιδράσεις κατά τις οποίες η διάθεση για συνεργασία δεν θ' ανταποδοθεί. Οι δύο προηγούμενες περιπτώσεις δεν αφορούν εκείνη την μορφή αλληλεπίδρασης CRISPR και νευροθικού στοχασμού, που απαιτεί μεγάλη χρονική διάρκεια(3). Η επιθετική συμπεριφορά του νευρο-

ηθικού στοχασμού και της CRISPR είναι αυτοκαταστροφική αρχικά αποδεικνύεται ισχυρή και με μεγάλη δύναμη επιβολήστων απόψεων του ενός στον άλλο, τελικά όμως καταστρέφει το περιβάλλον που τροφοδότησε την πρώτη εκδήλωση ισχύος των δύο πλευρών. Αν η CRISPR και ο νευροηθικός στοχασμός απαντούν με αμοιβαία προδοσία, τότε υπάρχει ο κίνδυνος κλιμάκωσης της αντιπαράθεσης. Αν η CRISPR και ο νευροηθικός στοχασμός δεν απαντούν με αμοιβαία προδοσία, τότε υπάρχει ο κίνδυνος της μονόπλευρης εκμετάλλευσης. Η σχέση συγγνώμης και τιμωρίας στην αλληλεπίδραση CRISPR και νευροηθικού στοχασμού εξαρτάται από τις συνθήκες του περιβάλλοντος, στο οποίο αναπτύσσεται η αλληλεπίδραση. Σε μια ατμόσφαιρα αμοιβαίων αντεκδικήσεων(4) CRISPR και νευροηθικού στοχασμού χρειάζεται μια γενναιόδωρη τακτική συγχώρησης. Αν όμως έχει διαμορφωθεί κλίμα εκμετάλλευσης της γενναιοδωρίας, συμφέρει η ελαχιστοποίηση της επιείκειας. Ο νευροηθικός στοχασμός πρέπει να συμβάλλει στην προσαρμογή της CRISPR στις αρχές του. Επίσης να έχει την ευελιξία προσαρμογής κανόνων και παραινήσεων στις κλινικές εμπειρίες της CRISPR. Επιπλέον να φροντίζει για το εφικτό της ηθικής συμπεριφοράς(5), που απαιτεί. Ο νευροηθικός στοχασμός δεν πρέπει να υποκύψει στον πειρασμό της θεωρητικής του ευφύιας και να βρεθεί σε μια μόνιμη στρατηγική αντεκδίκησης με την CRISPR. Εισάγοντας εκτός από αρχές και κανόνες και απειλητικές προειδοποιήσεις, αποτρέπει την CRISPR από την επιλογή προδοσίας των αρχών και των κανόνων. Όμως η παρατεταμένη αντεκδίκηση οδηγεί σε μια υπέρμετρη σκληρότητα, με συνεπεία η CRISPR αναπτύξει

μηχανισμούς άμυνας απέναντι στον νευροηθικό στοχασμό. Επίσης η υπερβολική περιπλοκότητα των ηθικών κανόνων, μπορεί να φανεί ως απόλυτο χάος και να προκαλέσει την δυσπιστία της CRISPR και κατά συνέπεια την προδοσία. Χρειάζεται η διαφάνεια των αρχών και των κανόνων του νευροηθικού στοχασμού. Η βαρύτητα του μέλλοντος σε σχέση με το παρόν αποτελεί σημαντικότερη παράμετρο της αλληλεπίδρασης CRISPR και νευροηθικού στοχασμού, αφού η CRISPR αποτελεί μια δυναμική και πολλά υποσχόμενη θεραπευτική παρέμβαση. Για να προωθήσουμε την μακροπρόθεσμη συνεργασία της CRISPR με τον νευροηθικό στοχασμό, χρειάζεται ή να μεγαλώσουμε την διάρκεια της αλληλεπίδρασης ή να πυκνώσουμε την συχνότητα της αλληλεπίδρασης(6). Οι δυο αυτοί τρόποι στοχεύουν στην επιβίωση της συνεργασίας. Επίσης η κατάτμηση της θεματολογίας του νευροηθικού στοχασμού και η πολυεδρική και πολυεπίπεδη προσέγγιση της CRISPR αυξάνει τις πιθανότητες συνεργασίας και μειώνει τα οφέλη μιας έκτακτης προδοσίας από την πλευρά της CRISPR. Οι συνέπειες της συνεργασίας ή της προδοσίας είναι αυτές που θα συντηρήσουν την ποιότητα της αλληλεπίδρασης νευροηθικού στοχασμού και CRISPR Υπάρχει ανάγκη η συνεργασία να σταθεροποιηθεί και η προδοσία να ελαχιστοποιηθεί. Αυτό που χρειάζεται είναι, το μακροπρόθεσμο κίνητρο της αμοιβαίας συνεργασίας να είναι ισχυρότερο από το βραχυπρόθεσμο κίνητρο της αμοιβαίας προδοσίας. Αυτή η συνεργασία νευροηθικού στοχασμού και CRISPR δεν αποτελεί αυτονόητο γεγονός. Καθιερώνεται μέσα από μακροχρόνιες διαδικασίες αλληλεπίδρασης, στις οποίες πρέπει να υπερτερεί η δύναμη

της συνεργασίας από την διάβρωση της προδοσίας(7). Κάθε προσπάθεια διαφυγής από την συνεργασία πρέπει να συνθλίβεται κάτω από τις σημαντικές αμοιβές, που προκύπτουν από αυτή την συνεργασία. Ο αλτρουισμός(8), η συμπεριφορά εκείνη που η ωφέλεια του ενός προκύπτει από την ευημερία του άλλου, είναι σημαντική παράμετρος για την θεμελίωση της συνεργασίας νευροηθικού στοχασμού και CRISPR. Η αλτρουιστική συμπεριφορά του νευροηθικού στοχασμού απέναντι στην CRISPR, ίσως επιφέρει κρίση αλαζονείας στην CRISPR, η οποία θα καρπωθεί τα οφέλη του αλτρουισμού, αλλά δεν θ' ανταποδώσει την γενναιοδωρία(9) του νευροηθικού στοχασμού. Όμως ο κίνδυνος μιας αντιστιτικής νευροηθικής, που φοβάται την κλινική πρωτοπορία της CRISPR και απλώς διαπιστώνει τις παρεκκλίσεις, μπορεί ν' αποτραπεί μόνο με την υιοθέτηση του ενεργού αλτρουισμού. Αυτός αυτοπολλαπλασιάζεται μέσα από τον σταθερό προσανατολισμό της CRISPR σε μια έντιμη και αμοιβαία συνεργασία με τον νευροηθικό στοχασμό. Η τακτική της απόλυτης αμοιβαιότητας από τον νευροηθικό στοχασμό τίθεται στους αντίποδες της όρων συνεργασίας με την CRISPR, που μπορεί να δημιουργήσει κύματα εκμετάλλευσης (waves of exploitation) του νευροηθικού στοχασμού από την η οποία θα κυριαρχήσει κλινικά και θα κατευθύνει τον νευροηθικό στοχασμό. Ένα σημαντικό στοιχείο για την επιβίωση της αμοιβαιότητας είναι η εντιμότητα στην συνεργασία, με συνέπεια την προώθηση ενός κοινού ηθικού και θεραπευτικού συμφέροντος(10). Χρειάζεται η διαμόρφωση μιας κεντρικής νευροηθικής στρατηγικής, η οποία α) θα κατευνάζει την οξύτητα της αντιπαράθεσης, β) θα τι-

μωρεί την άρνηση της συνεργασίας και γ) θα φροντίζει για την επιβίωση σε ορθολογικά πλαίσια της αμοιβαίας συνεργασίας νευροηθικού στοχασμού και CRISPR. Η συνεργασία του νευροηθικού στοχασμού με την CRISPR πρέπει να βασίζεται στην αμοιβαιότητα και η σκιά των μελλοντικών κινήσεων» πρέπει να είναι αρκετά σημαντική, για να σταθεροποιηθεί η συνεργασία(11). Οι κανόνες του νευροηθικού στοχασμού που θα συγκροτηθούν και θα επηρεάσουν τις θεραπευτικές εξελίξεις πρέπει να έχουν τα εξής χαρακτηριστικά: 1) ευγένεια: να μην προδίδει πρώτος ο νευροηθικός στοχασμός αλλά να σέβεται τον θεραπευτικό σχεδιασμό της CRISPR και να έχει καρτερικότητα 2) ευθυζία: να μην αποφεύγει ο νευροηθικός στοχασμός ν' απαντά σε προκλήσεις της CRISPR, ώστε να μη δημιουργηθεί το παράδειγμα της συμφέρουσας αμφισβήτησης των ηθικών κανόνων επιείκεια: η δύναμη του νευροηθικού στοχασμού ν' αποκαθιστά την αμοιβαία συνεργασία από έκτακτες προδοσίες και να μην εξαντλείται σε μηχανισμούς αντεκδίκησης και αναμέτρησης με την CRISPR και 4) διαφάνεια: οι κανόνες του νευροηθικού στοχασμού πρέπει να έχουν σαφήνεια και να είναι ιδιαιτέρως κατανοητοί και εφαρμόσιμοι.

Παραπομπές

1. P. Axelrod. 1998. Η εξέλιξη της συνεργασίας. Αθήνα: Καστανιώτης, ιδιαιτ. 125-158.
2. K. Sigmund, 1993. Games of life: Explorations in ecology, evolution and behavior: Oxford University Press. S Frank, 1998. Foundations of social evolution. Princeton University Press. A. L. Dugatkin, 1998. Cooperation among animals. Oxford University Press. P. Agre, 1998. The dynamic structure of everyday life. Ph. D. MIT. E. D. Paolo, 1998. «Assesing the role of social development in the evolution of cooperation», From animals to animats 5, 452- 458.
3. T. L. Beauchamp, J. F. Childress, 1994. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford Univ. Press.
4. P. Axelrod. 1998. Η εξέλιξη της συνεργασίας. Αθήνα: Καστανιώτης, 125- 158.
5. Μ. Δραγώνα-Μονάχου, 1995. Σύγχρονη ηθική φιλοσοφία. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα, ιδιαιτ. 254- 262, 274-285, 286-324.
6. P. Axelrod, 125-158.
7. S. Legge, 1996. «Cooperative lions escape the prisoner's dilemmas, Trends in Ecology & Evolution 11, 2-3. J. M. Epstein, R. Axelrod, 1995. Growing artificial societies: social science from the bottom up. MIT Press. R. Axelrod, 1998.
8. L. Castro, J. Serrano, M. Toro 1998. «Conceptual capacity to categorize and the evolution of altruism», Journal of Theoretical Biology 192, 561- 565. E. O. Wilson,

1998. «Consilience and Complexity», Complexity 3, 5, 17-22.
9. T. N. Sherratt, G. Roberts, 1998. «The evolution of generosity and choosiness in cooperative exchanges», Journal of Theoretical Biology 193, 167- 177.
10. T. Marteau, M. Richards (eds), 1996. The troubled helix: Social and psychological implications of the new human genetics. Cambridge University Press. R. Cook-Deegan, 1994. The gene wars: science, politics and the human genome. New York: Norton. M. S. Frankel, A. H. Teich (eds), 1993. The genetic frontier: Ethics, law and policy. American Association Advancement Science. Η αρχή του κοινού ηθικού και θεραπευτικού συμφέροντος αποτελεί μετεξέλιξη της ανθρωπικής αρχής· βλ. M. J. Rees, 1997. «Anthropic reasoning», Complexity 3,1, 17-21.
11. P. S. Harper, A. J. Clarke, 1997. Genetics society and clinical practice. Bios Scientific Publication.

III. ΑΡΧΕΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΝΘΡΩΠΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ CRISPR

Ένας ορισμός του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος αποτελεί και μία μορφή οριστικής τοποθέτησης απέναντι σ' αυτό γι' αυτό χρειάζεται να προωθηθούν σε επίπεδο ορισμού τα ανθρωπολογικά μας ενδιαφέροντα. Ο άνθρωπος, όχι ως ο κορυφαίος βιολογικός στόχος, αλλά ως ο μόνος ενσυνείδητος βιολογικός στόχος, είναι αυτός, που έχει την ικανότητα να αναρωτηθεί για την αξία και την αποτελεσματικότητα της βιοτεχνολογικής πράξης(1). Αυτός που συνειδητοποιεί, ότι το κοινό γενετικό του έδαφος με τους άλλους βιολογικούς στόχους τον καθιστά θεματοφύλακα της γενετικής τους αυτοτέλειας, που τίθεται σε διακινδύνευση, όταν εγκαθίσταται στην γενετική τους ενδοχώρα το νευροτεχνολογικό επίτευγμα. Ο πλέον αυστηρός στην διατύπωση του και με σημαντικές ανθρωπολογικές προεκτάσεις είναι ο ορισμός του νευροτεχνολογικού επιτεύγματος, ως επέκταση των γενετικών λύσεων και άρση των γενετικών αδιεξόδων. Αυτός ο ορισμός δεν είναι εκ των προτέρων θετικός ή θριαμβευτικός, αντίθετα περιέχει παράλληλα και την φιλοδοξία της βιοτεχνολογικής πράξης(2), αλλά και την έντονη αμφισβήτηση. Αναφέρεται σ' αυτό, που επιδιώκει το βιοτεχνολογικό επίτευγμα· είναι ένας ορισμός περιγραφικός της βιοτεχνολογικής υπεροψίας, γι' αυτό έχει τόσο έντονο ανθρωπολογικό χαρακτήρα, διότι θέτει σε οριακή εγρήγορση τον σύγχρονο άνθρωπο, που θέλει να ξανασυζητήσει προκλητικούς όρους, όπως γενετικές λύσεις και γενετικά αδιέξοδα. Είναι

ένας οργισμένος ορισμός, που εμπεριέχει την ανέκφραστη ακόμα αμφισβήτηση. Ένας ορισμός, που δεν τιθασσεύεται από τον φιλοσοφικό του σχολιασμό, αλλά κινητοποιεί την κριτική επανατοποθέτηση του συγχρόνου ανθρώπου απέναντι στα γενετικά του θεμέλια και την αντίσταση στην βιοτεχνολογική του εργαλειοποίηση.

Ανθρωπολογικές προϋποθέσεις

1. Η προσπάθεια ν' αποκτήσουν νομική υπόσταση οι προσδοκίες για την έκβαση του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος αποτελεί μία κορυφαία τάση της σύγχρονης κριτικής. Όμως, όσο δεσμευτικές και αν είναι οι προϋποθέσεις, το βιοτεχνολογικό επίτευγμα δεν θ' απομακρυνθεί από τους θεμελιώδεις στόχους του στην αναδιάρθρωση του γενετικού υλικού.
2. Αυτό σημαίνει ότι, η θεσμική υπεράσπιση των όποιων επιφυλάξεων και αντιρρήσεων πάσχει, μη έχοντας την δυνατότητα ν' αποτυπώσει εφάπαξ τα θεμελιώδη συμφέροντα του συγχρόνου άνθρωπου(3). Αυτό μπορεί να το κάνει μόνο η κατάκτηση της γενετικής αυτοσυνειδησίας, η επίγνωση δηλ. ότι το γενετικό υλικό δεν υπόκειται σ' έναν ατομοκεντρικό θρυμματισμό, αλλά συνιστά την κοινή και έσχατη θεμελίωση της ζωής.
3. Η βιοτεχνολογική παρέμβαση δεν αφορά μόνο τον συγκεκριμένο βιολογικό στόχο, αλλά όσους συγκροτούνται από το ίδιο γενετικό υλικό, έχουν αναπτυχθεί στο ίδιο γενετικό έδαφος και οφείλουν την έσχατη αποκρυπτογράφηση τους στον ίδιο γενετικό κώδικα(4).
4. Τίποτα δεν συνδέει περισσότερο τον άνθρωπο με το φυ-

- σικό του περιβάλλον από την κοινή γενετική του σύσταση. Αυτή η οικουμενική επίγνωση συνιστά την κορυφαία ανθρωπολογική αρχή της γενετικής αυτοσυνειδησίας.
5. Η συναίνεση στο βιοτεχνολογικό επίτευγμα δεν ανακαλείται, η παρέμβαση στον βιολογικό στόχο έχει ήδη διαμορφώσει ένα τραυματισμένο δικαίωμα, εκείνο της γενετικής ανεξαρτησίας, που διαφύλαξε η εξελικτική δυναμική και η απρόβλεπτη ροή των φυσικών πραγμάτων. Εδώ χρειάζεται η ώθηση της επιτακτικής ευθύνης απέναντι στον δυναμικό και δραματικό χαρακτήρα της βιοτεχνολογικής παρέμβασης.
 6. Οι εκ των υστέρων θετικές κρίσεις για την επιτυχία και την αναγκαιότητα του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος αποτελεί στάση αμηχανίας. Το υποκειμενικό δικαίωμα του βιολογικού στόχου, να παραμείνει γενετικά ανεξάρτητος, καθίσταται, στο μέτρο της κοινής γενετικής μας σύστασης, άξιο αδιαφιλονίκητης προστασίας.
 7. Η επιτακτική ευθύνη για τον κάθε βιολογικό στόχο ξεχωριστά έχει την δύναμη ν' αναπληρώσει την ελλείπουσα συναίνεση του ίδιου του βιολογικού στόχου και να προσδώσει έναν ανεξάλειπτο χαρακτήρα δημοκρατίας στην βιοτεχνολογική πράξη.
 8. Το βιοτεχνολογικό επίτευγμα κινδυνεύει να φθάσει σε επίπεδα υψηλής περιπλοκότητας, αν απαλλαγεί από λειτουργίες, που υπηρετούν την κατανόηση και την συναίνεση του συγχρόνου ανθρώπου. Στο μέτρο που η περιπλοκότητά του αυξάνει, γίνεται πλέον αδέσμευτο από κριτικές επιφυλάξεις και τεκμηριωμένες αντιρρήσεις και παράλληλα αποκτά έναν διακανονιστικό

- χαρακτήρα στην αλληλεπίδραση του ανθρώπου με το φυσικό του περιβάλλον.
9. Η βιοτεχνολογική πράξη αποκτά έναν επιτακτικό χαρακτήρα, στο μέτρο που σημασία έχει όχι η κοινωνική της επαλήθευση, αλλά η θεραπευτική της ισχύς.
 10. Χρειάζεται λοιπόν ν' αναπτυχθεί μία θεμελιώδης ανθρωπολογική διάσταση στην βιοτεχνολογική πράξη, η οποία θα εξασφαλίζει την ηθική της αναίρεση κάθε φορά, που ο βιολογικός στόχος θ' αντιμετωπίζεται μηχανιστικά χωρίς εναλλακτικές δυνατότητες.
 11. Η βιοτεχνολογική πράξη, αδιαφορώντας για την βαθιά τεκμηρίωση της γενετικής γνώσης με το εύθραυστο επιχείρημα της άμεσης θεραπευτικής και διατροφικής παρέμβασης, ακολουθεί έναν δρόμο κοινωνικής αποξένωσης του CRISPR από την ανάγκη ευρύτερης και πληρέστερα τεκμηριωμένης συναίνεσης.
 12. Αυτή η κοινωνική αποξένωση ευνοεί τελικά το ηθικά αδιάφορο CRISPR, αποκλιμακώνοντας την έντονη απαίτηση για προσδιορισμό των θεμελιωδών συμφερόντων του βιολογικού στόχου(5).
 13. Έτσι ο σύγχρονος άνθρωπος αντιμετωπίζεται ως τελικός καταναλωτής του βιοτεχνολογικού προϊόντος, με αποφλοιωμένο το βιοτεχνολογικό επίτευγμα από επείγουσες ανθρωπολογικές προτεραιότητες, που προηγούνται της βιοτεχνολογικής πράξης, με συνεπεία, η επιφύλαξη να θεωρείται ισχυρόγνωμοσύνη και μνησικακία. Είναι ανάγκη η συμμετοχή ακόμη και αυτών, που ευνοούνται από την βιοτεχνολογική πρόοδο, στην κριτική αποτίμηση του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος.

14. Η επίπονη συμμετοχή στην αφετηρία της βιοτεχνολογικής πράξης δεν έχει την σημασία μιας χρονίζουσας και αναβλητικής τακτικής, αλλά της εργώδους προσπάθειας να προσδιορισθούν με ακρίβεια οι προϋποθέσεις επιβράδυνσης ή επίσπευσης της βιοτεχνολογικής παρέμβασης.
15. Ο βιολογικός στόχος αποτελεί το πεδίο, στο οποίο πραγματώνεται η βιοτεχνολογική επινόηση, αποκτά, δηλ. τον χαρακτήρα του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος και από τον βιολογικό στόχο εκπορεύεται το βιοτεχνολογικό αποτέλεσμα, αλλά και το μαθησιακό αποτέλεσμα, που αφορά την κατανόηση του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος.
16. Ο άνθρωπος όμως, ως βιολογικός στόχος, δεν αποτελεί παθητικό στόχο της CRISPR, αλλά έχει την εναλλακτική δυνατότητα της κριτικής απογοήτευσης και της εσωτερικής συνειδησιακής σκλήρυνσης απέναντι στο βιοτεχνολογικό επίτευγμα.
17. Αυτή η εναλλακτική δυνατότητα χαρίζει στον άνθρωπο την δυνατότητα της αυτοπροστασίας από την μετατροπή του σε αδιαφανή βιολογικό στόχο(6) και παράλληλα έχει την διακριτική ικανότητα να θέτει ζητήματα για την διαφύλαξη και κάθε άλλου βιολογικού στόχου.
18. Η απόλυτη ταύτιση όμως με την ωφέλεια της βιοτεχνολογικής πράξης οδηγεί σε παραίτηση του σύγχρονου ανθρώπου από την κρίσιμη υπευθυνότητα της διαφύλαξης του γενετικού του εαυτού. Την ώρα που συναινεί χρησιμοθηρικά στο βιοτεχνολογικό επίτευγμα, εκείνη την στιγμή έχει θέσει σε υψηλή διακινδύνευση την γενετική του αυτοτέλεια.

19. Όταν το βιοτεχνολογικό αποτέλεσμα δεσμεύει υπερβολικά τον σύγχρονο άνθρωπο, ενισχύοντας το κύρος του μέσα από την έκπληξη του συγχρόνου ανθρώπου μπροστά στην εντυπωσιακή παρέμβαση, τότε το βιοτεχνολογικό επίτευγμα έχει απομακρυνθεί από τους ειλικρινείς στόχους του.
20. Αν η βιοτεχνολογική πράξη δεν αποκρίνεται στις επιφυλάξεις και αντιρρήσεις, αυτό σημαίνει ότι η βιοτεχνολογική διαδικασία έχει τόσο τυποποιηθεί και έχει αποκτήσει επαναληψιμότητα, ώστε να έχει χάσει τα κοινωνικά της αντανακλαστικά.
21. Το βιοτεχνολογικό επίτευγμα πρέπει να επιδιώξει την εύχρηστη αλληλεπίδραση του με τον σύγχρονο άνθρωπο, ώστε η ορθότητα του να μην εκβιάζεται, αλλά να τεκμηριώνεται(7).
22. Αν η απαίτηση της βιοτεχνολογικής έρευνας για προνομιακή μεταχείριση απέναντι σε άλλες εναλλακτικές ερευνητικές δυνατότητες συναντηθεί με την τάση του συγχρόνου ανθρώπου, ν' αποποιηθεί κάθε υπαιτιότητα για το βιοτεχνολογικό σφάλμα, που μπορεί να προκύψει, τότε το CRISPR γίνεται δύσχρηστο και απρόσιτο και όσοι μετέχουν σ' αυτό έχουν ήδη απωλέσει μεγάλο μέρος της κοινωνικής και βιολογικής τους αυτονομίας.
23. Οι ανισότητες αποκτούν κυρίαρχη σημασία στην βιοτεχνολογική διαδικασία, αποτελεί επικίνδυνη ανταπάτη η πεποίθηση της ισότιμης και ανεμπόδιστης πρόσβασης όλων, οικουμενικά και διαχρονικά, στα οφέλη του CRISPR.
24. Αυτές οι ανισότητες στην πρόσληψη και χρήση της

- βιοτεχνολογικής πράξης δεν έχουν ακόμη γίνει ορατές, λόγω της ανάπτυξης ενός είδους γενικευμένης εμπιστοσύνης στις τεχνολογικές δυνατότητες της σύγχρονης επιστήμης, με συνέπεια να συσκοτίζονται οι σημαντικές διαφοροποιήσεις στην διάχυση του CRISPR(8).
25. Ακόμη και σήμερα, που βρισκόμαστε στην νηπιακή ηλικία τηςβιοτεχνολογίας, υπάρχουν βιοτεχνολογικά ανεπτυγμένες και βιοτεχνολογικά υπανάπτυκτες χώρες, ακόμη και βιοτεχνολογικά αδιάφορες περιοχές του πλανήτη. Μόνο η ένταξη του CRISPR στην κοινωνική διαβούλευση, δηλ. η διαμόρφωση οικουμενικών κριτηρίων στις βιοτεχνολογικές αποφάσεις, μπορεί ν' αποτρέψει την γενετική διαστρωμάτωση της μελλοντικής κοινωνίας. Η διαφύλαξη της κοινωνικής σημασίας του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος θα αποτρέψει την προνομακική διανομή των βιοτεχνολογικών λύσεων.
 26. Η υψηλή περιπλοκότητα της βιοτεχνολογικής παρέμβασης καθιστά εντελώς απρόβλεπτο τον μελλοντικό βηματισμό της βιοτεχνολογίας. Η κάθε μορφή εφησυχασμού, που θεωρεί την βιοτεχνολογική πράξη αυστηρά οριοθετημένη και ακραιφνώς αντικειμενική, αποτελεί επικίνδυνη αυταπάτη. Χρειάζεται να χαρτογραφηθούν με ιδιαίτερη περισυλλογή οι δυνατότητες της CRISPR και να συντελεσθεί η αυστηρή εξειδίκευση αυτών των δυνατοτήτων.
 27. Να θεμελιωθεί επαρκώς ο προσανατολισμός της βιοτεχνολογικής πράξης και να αποτραπεί ο κίνδυνος της μονομερούς εργαστηριακής νομιμοποίησης του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος.

28. Να τεθεί πάλι το κορυφαίο ανθρωπολογικό ερώτημα, για το δικαίωμα του σύγχρονου ανθρώπου ν' αποφασίζει αξιωματικά μέσα από μία ανεπιφύλακτη βιοτεχνολογική παρέμβαση για την γενετική μοίρα του ίδιου και του υπόλοιπου φυσικού κόσμου.
29. Η τυχαιότητα των συνεπειών, στην οποία υπόκειται το βιοτεχνολογικό επίτευγμα, συνεπάγεται την πολλαπλότητα στην κριτική στάση του συγχρόνου ανθρώπου απέναντι σ' αυτό. Ο συγκεκριμένος άνθρωπος δυσκολεύεται να συνθέσει τα πολλά και διαφορετικά επίπεδα της βιοτεχνολογικής πράξης, δυσκολεύεται να σταθεί σ' εκείνη την απόσταση, που θα του επιτρέψει την ολική θεώρηση της άφθονης βιοτεχνολογικής πτυχολογίας.
30. Σ' αυτή την αγωνία της χαμένης ενότητας, η αρχή του ενός παντός-ανθρώπου, δηλ. του επαναπροσδιορισμού του ως του κεντρικού και μοναδικού άμεσα η έμμεσα βιολογικού στόχου(9).
31. Έχει τη δυνατότητα να εξισώσει την αστάθμητη αγωνία της παρακολούθησης με την συνδιαλλαγή των πολλών επίπεδων της βιοτεχνολογικής παρέμβασης.
32. Όπου και αν γίνεται η βιοτεχνολογική παρέμβαση, τελικός αποδεκτής είναι ο άνθρωπος, η διάκριση της βιοτεχνολογίας σε βιοτεχνολογία του ανθρώπου, των ζώων, των φυτών και των βακτηρίων είναι ανελαστικά εργαλειακή και ανθρωπολογικά παραπλανητική. Το βιοτεχνολογικό επίτευγμα σ' όλη του την πορεία, από την σταγόνα ως τον χείμαρρο, αφορά συναγερμικά τον άνθρωπο.

33. Η συναίνεση στο βιοτεχνολογικό επίτευγμα πρέπει να περάσει μέσα από τις συμπληγάδες της αμφιθυμίας του σύγχρονου ανθρώπου, για τον οριστικό προσανατολισμό του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος.
34. Αυτή η οικεία αμφιθυμία και αμφιρρέπεια εξασφαλίζει στον σύγχρονο άνθρωπο την δυνατότητα, να παραμείνει ανεξάρτητος και επιφυλακτικός απέναντι σ' έναν καιροσκοπικό σχεδιασμό ετεροκαθορισμένων προθέσεων και προσχεδιασμένων απαιτήσεων, που οδηγούν σ' ένα αδιέξοδο όραμα βιοτεχνολογικής ευδαιμονίας.
35. Ο αμφίθυμος άνθρωπος αποτελεί συστατική προϋπόθεση της κριτικής θεώρησης του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος, γιατί δεν είναι εύκολο να στρατοπεδεύσει σε μόνιμες και αμετάκλητες επιλογές(10). Αυτή η αμφιθυμία του χαρίζει την δυνατότητα της παραγωγικής δυσπιστίας και το μοναδικό αίσθημα της ελεύθερης απόφασης, ακόμη και όταν το δέλεαρ της βιοτεχνολογικής απόλαυσης φαίνεται ανυπέρβλητο.
36. Αποτελεί ολέθριο ενδεχόμενο, η ταύτιση του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος με το βιολογικά αληθινό και το γενετικά δίκαιο, δηλ. Η μονόπλευρη προοπτική, ότι είναι αναπόφευκτη η βιοτεχνολογική αξιοποίηση της γενετικής γνώσης.
37. Αν αυτό ισχύσει, κάθε επιφύλαξη και αντίρρηση(11) στην βιοτεχνολογική διαδικασία δεν θα έχει νόημα.
38. Εδώ θα συμβάλλει σημαντικά η ανακάλυψη των ειδικότερων προϋποθέσεων, που πρέπει να συντρέχουν για την βιοτεχνολογική αναστάτωση του βιολογικού στόχου. Παράλληλα θα εντάξει την διαφύλαξη του βιο-

- λογικού στόχου στην ευρύτερη οπτική της γενετικής αλληλεγγύης, που θα διευρύνει απεριόριστα τα όρια προστασίας του.
39. Η συναδέλφωση του ανθρώπου με το φυσικό του περιβάλλον με εφιαλτήριο την κοινή γενετική του σύσταση, θα εξασφαλίσει την ετοιμότητα του, αλλά και την εντιμότητα της βιοτεχνολογικής πράξης.
 40. Η περιπλοκότητα της αλληλεπίδρασης βιοτεχνολογικού επιτεύγματος και κοινωνικού σώματος εγκαθιστά με γρήγορους ρυθμούς την βιοτεχνολογική καθημερινότητα, που βιώνουμε κυρίως ειδησεογραφικά, με συνεπεία η έκβαση της βιοτεχνολογικής πράξης να έχει αποκτήσει επείγουσα κοινωνική σημασία.
 41. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, ν' αναπτύσσονται σημεία επαφής βιοτεχνολογίας και κοινωνίας, η οποία όμως, για να έχει αξία, πρέπει να είναι ορθολογικά υπολογισμένη(12). Αλλιώς οδηγεί σε παρερμηνεία του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος, αποδίδοντας του θετικά ή αρνητικά χαρακτηριστικά, που δεν του ανήκουν.
 42. Αυτή η ορθολογικά υπολογισμένη επαφή θα αποτρέψει την μονοδιάστατη επικράτηση, ως κριτηρίου της ηθικής ποιότητας της βιοτεχνολογικής πράξης, της πλειοψηφικής συμμετοχής στο θεραπευτικό ή διατροφικό αποτέλεσμα(13).
 43. Οι ανθρωπολογικές προϋποθέσεις της βιοτεχνολογικής πράξης προεξοφλούν μία κυκλική κίνηση, που ξεκινά από τις ανάγκες του σύγχρονου ανθρώπου και υποχρεωτικά επιστρέφει σ' αυτές.
 44. Όμως αυτή η κεντρομόλος βιοτεχνολογία δεν εγγυάται

αυτονόητα τον ανθρωπολογικό της χαρακτήρα· χρειάζεται η συνοχή των κινήσεων, δηλ. ο πυκνός ανθρωπολογικός εμπλουτισμός όλων των σταδίων του βιοτεχνολογικού βηματισμού, η με κάθε τρόπο συνεχής επισήμανση του αυστηρά ανθρωπολογικού χαρακτήρα του γενετικού υλικού.

45. Κάθε βιολογικός οργανισμός έχει την δική του γενετική οργάνωση, αλλά από την στιγμή, που συμμετέχει στο κοινό γενετικό έδαφος του ανθρώπου, αποκτά ανθρωπολογικό ενδιαφέρον. Το DNA της *Drosophila melanogaster* έχει και αυτό ανθρωπολογικά χαρακτηριστικά, στο επίπεδο της κοινής γενετικής τύχης.
46. Η βιοτεχνολογική πράξη, σε όποιο βιολογικό στόχο και αν ασκείται, διατηρεί τις έντονες και απαράγραπτες ανθρωπολογικές της ιδιότητες.
47. Από συστημική άποψη, όσο υψηλότερη είναι η περιπλοκότητα της βιοτεχνολογικής πράξης, τόσο επιτακτικότερη γίνεται η εγγενής αυτονομία της, με συνέπεια να επιβαρύνεται η επιδίωξη της δυνατής ορθολογικότητας στον έλεγχο και τον προγραμματισμό του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος. Εδώ πρέπει να γίνει η αυστηρή διάκριση αποτελεσματικότητας και αξίας.
48. Η ταύτισή τους αποτελεί σημαντική διακινδύνευση, εισάγοντας στην ηθική θεώρηση(14) του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος τον κίνδυνο της φυσιοκρατικής πλάνης, την συναγωγή του πρέπει από το είναι.
49. Παράλληλα είναι απαραίτητη όχι μόνο η διάκριση, αλλά και η συνυποταγή αξίας και αποτελεσματικότητας σε έναν εκτεταμένο ηθικό σχολιασμό των βιοτεχνολογικών

αποφάσεων, κατά τον οποίο ο αποφασίζων θα έχει την ευθύνη της εκπλήρωσης των στόχων και την τήρηση των αρχών, που έχουν τεθεί. Θα επωμίζεται δεσμεύσεις για το μέλλον, ώστε να εξαρτάται η βιοτεχνολογική πράξη από επαρκώς και πολλαπλώς αιτιολογημένους στόχους.

50. Η συμμετοχή στο βιοτεχνολογικό αποτέλεσμα θεωρείται άνευ όρων, προσφέρεται σε όλους και μπορούν να το απολαύσουν όλοι· φαίνεται να μην υπάρχουν κανόνες συμμετοχής.
51. Το βιοτεχνολογικό επίτευγμα διακηρύσσει τον αταξικό και απροϋπόθετο χαρακτήρα του. Όλοι είναι προσκεκλημένοι στην γενετική ευδαιμονία των βιοτεχνολογικών λύσεων. Εδώ βρίσκεται η πιο επικίνδυνη αυταπάτη, η πιο εσφαλμένη ερμηνεία της βιοτεχνολογικής πράξης.
52. Ο απερίσπαστος και προσηλωμένος στο βιοτεχνολογικό αποτέλεσμα άνθρωπος χάνει το δικαίωμα, αλλά και την ικανότητα κριτικής, η βιοτεχνολογία μοιράζει ρόλους και η ελεύθερη συμμετοχή είναι ήπια αυταρχική μορφή δέσμευσης.
53. Η ηθική και γενετική αβεβαιότητα του βιοτεχνολογικού αποτελέσματος παρουσιάζεται ως ατεκμηρίωτη πεποίθηση και όσοι αρνούνται, να εκπλήσσονται από την βιοτεχνολογική θαυματοποιία, εξασφαλίζουν την αρνητική ταυτότητα του μνησικάκου και του σκοταδιστή.
54. Σ' αυτή την απατηλή συναίνεση μόνη διέξοδος είναι η αυτοδέσμευση του συμμετέχοντος σε σύστημα αξιών, που ενδιαφέρεται όχι μόνο για την ορθότητα και χρησι-

- μότητα του αποτελέσματος, αλλά κυρίως για τον ορθό βηματισμό, που ακολουθήθηκε μέχρι τη φανέρωση του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος.
55. Κάθε προσπάθεια χειραγώγησης της βιοτεχνολογικής πράξης σε όλη της την έκταση από το κέντρο στην περιφέρεια, από το βάθος στην επιφάνεια, αποτελεί επιπόλαιη πλάνη. Χρειάζεται όχι μία εχθρική διάθεση, που προετοιμάζεται για διαρκή σύγκρουση, αλλά ένας κριτικός λόγος διευθέτησης της βιοτεχνολογικής πράξης.
 56. Ούτε το αίσθημα της οριστικής κατοχής και χρήσης εξασφαλίζει τον ορθό προσανατολισμό και την μετριοπαθή χρήση του. Η αυστηρότητα στην χρήση των βιοτεχνολογικών δυνατοτήτων πρέπει να είναι η ίδια αυστηρά τεκμηριωμένη η δυσπιστία και ο δισταγμός δεν συνιστούν επιχειρήματα, ούτε η οξύτητα και ο αντιβιοτεχνολογικός φανατισμός.
 57. Αυτή η τεκμηριωμένη αυστηρότητα(15) λειτουργεί ως εκείνη η απαράβατη αρχή, που αποπλίζει την ασυγκράτητη βιοτεχνολογική θέληση και παράλληλα εξασφαλίζει την συμπίκνωση του κριτικού λόγου, καθιστώντας τον δύναμη ευθύνης, που αναδεικνύει το κύρος της ανθρώπινης εμπειρίας.
 58. Η κάθε μορφή διαφωνίας με το βιοτεχνολογικό επίτευγμα οφείλει να μην πάρει την μορφή μιας μόνιμης και αθεράπευτης μνησικακίας, προστάδιο ενός σκληρού αντιβιοτεχνολογικού φανατισμού, αλλά πρέπει οποιαδήποτε αντίρρηση, επιφύλαξη, διαφωνία ή σύγκρουση με την βιοτεχνολογική πράξη ν' αποκτήσει θεσμική κατοχύρωση.

59. Οι διαψεύσεις, που θα προκληθούν από την αρνητική έκβαση τουβιοτεχνολογικού επιτεύγματος, να ενσωματωθούν στον επαναπροσδιορισμό των προϋποθέσεων και των στόχων της βιοτεχνολογικής πράξης(16).
60. Η βιοτεχνολογία, που δεν έχει την δύναμη να εντοπίσει το βιοτεχνολογικό σφάλμα, είναι βέβαιο ότι θα το επαναλάβει.
61. Αν η όποια αποτυχημένη παρέμβαση δεν αποτελέσει κίνητρο αυτοκριτικής, τότε θα έχουμε μία αεικίνητη, απεριόριστα ελεύθερη βιοτεχνολογική πράξη, ανοσοποιημένη στην διαφωνία, η οποία, πέρα από τεχνολογία γενετικής παρέμβασης, θα λειτουργεί και ως μηχανισμός περιθωριοποίησης, όσων τολμήσουν, να σχολιάσουν ηθικά ή αξιολογικά τις επιδιώξεις της.
62. Το βιοτεχνολογικό επίτευγμα εμφανίζεται ως κυρίαρχο στις θεραπευτικές και διατροφικές επιλογές της σύγχρονης επιστήμης. Εμφανίζεται να κατέχει καταστατική θέση, η οποία όμως δεν αποτελεί τεκμήριο ουσιαστικής υπεροχής.
63. Από την άλλη ο βιοηθικός στοχασμός άλλες φορές αναδιπλώνεται σ' έναν τυπικό ρόλο προσχεδιασμένου σχολιασμού και άλλες φορές εκφράζει μία βεβιασμένη εναντίωση στις βιοτεχνολογικές επιλογές.
64. Συνιστά άμεση ανάγκη η αμοιβαία πειθαρχία βιοτεχνολογίας και βιοηθικής σε διαδικασίες, που θα οριοθετήσουν την εγγενή επιθετικότητα τους, θα αποκλείουν την δημιουργία αντισχεδίων της μιας πλευράς εις βάρος της άλλης, θ' αναζητούν την ηθική πραγματικότητα, όπως αυτή διαμορφώνεται(17),όχι συγκυριακά, αλλά ως έκ-

φραση της δημιουργικής συνύπαρξης του ανθρώπου με το φυσικό του περιβάλλον.

65. Η βιοτεχνολογία έχει ανάγκη από βαθύτατα θεμελιωμένο ηθικό λόγο και όχι από ηθικολόγους. Μία από τις πιο ανησυχητικές φιλοδοξίες του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος είναι, η αίσθηση ότι πάντοτε- εν-δικαίω-είναι, έχοντας ως στόχο την επίλυση κορυφαίων θεραπευτικών και διατροφικών ζητημάτων, στα οποία δεν θέλει ν' αποτελεί σημαντική λύση, αλλά την μοναδική λύση.
66. Από την άλλη, ο βιοηθικός στοχασμός με ανυποχώρητη αντικειμενικότητα, έχοντας την βεβαιότητα της αυτονόητης δικαιοσύνης των επιφυλάξεων του, διεκδικεί και αυτός την ανεπιφύλακτη συμμαχία του σύγχρονου ανθρώπου, ο οποίος καθίσταται πεδίο βιοτεχνολογικής και βιοηθικής αντιπαλότητας.
67. Οι επιδιωκόμενοι στόχοι της βιοτεχνολογίας και της βιοηθικής είναι αυθαίρετοι, στο μέτρο που επιθυμούν την κατίσχυση του ενός εις βάρος του άλλου. Η κατάργηση της αντιπαλότητας με την θεσμική εύνοια μιας από τις δύο πλευρές αποτελεί επικίνδυνο ολίσθημα.
68. Αυτό, που χρειάζεται, είναι η αμοιβαία ανταλλαγή προοπτικής της βιοτεχνολογίας με την βιοηθική, δηλ. το υψηλό ενδιαφέρον για κρίσιμα θεραπευτικά και διατροφικά ζητήματα, αρκετά πολύπλοκα για να υποκύψουν στην ηθική τους αποσιώπησης και η βιοηθική προς την βιοτεχνολογία προσφέρει τον ασυμβίβαστο σεβασμό στην γενετική αυτοτέλεια του βιολογικού στόχου(18).

69. Το βιοτεχνολογικό επίτευγμα πυροδοτεί τον ενθουσιασμό του σύγχρονου ανθρώπου για την λύτρωσή του από περίπλοκες και ανίατες γενετικές ασθένειες, που δεν πλήττουν μόνο βιολογικά τον άνθρωπο, αλλά λόγω της απρόσιτης θεραπευτικά γενετικής τους αιτίας, προσδιορίζουν οριστικά και αμετάκλητα την ταυτότητα και πορεία ζωής του γενετικά ασθενή.
70. Η δυνατότητα της βιοτεχνολογίας, μέσω της γονιδιακής θεραπείας, να ελέγξει τους μηχανισμούς γένεσης της γενετικής ασθένειας, αποτελεί εφαλτήριο μεγάλων θεραπευτικών προσδοκιών. Όμως πρέπει να γίνει σαφής διάκριση ανάμεσα σ' αυτό, που αποτελεί απροσδιόριστη χρονικά θεραπευτική υπόσχεση και σ' αυτό, που ισχύει ως κλινική εμπειρία και πρακτική.
71. Η ανθρώπινη ιστορία γράφεται με άμεσες και επίκαιρες επιλογές, η συγκρότηση μιας βιοτεχνολογικής ουτοπίας θα παρασύρει όλους μας σε γενικευμένη αδιαφορία για την υπεράσπιση της γενετικής μας αυτοτέλειας.
72. Η έμπρακτη αυτοσυγκράτηση του σύγχρονου ανθρώπου απέναντι στην βιοτεχνολογική εποποιία θα επαναπροσανατολίσει το βιοτεχνολογικό επίτευγμα σε οικουμενικές αξίες.
73. Τη βιοτεχνολογία και τον σύγχρονο άνθρωπο τους συνδέει η αρχή των όμοιων προσόντων. Η ασυγκράτητη φιλοδοξία και άμετρη υπεροψία του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος να επηρεάσει αποφασιστικά την γενετική ταυτότητα του βιολογικού στόχου, αποτελεί εικόνα της ίδιας φιλοδοξίας και υπεροψίας, που χαρακτηρίζει τον σύγχρονο άνθρωπο στις περισσότερες επιλογές του (19).

74. Στον έντονο κυματισμό της βιοτεχνολογικής έρευνας βλέπουμε τον εαυτό μας και την καθημερινότητα μας. Όμως ο σύγχρονος άνθρωπος δεν έχει μεταβιβάσει ακόμα στην βιοτεχνολογική πράξη τις αρετές του, την περισυλλογή και την προσήλωση του σε διαχρονικές και οικουμενικές αξίες.
75. Αποτελεί επείγουσα απαίτηση το βιοτεχνολογικό επίτευγμα ν' αποτελεί όχι μόνο εφαρμογή των εργαστηριακών προϋποθέσεων, αλλά κυρίως έμπρακτη εφαρμογή της συνείδησης και του λόγου του σύγχρονου ανθρώπου. Ν' αποτελέσει την κορυφαία επαγρύπνηση της ανθρώπινης συνείδησης απέναντι στο φυσικό περιβάλλον και την ίδια την γενετική ταυτότητα του ανθρώπου.
76. Τα δικαιώματα του συγχρόνου ανθρώπου, ιδιαιτέρως προβεβλημένα, πάσχουν από υπέρμετρη εργαλειοποίηση, σε σημείο η βιοτεχνολογική πράξη να μην υπόκειται στο δικαίωμα κριτικής, αλλά αυτή η ίδια η βιοτεχνολογική πράξη να αποτελεί αποκλειστικό δικαίωμα του ανθρώπου, του οποίου η άσκηση θεωρείται επείγουσα.
77. Όμως αυτή η μετατροπή του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος σε αναμφισβήτητο δικαίωμα του σύγχρονου ανθρώπου υπονομεύει την κριτική του αποτίμηση. Απαιτείται η ηθικοποίηση αυτού του δικαιώματος, με την έννοια της συμβολής του στην κοινωνική συνύπαρξη.
78. Το επιχείρημα της δικαιωματικής βιοτεχνολογικής παρέμβασης παραμένει αφελές, όσο θεμελιώνεται στην αδιαλλαξία της βιοτεχνολογικής κοινότητας να θεωρεί τις προσδοκίες της δεσμευτικές για όλη την κοινωνία.

79. Τα όρια του εφικτού στην σύγχρονη βιοτεχνολογική πράξη συνεχώς διαστέλλονται και ο άνθρωπος νιώθει την ανάγκη ν' απομακρυνθεί από ένα περίπλοκο παιχνίδι θέσεων και αντιθέσεων. Περισσότερο τον ενδιαφέρουν οι δυνατότητες απαλλαγής παρά οι ευκαιρίες συμμετοχής σε έναν κριτικό απολογισμό της βιοτεχνολογικής έρευνας.
80. Η μόνη δυνατότητα, ν' αντιστραφεί αυτή η εκφυλιστική εσωστρέφεια, είναι η κοινωνική γενίκευση των επιφυλάξεων, η διάχυτη διάθεση για επιβράδυνση της βιοτεχνολογικής διαδικασίας, προκρίνοντας την συσσώρευση περισσότερο τεκμηριωμένης γενετικής γνώσης.
81. Ο σύγχρονος άνθρωπος απέναντι στην βιοτεχνολογία δεν πρέπει να υποστηρίζει ανεπιβεβαίωτες υποθέσεις και οραματικές προθέσεις, αλλά να αποτρέψει την δική του βιοτεχνολογική θυματοποίηση, με την κοινωνική θεματοποίηση της βιοτεχνολογικής πράξης.
82. Η βιοτεχνολογία αντλεί την δύναμη των αποφάσεων της από τις ανάγκες του σύγχρονου ανθρώπου. Οι ανάγκες αυτές υπόκεινται σε δυναμική διακύμανση και η στατική δέσμευση του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος σε συγκεκριμένες ανάγκες, που θεωρούνται αμετάβλητες, διαμορφώνει ένα πλέγμα ακίνητων αξιώσεων και προσδοκιών, υπονομεύοντας τον επαναπροσδιορισμό των ανθρωπίνων αναγκών και την επαναξιολόγησή τους.
83. Οι δυνατότητες εξυπηρέτησης των ανθρωπίνων αναγκών μεταναστεύουν από την δυναμική της κοινωνι-

κής αναμέτρησης, στον εφησυχασμό των βιοτεχνολογικών παρεμβάσεων.

84. Η άνευ όρων συμμόρφωση στα αποτελέσματα της βιοτεχνολογικής πράξης αποτελεί παραίτηση του συγχρόνου ανθρώπου από τον εγγενή δυναμισμό του και την ικανότητα του να καταγγέλει κάθε ευτελισμό της γενετικής του ανεξαρτησίας. Παραχωρεί τα δικαιώματα του σε μια τεχνοκρατικά απρόσωπη βιοτεχνολογική διευθέτηση των αναγκών του.
85. Αυτό που χρειάζεται περισσότερο από όλα ο σύγχρονος άνθρωπος κατά την εκδίπλωση του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος, είναι η αυθεντική πληροφόρηση.
86. Η πληροφόρηση, που έχει ως στόχο να ενημερώσει ουσιαστικά, ν' αποξενώσει τον αποδέκτη της από ατομοκεντρικές, ωφελιμιστικές επιδιώξεις και να τον υποστηρίξει στην υπεράσπιση της γενετικής του αυτοτέλειας απέναντι σε κάθε μορφή απολυτοποίησης της βιοτεχνολογικής παρέμβασης. Η αυθεντική πληροφόρηση είναι αυτή, που συμβάλλει στην επικοινωνιακή επιβίωση των επιφυλάξεων και των αντιρρήσεων απέναντι στο βιοτεχνολογικό επίτευγμα.
87. Είναι αυτή, που θα σταθεροποιήσει τις προσδοκίες, εξαλείφοντας τον κίνδυνο μίας βιοτεχνολογικής θαυματοποιίας(20). Είναι αυτή, που θα οδηγήσει τον σύγχρονο άνθρωπο να επιλέξει τις αμφιβολίες του και να καταλήξει σε τεκμηριωμένες και στέρεες επιφυλάξεις.
88. Το βιοτεχνολογικό επίτευγμα είναι σίγουρο, ότι θα προκαλέσει διαψεύσεις των προσδοκιών, που θα επενδυθούν σ' αυτό, είτε παραβιάζοντας προκλητικά την

- γενετική τάξη, είτε περιπίπτοντας σ' ένα εμφανές και ογκώδες βιοτεχνολογικό σφάλμα.
89. Υπάρχει λοιπόν ανάγκη, αυτή η διάψευση να μην εξαντληθεί στην αλλαγή τακτικής και ελιγμών· αλλά χρειάζεται ο βαθύς μετασχηματισμός των διαψεύσεων σε εφαλτήριο νέων αξιολογήσεων και κριτικών αποτιμήσεων του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος. Ο χαρακτήρας του βιοτεχνολογικού αποτελέσματος, όσο ευεργετικός και αν είναι, δεν μπορεί ν' αποτελεί αμετάβλητο στοιχείο νομιμοποίησης.
 90. Χρειάζεται η κάθε διάψευση ν' αποτελέσει κίνητρο τεκμηριωμένης επανεκτίμησης. Η κριτικά αξιολογημένη διάψευση προστατεύει τον σύγχρονο άνθρωπο από την τυφλή προσήλωση στην βιοτεχνολογική διαδικασία και του δίνει την μοναδική ευκαιρία να επαναλάβει περισσότερο τεκμηριωμένα τον ηθικό του σχολιασμό.
 91. Στην αποδοχή του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος δεν μπορεί να ισχύσει η αρχή της πλειοψηφίας ως επαρκής συναίνεση για την πραγμάτωση της βιοτεχνολογικής επινόησης. Αν ισχύσει αυτή η αρχή, το αποτέλεσμα θα είναι η διαμόρφωση μιας απρόσβλητης βιοτεχνολογικής κυριαρχίας σε όλες τις θεραπευτικές και διατροφικές επιλογές.
 92. Η αρχή της πλειοψηφίας θα οδηγήσει σε μία τεχνητή απλοποίηση της κοινωνικής αποδοχής(21) του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος. Εδώ χρειάζεται να ισχύσει η αρχή της εξατομικευμένης εμπιστοσύνης, σύμφωνα με την οποία οι διαφορετικές απόψεις θα είναι απολύτως ευδιάκριτες και δεν θα υπολογίζεται ποσοτικά εκ των

προτέρων η έκβαση του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος χρειάζεται η εξατομικευμένη εμπιστοσύνη, ως η ευρύτερη δυνατή επίγνωση της βιοτεχνολογικής διαδικασίας, στα πλαίσια της οποίας ακόμη και η τεκμηριωμένη ματαίωση της βιοτεχνολογικής πράξης θ' αποτελεί θετική εξέλιξη για την βιοτεχνολογική πρόοδο.

93. Είναι κοινός τόπος η ύπαρξη συγκεκριμένων εξαρτήσεων στην λήψη των βιοτεχνολογικών αποφάσεων. Η σύγχρονη πολιτική δράση, που διαμεσολαβεί την σχέση βιοτεχνολογικής πράξης και κοινωνικής αιτήματολογίας αποτελεί την κύρια πηγή αυτών των εξαρτήσεων. Στο μέτρο που η πολιτική δεν καταμετρά μόνο γνώμες, αλλά επίπλεον τις σταθμίζει και τις ενσωματώνει στον πολιτικό της προγραμματισμό(22),είναι ανάγκη να συμβάλλει στην αποδυνάμωση καιροσκοπικών εξαρτήσεων της βιοτεχνολογίας από πολιτικούς και οικονομικούς χειρισμούς.
94. Ν' αυξήσει τις ευκαιρίες του κοινωνικού σώματος για κριτική αποτίμηση του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος και κυρίως να φροντίσει, να μην ατονήσει το ενδιαφέρον του συγχρόνου ανθρώπου για την γενετική αυτοτέλεια του βιολογικού στόχου.
95. Η παραγωγή ορθών αποφάσεων δεσμευτικού χαρακτήρα, κατ' εξοχήν έργο της πολιτικής δράσης,πρέπει να υιοθετήσει την συναίνεση στο βιοτεχνολογικό επίτευγμα, όχι ως επιχειρησιακό στόχο, αλλά ως πολυεπίπεδη κοινωνική λειτουργία.
96. Στο βιοτεχνολογικό επίτευγμα συμπυκνώνεται η θέληση του σύγχρονου ανθρώπου να ελέγξει αποτελε-

σματικά τους αδήριτους προσδιορισμούς της γενετικής του ταυτότητας. Αυτή η υπέρμετρη φιλοδοξία οδηγεί σε μία σχεδόν αναγκαστική έλλειψη ανοχής σε κάθε τι που αντιστέκεται στην βιοτεχνολογική πρόοδο.

97. Υπάρχει η ανάγκη η κάθε βιοτεχνολογική παρέμβαση, ανεξαρτήτως έκτασης και έντασης, ν' αποκτήσει μία διάσταση αναπαράστασης του όλου, δηλ. ν' αποφευχθεί ο κίνδυνος να ταξινομηθούν οι βιοτεχνολογικές παρεμβάσεις με κριτήριο την σημασία του βιολογικού στόχου, με συνέπεια να διαφεύγει ο αθροιστικός κίνδυνος πολλών μικρής έκτασης ή βιολογικά απομακρυσμένων από εμάς παρεμβάσεων.
98. Η κριτική πρέπει να ανακεφαλαιώνεται σε κάθε βιοτεχνολογική παρέμβαση, η οποία έτσι θα μάθει, ν' ανέχεται τις αμφισβητήσεις, να ενσωματώνει τις επιφυλάξεις στην διαδικασία εφαρμογής, αλλά και ο φορέας της κριτικής θεώρησης θα μάθει να παραιτείται από μία στείρα αντιβιοτεχνολογική αμφισβήτηση.
99. Οι ερευνητικές δομές, που στηρίζουν το βιοτεχνολογικό επίτευγμα θεμελιώνονται πάντοτε σε εσφαλμένες κρίσεις, στο μέτρο, που δεν έχουν την πλήρη εποπτεία της γενετικής περιπλοκότητας(23) του βιολογικού στόχου και ιδίως το πραγματικό δυναμικό αντίστασης, αντοχής και προσαρμογής του.
100. Οι εργαστηριακές προϋποθέσεις πρέπει να έχουν ως μέτρο την προσωρινή σημασία, που έχει το βιοτεχνολογικό επίτευγμα. Η αβεβαιότητα του βιοτεχνολογικού αποτελέσματος δεν υπονομεύει την βιοτεχνολογική πράξη, αλλά την καθιστά πιο σταθερή. Είναι κοινός

τόπος ότι οι αβέβαιες προσδοκίες(24), που μπορούν να διαψευστούν, είναι πιο σταθερές από τις βέβαιες προσδοκίες, που με την πρώτη διάψευση καταρρέουν.

101. Συνεπώς, η διαπίστωση της προσωρινής σημασίας της βιοτεχνολογικής επινόησης περιορίζει την ογκώδη διακίνηση των βιοτεχνολογικών λύσεων και παράλληλα αποσυμπιέζει το άγχος της κριτικής αναμέτρησης του συγχρόνου ανθρώπου με το βιοτεχνολογικό επίτευγμα.
102. Ο άνθρωπος ασφυκτιά στην μοριακή θεώρηση της βιοτεχνολογίας, αρνείται τον συνωστισμό των δυνατοτήτων του στην βιοτεχνολογική αξιοποίηση του γενετικού υλικού. Χρειάζεται να κατακτήσει έναν ευρύτερο αυτοπροσδιορισμό, που δεν θ' αποκλείει την γενετική του ταυτότητα.
103. Παράλληλα με τον ενθουσιασμό της παιδικής συνείδησης, που ανακαλύπτει, ότι όλα τα πράγματα έχουν ένα όνομα και έναν ορισμό, θα επαναπροσδιορίσει την σχέση του με το βιοτεχνολογικό επίτευγμα με προϋποθέσεις κυρίως ανθρωπολογικές. Το φυσικό ήθος του λόγου είναι η προστακτική και εδώ στον χώρο της βιοτεχνολογίας αυτό αποδεικνύεται ακόμη περισσότερο.
104. Εδώ είναι, που χρειάζεται ο άνθρωπος, να οριοθετήσει με προστακτικό λόγο την διαφύλαξη της γενετικής του ιστορίας και αυτοτέλειας. Εδώ χρειάζεται να συμπέσει ο λόγος του με τον λόγο των άλλων και μέσα από την κοινή συννενόηση ν' αποκτήσει το βιοτεχνολογικό επίτευγμα τον αληθινό του προορισμό, που είναι η αποκρυπτογράφηση του πιο ιερού υπονοούμενου πίσω από την προφάνεια του βιολογικού στόχου, δηλ. του

απόλυτου σεβασμού της ζωής και της γενετικής της θεμελίωσης.

105. Είναι λοιπόν κρίσιμο και σκόπιμο, η ανθρωπολογία του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος να χαρτογραφήσει τις ανθρώπινες επιθυμίες και φιλοδοξίες, που επιδιώκει να ικανοποιήσει η βιοτεχνολογική πράξη και παράλληλα να αναδείξει τις εναλλακτικές δυνατότητες για την εκπλήρωσή τους.
106. Η ανθρωπολογία του βιοτεχνολογικού επιτεύγματος θα καταφέρει τελικά, να αποδείξει ότι το βιοτεχνολογικό επίτευγμα προέρχεται από την διαχρονική και οικουμενική ανάγκη του ανθρώπου, να αφήσει μαρτυρία της παρουσίας του με την πιο ανεξίτηλη γραφή, τη γραφή του γενετικού κώδικα.

Παραπομπές

1. Wade, 2000. "Reading the book of life", N. Y. Times, June 27.
2. E. Parens (ed), 1998. Enhancing human traits. Ethical and social implications. Washington D. C., Georgetown University Press.
3. D. Paul, 1998. The politics of heredity. Essays on eugenics, biomedicine, and the nature-nurture debate. Albany, State University New York Press
4. T. Bouchard, 1994, "Genes, environment, and personality", Science 264, 960-962
5. G. Brum et al, 1994. Biology. Exploring life, cell biology, and genetics. N. Y., John Wiley & Sons.
6. H. Goghlan, 1999. "We have the power. A safer way of altering genes will make engineering humans more tempting than ever", New Scientist, October 23.
7. L. Fenwick, 1997. Private choices, public consequences. N. Y. , Dutton.
8. D. Maker et al, 1995. "International perceptions and approval of gene therapy", Human Gene Therapy 6, 791-803.
9. T. McGleenan, 1995, "Human gene therapy and slippery slope arguments", Journal of Medical Ethics 21, 6, 350-355.
10. L. Silver, 1998. Remaking Eden. How genetic engineering and cloning will transform the American family, N. Y. , Avon Books.
11. M. Napoli, 2000. "Preventing medical errors. A call to action", Healthfacts, January.

12. D. Paul, 1998. The politics of heredity. Essays on eugenics, hio medicine, and the nature-nurture debate. Albany.
13. D. Hamer, P. Copeland (eds), 1999. Living with our genes. N. Y., Anchor Books.
14. L. Rosenberg, A Schechter. 2000. “ Gene therapist, heal thyself”, Science 287, 1751.
15. W. Gardner, 1995. “ Can human genetic enhancement be prohibited?”, Journal of medicine and philosophy 20, 65-84.
16. A. Choo, 2001. “Engineering Human Chromosomes for gene ther apy studies”, Trends in molecular medicine 7, 235-237.
17. R. Cook-Deegan, 1994. The gene wars. Science, politics, and the human genome. N. Y. , W. W. Norton.
18. J. Fletcher, 1994. “Germ-line gene therapy. The costs of prema- ture ultimates”, Politics and the life sciences, August, 225-227.
19. D. Kevles, 1995. In the name of eugenics, Genetics and the uses of human heredity, Cambridge, Harvard University Press.
20. D. M. Harvey, C. T. Caskey, 1998. “Inducible control of gene ex- pression. Prospects for gene therapy”, Current opinion in chemistry and biology 2, 512-518.
21. G. Steen, 1996. DNA and Destiny. Nature and nurture in human behavior. N. Y., Plenum.
22. R. Dworkin, 1996. Limits. The role of the law in bioethical decision making. Bloomington, Indiana University Press.

23. M. Frankel, A. Chapman, 2000. Human inheritable genetic modifications Assessing scientific, ethical, religious and policy issues. Washington D. C., Amer. Assoc. Adv. Science Publication Services.
24. G. Brum et al, 1994. Biology. Exploring life, cell biology, and genetics. N. Y., John Wiley & Sons.

IV. Η ΗΘΙΚΗ ΘΕΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ CRISPR: ΟΙ ΧΡΙΣΤΙΑΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΙΑΤΡΙΚΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΣΜΟΥ

ΡΩΜ. 1,14: «Ἐλλησί τε καὶ βαρβάροις, σοφοῖς τε καὶ ἀνοήτοις ὀφειλέτης εἰμί». Οι αρχετυπικές προϋποθέσεις της φυσιογνωμίας του Χριστιανού Ιατροῦ (XI) εκκινούν από το αίσθημα οφειλῆς ἀπέναντι στους υπόλοιπους ανθρώπους μέσα από το πρίσμα της ἐν Χριστῷ ἀδελφικῆς ἀγάπης. Οι οικουμενικές διαστάσεις της παύλειας ἀνθρωπολογίας αποκτοῦν με την αυτοσυναίσθηση της οφειλῆς ἐναντὶ ἀδιάρρηκτοχαρακτῆρα που δενυπονομεύεται ἀπὸ ἀτομοκεντρικές προοπτικές.

ΡΩΜ. 3,20: «διότι ἐξ ἔργων νόμου οὐ δικαιωθήσεται πᾶσα σὰρξ ἐνώπιον αὐτοῦ· διὰ γὰρ νόμου ἐπίγνωσις ἁμαρτίας». Οι ἐνδιάθετες ἐξεις του νόμου καὶ της ἁμαρτίας κυριαρχοῦν στον ριζικό επικαθορισμό της ἠθικῆς φυσιογνωμίας του XI. Ο ἀποδομητικὸς χαρακτῆρας της ἁμαρτίας περιορίζεται κάθε φορά που ο XI συνειδητοποιεῖ την νομικὴ της φύση, ἀφοῦ κάθε φορά τα ἠθικά ἐλλείμματα της ἁμαρτίας ἀναδομοῦνται με την τήρηση ἀπὸ τον XI των ἐντολῶν του Θεοῦ(1).

ΡΩΜ. 5,5: «ἡ δὲ ἐλπίς οὐ καταισχύνει, ὅτι ἡ ἀγάπη τοῦ Θεοῦ ἐκκέχεται ἐν ταῖς καρδίαις ἡμῶν διὰ Πνεύματος

αγίου τοῦ δοθέντος ἡμῖν». Υποχρεωτική συνεπαγωγή αγαθῶν αποτελεσμάτων αποτελεί για τον ΧΙ η αποδοχή της ἐλπίδας. Η ἀδιάψευστη ἐλπίδα του ΧΙ του προσφέρει ηθικές ἐπιλογές υψηλοῦ ρίσκου και διακινδύνευσης που του ἐπιτρέπουν να κάνει παρεμβάσεις σε πολὺ κρίσιμα ηθικά ζητήματα, ἀπομειώνοντας τον ἐπαπειλούμενο φόβο των ἀπρόβλεπτων ἐπιπτώσεων

ΡΩΜ, 13,5: «διὸ ἀνάγκη ὑποτάσσεσθαι, οὐ μόνον διὰ τὴν ὀργὴν, ἀλλὰ καὶ διὰ τὴν συνείδησιν Νέες σημασιολογικές δυνατότητες, αὐτοσυνειδησιακά παραγόμενες, γεννᾶ το θέλημα του Θεοῦ, η ὑποταγή στο οποίο δεν συνιστᾶ ἓναν αὐτιστικό ψυχολογισμό ἀλλὰ τὴν συνειδησιακὴ ωριμότητα ἐμπειρίας και νόησης του ΧΙ(2). Αὐτὴ η ὑποταγή του ΧΙ στερεῖται χαρακτηριστικῶν που συγκροτοῦν ἓναν αὐταρχικὸ προσανατολισμό ἀλλὰ ἀντιθέτως ἔχει τον χαρακτήρα ἐλεύθερης συγκατάθεσης που κάθε μορφή ἐξαρτημένης ἀπὸ φόβο ἐπιλογῆς τον ἀκυρώνει.

Α΄ ΚΟΡ 7,37: «ὃς δὲ ἔστηκεν ἐδραῖος ἐν τῇ καρδίᾳ, μὴ ἔχων ἀνάγκην, ἐξουσίαν δὲ ἔχει περὶ τοῦ ἰδίου θελήματος», Ὅροι ἐδραιότητος χαρακτηρίζουν τον αὐτοθέλητο ηθικὸ βηματισμό του ΧΙ, ο οποίος ἀκολουθεῖ τον Χριστό ὄχι ἀπὸ ἐνστικτώδη αὐτοσυντήρηση ἀλλὰ ἀπὸ τὴν συνηγορία τῆς ἐμπειρίας για τὴν ρεαλιστικά και διαρκῶς ἐπιβεβαιωμένη ἀλήθεια του Κυριακοῦ λόγου(3). Το ἴδιο θέλημα του ΧΙ του ἐξασφαλίζει τὴν ἀπόλυτη και ἰσότιμη συνεννόηση με τον ηθικὸ του εαυτό, κάτι που τον ἀπαλλάσσει ἀπὸ ἐσωτερικὲς ψυχικὲς συγκρούσεις που ὀδη-

γούν σε καθήλωση τις ηθικές του προτιμήσεις και ανενεργές τις ευαγγελικές νουθεσίες.

Β' ΤΙΜ 2,5: «ἐὰν δὲ καὶ ἀθλῇ τις, οὐ στεφανοῦται, ἐὰν μὴ νομίμως ἀθλήσῃ», Πραγμάτωση των προδιαγραφών που θέτει η διδασκαλία του Κυρίου συνιστά η κατά Χριστόν άθλησις και η ηθική νομιμότητα της διεξαγωγής της. Αυτή η άθλησις του ΧΙ αποτελεί την ουσιαστική προοπτική της ηθικής του φυσιογνωμίας, η οποία πραγματώνεται σε συνθήκες εντροπίας που υπονομεύει διαρκώς την ηθική του ακεραιότητα και τον διατηρεί παράλληλα σε μια αγωνιστική εγρήγορση περιστολής των δυνάμεων διατάραξης της ηθικής του αρτιότητας(4).

Β' ΤΙΜ 4,4: «καὶ ἀπὸ μὲν τῆς ἀληθείας τὴν ἀκοὴν ἀποστρέψουσιν, ἐπὶ δὲ τοὺς μύθους ἐκτραπήσονται» Η εθιμική επαναληπτικότητα των μύθων πολλές φορές υπονομεύει την αυθεντικότητα της αλήθειας, ο ΧΙ καλείται στην αποστροφή του ψεύδους και στην εκμάθηση μέσα από την μυστηριακή ζωή της Εκκλησίας των σημείων που επιβεβαιώνουν την γνησιότητα και επιτάσσουν την αποδοχή της αλήθειας. Η ακοή της αληθείας δεν είναι μια βιολογική ιδιότητα που πάσχει από την γενετική της σύσταση η τραυματίζεται από πλανόδιες αιτίες αλλά συνιστά απαραίτητο συμπλήρωμα της ηθικής προσωπικότητας του ΧΙ.

ΡΩΜ 2,21: «ὁ οὖν διδάσκων ἕτερον σεαυτὸν οὐ διδάσκεις; ὁ κηρύσσων μὴ κλέπτειν κλέπτεις»; Η γνωμική επιτηδει-

ότητα του διδάσκοντος πρέπει παράλληλα να συμπεριλαμβάνει την ηθική ετοιμότητα και εντιμότητα για την πραγμάτωσή των διδασκομένων και στην περίπτωση του ΧΙ άμεσα πραττομένων(5). Η συνεπής τήρηση των διδασκομένων καθιστούν τον ΧΙ αυθεντικό διάδοχο του Αποστόλου Παύλου, ο οποίος είχε απόλυτο κριτήριο της αξίας των λεγομένων του, την βιωματική τους εφαρμογή.

ΡΩΜ 15,1: « Ὅφειλομεν δὲ ἡμεῖς οἱ δυνατοὶ τὰ ἀσθενήματα τῶν ἀδυνάτων βαστάζειν, καὶ μὴ ἑαυτοῖς ἀρέσκειν», Η επιβεβλημένη και εφικτή οικειότητα του δυνατού με τους ασθενούντες και αδυνάτους αποτελεί προβεβλημένη ιδιότητα και ικανότητα του ΧΙ. Η δύναμη του ΧΙ δεν συνίσταται στην υπέρβαση των μέσων ὁρων αλλά στην απόλυτη ικανοποίηση όλων των δεσμεύσεων σεβασμού της αξιοπρέπειας του πλησίον, του οποίου οι απαιτήσεις και οι ανάγκες δεν αποτελούν δυσβάστακτο φορτίο αλλά αποκτούν τον ρεαλισμό της καθημερινότητας, τον οποίο ο ΧΙ διαχειρίζεται χωρίς φιλαυτία, αλλά με ολοκληρωτική αφοσίωση στον ανθρωποκεντρικό χαρακτήρα του.

Α΄ ΚΟΡ 1,22: «ἐπειδὴ καὶ Ἰουδαῖοι σημεῖον αἰτοῦσι καὶ Ἕλληνες σοφίαν ζητοῦσιν». Απρόθυμες παραδοχές λογικών αδιεξόδων που χαρακτηρίζουν την εποχή μας για τον χριστιανό ιατρό ανήκουν στον χώρο της υποβαθμισμένης από την κακοποίηση ορθολογικότητας, στην οποία ο ΧΙ διαβλέπει την δική του υποχρέωση να την συναναπτύξει με την πίστή του στο Θεό, προστατευμένος από τον παραλογισμό ακραίων εκλογικεύσεων.

Α' ΚΟΡ 8,9: «βλέπετε δὲ μήπως ἡ ἐξουσία ὑμῶν αὕτη πρόσκομμα γένηται τοῖς ἀσθενοῦσιν. »Ἡ ποιοτική και εντασιακή ποικιλία της εξουσίας και η πολύπλοκη μορφολογία της αλλά και η περίπλοκη συνάντηση μαζί της, καθιστούν τον ΧΙ προσεκτικό στην διαχείριση του ὅφους της το οποίο δεν πρέπει να γίνει παρεμποδιστικό και προκλητικό για τους ανίσχυρους. Η απόλαυση της εξουσίας είναι αινόικεια για τον ΧΙ, όταν και όσο την ασκεί, την διασώζει από φυγόκεντρες υπονομεύσεις που αθετούν τον ανθρωποκεντρικό της στόχο και την εξοπλίζει με κριτήρια που ανήκουν στην άλω της αγάπης του πλησίον, καθιστώντας την άσκηση εξουσίας συνεπίπεδη της άσκησης των αρετών που ενυλώνουν στον άνθρωπο την πραγματική ενότητα βιολογικής ταυτότητας και ηθικής αρτιότητας(6).

ΓΑΛ 3,28: «οὐκ ἔνι Ἰουδαῖος οὐδὲ Ἕλληνα, οὐκ ἔνι δοῦλος οὐδὲ ἐλεύθερος, οὐκ ἔνι ἄρσεν καὶ θήλυ· πάντες γὰρ ὑμεῖς εἷς ἐστε ἐν Χριστῷ Ἰησοῦ». Η ανθρωπολογία του Παύλου προκύπτει επανιδρυτικά για κάθε μεταπαύλεια ανθρωπολογία που σέβεται τον εαυτό της στο μέτρο της αμφισβήτησης κάθε μορφής διάκρισης. Οι ιστορικές διαφοροποιήσεις της εθνοφυλετικής καταγωγής δεν αγγίζουν την ηθική συλλογιστική του ΧΙ. Η δική του ανθρωπογεωγραφία, αρνείται σύνορα μίσους και υποδιαίρέσεων του ανθρωπίνου προσώπου σε φίλτατους και έχθιστους.

ΦΙΛΗΜ 1,14: «χωρὶς δὲ τῆς σῆς γνώμης οὐδὲν ἠθέλησα

ποιῆσαι, ἵνα μὴ ὡς κατὰ ἀνάγκην τὸ ἀγαθὸν σου ᾔ, ἀλλὰ κατὰ ἐκούσιον». Ο ἐνεργητικός μηδενισμός της αναγκαστικής πράξης είναι σαφής για τον ΧΙ, γι' αὐτόν το ἀγαθὸν εἶναι ἀποτέλεσμα ἐνεργούσ και αὐτοθέλητης ἐπιλογῆς με προκεχωρημένα κριτήρια ἰδιαίτερου ἐννοιολογικοῦ βάθους της ἀγαθῆς πράξης. Ἡ ἀναγκαία διάπραξη τοῦ ἀγαθοῦ ἰσοδυναμεῖ με τὴν μετατροπὴ της ἠθικῆς πράξης σε ἀξίωση της ποινικῆς καταστολῆς τοῦ κακοῦ που κυριαρχεῖ στον κόσμον. Ὅμως για τον ΧΙ, κάθε ἠθικὴ ἐπιλογή εἶναι ἐμπνευσμένη ἀπὸ τὴν χριστοκεντρικά προσανατολισμένη θέλησή του(7).

Β' ΤΙΜ 3,17: «ἵνα ἄρτιος ᾔ ὁ τοῦ Θεοῦ ἄνθρωπος, πρὸς πᾶν ἔργον ἀγαθὸν ἐξηρτισμένος». Ἀκαταμάχητο σημεῖο ἰσχυρισμοῦ και ἀκλόνητου δικαιώματος, ἡ ἀποφασιστικότητα τοῦ ΧΙ ὡς ἀνθρώπου τοῦ Θεοῦ να ἐκπληρώσει κάθε υποχρέωση ἀγαθοῦ ἔργου που καλεῖται προσωπικά να πραγματοποιήσει ἀπὸ τον λόγο τοῦ Εὐαγγελίου. Ἡ ἀγαθοκεντρικὴ ταυτότητα τοῦ ΧΙ, δὲν πηγάζει ἀπὸ τὴν καλὴ του ἀνατροφή, ἀλλὰ ἀπὸ τὴν ἐνσυνείδητη ἀναστροφή του με τὴν ἀλήθεια της εὐαγγελικῆς προπαρασκευῆς, για ἓναν κόσμον που ἔχει ὡς κέντρο ἀπόλυτης ἀναφοράς τον κανόνα της ἀγάπης, ὅπως αὐτὴ περιγράφεται ἀξονικά και ριζοσπαστικά στην παύλεια φόρμουλα στην Α' Κορ.

ΡΩΜ 12,17: «μηδενὶ κακὸν ἀντὶ κακοῦ ἀποδιδόντες. προνοούμενοι καλὰ ἐνώπιον πάντων ἀνθρώπων». Το ἐριστικό σφρίγος της ἀνταπόδοσης τοῦ κακοῦ ἀπομειώνεται ἐξαντλητικά μαζί με τον δυναμισμό των προφάσεων ἐπι-

τέλεσής του στο πεδίο αποφάσεων του ΧΙ, ο οποίος σταθεροποιείται στην επιτέλεση των καλών έργων ενώπιον όλων των ανθρώπων.

Α΄ ΚΟΡ 7,29: «τοῦτο δέ φημι, ἀδελφοί, ὁ καιρὸς συνεσταλμένος τὸ λοιπὸν ἐστίν, ἵνα καὶ οἱ ἔχοντες γυναῖκας ὡς μὴ ἔχοντες ᾧσι», Δυσπιστία και χλευασμός ταχακκηρικὰ της μετανεωτερικότητας στην διανοητική ατμόσφαιρα στην οποίαζει ο ΧΙ. Ὅμως, η αἴσθηση του συνεσταλμένου καιρού τον καθιστά αδιάβροχο στην οξύτητα των επιχειρημάτων, που θέλουν κυρίαρχη συνιστώσα της εποχής μας την διαμετρική απουσία της πνευματικότητας.

ΕΦΕΣ 6,14: «στῆτε οὖν περιζωσάμενοι τὴν ὀσφὺν ὑμῶν ἐν ἀληθείᾳ, καὶ ἐνδυσάμενοι τὸν θώρακα τῆς δικαιοσύνης» Ο θεσμικός κατακερματισμός της δικαιοσύνης και της αληθείας σε επιμέρους αλληλοαναιρούμενες πτυχές προκαλεί τον ΧΙ σε θέση μάχιμης πίστης και αφοσίωσης στην ενότητα της αλήθειας και της δικαιοσύνης. Σε αυτές τις δυο μάχιμες θέσεις της υπεράσπισης της δικαιοσύνης και της αληθείας ο ΧΙ αποδεικνύεται ο αυθεντικός πρόμαχος της δικαιοσύνης και ο ειλικρινής σύμμαχος της αληθείας, γιατί ο ΧΙ κατέχει και εμπειρικά και εννοιολογικά την αληθινή σημειολογία, με την βοήθεια της οποίας αναγνωρίζει και την αλήθεια και την δικαιοσύνη(8).

Α΄ ΤΙΜ 6,17: «Τοῖς πλουσίοις ἐν τῷ νῦν αἰῶνι παράγγελλε

μη ὑψηλοφρονεῖν, μηδὲ ἡλπικέναι ἐπὶ πλούτου ἀδηλότητι, ἀλλ' ἐν τῷ Θεῷ τῷ ζῶντι, τῷ παρέχοντι ἡμῖν πάντα πλου- σίως εἰς ἀπόλαυσιν» Η ανεπανάληπτη πρωτοτυπία της ηθικής φυσιγνωμίας του ΧΙ συνίσταται στην ακραία για την τρέχουσα αντίληψη επιλογή του να αμφισβητήσει την απροσμέτρητη δύναμη του υλικού πλούτου και να αντλήσει τις προοπτικές του από την ελπίδα του στον Θεό(9). Ο πλούτος για τον ΧΙ είναι ηαφετηρία για την τακτοποίηση των κινήτρων και των συναισθημάτων του στηνεπιτέλεση της αγαθής πράξης. Όταν τον κατέχει τον διανέμει και όταν τον στερείται τον διακονεί, πάντοτε αγαπητικά για τον πλησίον του.

ΡΩΜ 13,12: «ἡ νύξ προέκοψεν, ἡ δὲ ἡμέρα ἤγγικεν. ἀπο- θώμεθα οὖν τὰ ἔργα τοῦ σκότους καὶ ἐνδυσώμεθα τὰ ὄπλα τοῦ φωτός». Η αμείλικτη αναμέτρηση του ΧΙ με ταέργα του σκότους δεν αποτελεί θρασύτατη επίδειξη ισχύος, αλλά στέρεη αποτελεσματικά χρήση των όπλων του φωτός όπως αυτά προσφέρονται βαπτισματικά και ευχαριστιακά στη ζωή της Εκκλησίας. Η αθεράπευτα σχισματική αναμέτρηση φωτός και σκότους, μετατρέ- πουν τον ΧΙ ως άριστο διαμεσολαβητή που ανατρέπει την ψευδολογία του σκότους και την αντικαθιστά με τις αλήθειες του φωτός.

Α΄ ΚΟΡ 9,22: «ἐγενόμην τοῖς ἀσθενέσιν ὡς ἀσθενής, ἵνα τοὺς ἀσθενεῖς κερδήσω· τοῖς πᾶσι γέγονα τὰ πάντα, ἵνα πάντως τινὰς σώσω». Ο κολασμός της συγκατάθεσης σε καθετί που προκαλεί την άνευ όρων αλληλεγγύη χα-

ρακτηρίζει την μετανεωτερι- κότητα. Όλοι πρέπει να κινούνται σε ένα αυστηρό νομικό πλαίσιο και να ελέγχουν αυστηρά αισθήματα αυτοθυσίας και αυταπάρνησης. Ο ΧΙ, δεν υποδύεται, αλλά αναλαμβάνει σε ζωτικό επίπεδο την ασθένεια των άλλων με σκοπό την συμμετοχή όλων στο μυστήριο της σωτηρίας. Οι απαγορεύσεις και οι περιορισμοί δεν αφορούν τις στοχεύσεις του αλλά αντίθετα τον καθιστούν πιο υπεύθυνο στην ολόθυμη προσφορά του.

Β' ΚΟΡ 1,12: «Ἡ γὰρ καύχησις ἡμῶν αὕτη ἐστί, τὸ μαρτύριον τῆς συνειδήσεως ἡμῶν, ὅτι ἐν ἀπλότῃ καὶ εἰλικρινείᾳ Θεοῦ, οὐκ ἐν σοφίᾳ σαρκικῇ, ἀλλ' ἐν χάριτι Θεοῦ ἀνεστράφημεν ἐν τῷ κόσμῳ, περισσοτέρως δὲ πρὸς ὑμᾶς» Ἡ βίαη περιστολή των σωματικῶν δαπανῶν συνιστά το κύριο ἐπιχείρημα για την εγκράτεια που διατυπώνει επιθετικά η εχθρική μετανεωτερικότητα(10). Ὅμως, η απλότητα και η ειλικρίνεια του ΧΙ, τον καθιστούν απολύτως συνειδητοποιημένο ηθικό ἄνθρωπο που διαχειρίζεται με νοήμονα εγκράτεια την επιθυμία του και με αδήριτη μαχητικότητα την ελευθερία του.

Β' ΤΙΜ 2,15: «σπούδαςον σεαυτὸν δόκιμον παραστήσαι τῷ Θεῷ, ἐργάτην ἀνεπαίσχυντον, ὀρθοτομοῦντα τὸν λόγον τῆς ἀληθείας». Αποστέρηση και περιορισμό νοιώθει ο ΧΙ, κάθε φορά που υπονομεύεται ο λόγος της αλήθειας από απειλητικές στοχοθεσίες, που θέλουν την αλήθεια ιδεολογικό απόσταγμα πολιτικῶν συμφερόντων, και ἐπιλέγει την ανεξάντλητη ελευθερία της ευθύνης που καθι-

στά τον ΧΙ απόλυτο υπέρμαχο του λόγου της αλήθειας, όπως αυτός προκύπτει από τηνερμηνευτική υπεράσπιση της σαφήνειας του ευαγγελικού λόγου.

ΡΩΜ. 7,6: «νυνὶ δὲ κατηργήθημεν ἀπὸ τοῦ νόμου, ἀποθανόντες ἐν ᾧ κατειχόμεθα, ὥστε δουλεύειν ἡμᾶς ἐν καινότητι πνεύματος καὶ οὐ παλαιότητι γράμματος» Συρροή απαγορεύσεων τυπικής ισχύος είναι οι νόρμες της μετανεωτερικής καθημερινότητας, της οποίας κυρίαρχο χαρακτηριστικό είναι η απόλαυση της απαγόρευσης, «Μπύρα χωρίς αλκοόλ», «Έρωτας χωρίς σώμα» (δηλ. πορνογραφία). Απέναντι σ αυτή την ηθική παλαιότητα και την οκνηρία της μνήμης, ο ΧΙ υπερασπίζεται με τις επιλογές του το ουσιαστικό(11).

ΡΩΜ 12,2: «καὶ μὴ συσχηματίζεσθε τῷ αἰῶνι τούτῳ, ἀλλὰ μεταμορφοῦσθε τῇ ἀνακαινώσει τοῦ νοός ὑμῶν, εἰς τὸ δοκιμάζειν ὑμᾶς τί τὸ θέλημα τοῦ Θεοῦ τὸ ἀγαθὸν καὶ εὐάρεστον καὶ τέλειον» Αντιδράσεις και αντιστάσεις προβάλλει ο αιώνας τούτος στην αγωνία του ΧΙ να αποφασίσει ποιο είναι το θέλημα του Θεού, χωρίς να παρσύρεται σε ταύτιση του θελήματος του Θεού με τιμωρητικές και εκδικητικές παρεμβάσεις Του στην ιστορία με σκοπό την απομείωση του κακού με τρόπους με τους οποίους το κακό αυτοενισχύεται.

ΡΩΜ. 13,8: «μηδενὶ μηδὲν ὀφείλετε εἰ μὴ τὸ ἀγαπᾶν ἀλλήλους. ὁ γὰρ ἀγαπῶν τὸν ἕτερον νόμον πεπλήρωκε»· Η σταθεροποιημένη συγκυρία της δυνατής προσφοράς

αγάπης από τον ΧΙ αποτελεί και την μοναδική του υποχρέωση(12). Η μοναδικότητα της αγάπης συγκροτείται από τρεις επιμέρους μοναδικότητες, που ως κεντρικό χαρακτήρα έχουν τον ΧΙ: α) την μοναδικότητα της αμεσότητας, β) την μοναδικότητα της εξατομικευμένης προσφοράς και γ) την μοναδικότητα της απόλυτης ανιδιοτέλειας.

EBP. 6,12: «ἵνα μὴ νωθοὶ γένησθε, μιμηταὶ δὲ τῶν διὰ πίστεως καὶ μακροθυμίας κληρονομούντων τὰς ἐπαγγελίας» Οι εστίες επιφυλάξεων για την επαπειλούμενη νωθρότητα του ΧΙ, εντοπίζονται στην οκνηρία μίμησης των αγίων σε πίστη και μακροθυμία. Τις πιο δύσκολες διαδρομές στη ζωή ενός αγίου καλείται ο ΧΙ να αφομοιώσει έμπρακτα στην ζωή του. Η αγιότητα στην ζωή του ΧΙ δεν είναι ηεκπλήρωση μιας ηθικής ιδιοτροπίας, αλλά η μετατροπή της αγάπης του για τους άλλους σε αγάπη του για όλους, αφού τους βλέπει μέσα στα πλαίσια της πίστης, στην πρόνοια του Θεού και της μακροθυμίας για τα μικρονοϊκά πάθη του ανθρώπου.

Α' ΘΕΣ 5,6: «ἄρα οὖν μὴ καθεύδωμεν ὥς καὶ οἱ λοιποί, ἀλλὰ γρηγορῶμεν καὶ νήφωμεν». Ἀκομψες και μη προσήκουσες οι προσπάθειες του κόσμου να απορροφήσουν την σκέψη και την προσωπικότητα του ΧΙ. Αυτός όμως αμύνεται, «γρηγορών και νήφων», με προετοιμασία προσευχής και κάθαρση λογισμών. Αυτό τον οδηγεί στην ανιδιοτελή και ξεκάθαρη ματιά του κόσμου. Αφήνει στις αιτίες των πραγμάτων την προώθηση των συνεπειών, γιατί αυτός έχει συνειδητοποιήσει την πρόνοια

του Θεού ως την υπερέχουσα δύναμη κίνησης και συγκρότησης του κόσμου(13).

Α΄ ΤΙΜ 6,10: «ρίζα γὰρ πάντων τῶν κακῶν ἐστὶν ἡ φιλαργυρία, ἧς τινες ὀρεγόμενοι ἀπεπλανήθησαν ἀπὸ τῆς πίστεως καὶ ἑαυτοὺς περιέπειραν ὀδύναις πολλαῖς». Ἡ ἀπόκτηση καὶ κατοχὴ πλούτου ἐγείρει ἀναιρετικὰ μεταξὺ τοῦς συναισθήματα ἐξουσίας καὶ προσφοράς, αὐταρέσκειας καὶ αὐτοθυσίας. Ὁ ΧΙ, καλεῖται νὰ προστατεύσει τὸν ἑαυτό του ἀπὸ τὶς οδύνες τῆς «ἀποπλάνησης ἀπὸ τῆς πίστεως». Ἡ ἐπιδίωξη καὶ ἀποταμίευση πλούτου ἀπὸ τὸν ΧΙ, ἔχει τὸν χαρακτήρα τῆς μετακίνησης οἰκονομικῶν δυνάμεων ἀπὸ τὴν ἐξυπηρέτηση ἐνὸς ἀτομοκεντρικοῦ εὐδαιμονισμοῦ, στὴν θεμελίωση ἐνὸς ἀνιδιοτελοῦς εὐεργετισμοῦ.

ΡΩΜ 2,10: «δόξα δὲ καὶ τιμὴ καὶ εἰρήνη παντὶ τῷ ἐργαζομένῳ τὸ ἀγαθόν, Ἰουδαίῳ τε πρῶτον καὶ Ἑλλήνι». Ἡ ἐναργὴς ἐνεργὸς δέσμη τῆς δόξας, τῆς τιμῆς καὶ τῆς εἰρήνης συνιστοῦν τὴν δωρεὰ τῶν ἀρετῶν ποὺ χαρακτηρίζουν τὴν ἠθικὴ φυσιογνωμία τοῦ ΧΙ. Ἡ τιμὴ καὶ ἡ εἰρήνη, συνθέτουν τὴν στοχοθεσίαν τοῦ ΧΙ, ὅχι γιὰ τὴν ικανοποίηση τῆς δικῆς τοῦ φιλοδοξίας ἀναγνώρισης, ἀλλὰ γιὰ τὸν ἐμπλουτισμὸ τῶν δυνάμεων τοῦ γιὰ τὴν εκπλήρωση τοῦ νόμου τῆς ἀγάπης, σὲ ὅλες τὶς μορφές αὐτοθυσίας καὶ ἀλληλεγγύης(14).

ΡΩΜ. 2,15: «οἵτινες ἐνδείκνυνται τὸ ἔργον τοῦ νόμου γραπτὸν ἐν ταῖς καρδίαις αὐτῶν, συμμαρτυρούσης αὐτῶν τῆς συνειδήσεως καὶ μεταξὺ ἀλλήλων τῶν λογισμῶν κατηγο-

ρούντων ἢ καὶ ἀπολογουμένων». Αποφάσεις αντιφατικές και αλληλοαναιρούμενες συνθέτουν το σύγχρονο ηθικό περιβάλλον του ΧΙ, ο οποίος καλείται να εξασφαλίσει την ισορροπία αλληλοσυγκρουόμενων λογισμών που τον αποτρέπουν καταγγελτικά να σταθεί με μεγαλοψυχία απέναντι στα σωτηριώδη αιτήματα του πλησίον του(15).

ΡΩΜ 8,22: «οἶδαμεν γὰρ ὅτι πᾶσα ἡ κτίσις συστενάζει καὶ συνωδίνει ἄχρι τοῦ νῦν»· Σφοδρά επικριτικές επιφυλάξεις συγκροτούν την κοσμοθεωρία της μετανεωτερικότητας, η οποία θέλει τον κόσμο γεμάτο απαγορευμένες διαδρομές που συνιστούν στον ΧΙ να παραμείνει αδρανής και αμετάβλητος, χωρίς πρωτοβουλίες συμμετοχικής αγάπης και ηθικού ερωτισμού.

Α΄ ΚΟΡ 10,23: «Πάντα μοι ἔξεστιν, ἀλλ' οὐ πάντα συμφέρει. πάντα μοι ἔξεστιν, ἀλλ' οὐ πάντα οἰκοδομεῖ». Θερμό σημείο προσαύξησης της ηθικής αυτογνωσίας του ΧΙ είναι η ενημερωμένη συναίνεση γι' αυτό που τον συμφέρει και τον οικοδομεῖ, στην διάρκεια σχηματισμού της ηθικής του φυσιογνωμίας(16).

Α΄ ΚΟΡ 13,8: «Ἡ ἀγάπη οὐδέποτε ἐκπίπτει. εἴτε δὲ προφητεῖαι, καταργηθήσονται· εἴτε γλῶσσαι, παύσονται· εἴτε γνώσις, καταργηθήσεται». Αγάπη για τον ΧΙ είναι η απόσβεση των διακυμάνσεων από το καλό στο κακό και το αντίστροφο. Η παγίωσή του σε ιστορικό χρόνο στην θέση ορατότητας του πλησίον και της εκδίπλωσης του ολόψυχου αγώνα για την κοινή σωτήρια.

Β' ΚΟΡ 5,18: «οὐ γὰρ πάλιν ἑαυτοὺς συνιστάνομεν ὑμῖν, ἀλλὰ ἀφορμὴν διδόντες ὑμῖν καυχήματος ὑπὲρ ἡμῶν, ἵνα ἔχητε πρὸς τοὺς ἐν προσώπῳ καυχωμένους καὶ οὐ καρδίᾳ» Ἡ σημασία της καταλλαγῆς του ΧΙ με τον Ιησοῦ Χριστό ως εξάρτηση ἀπὸ τις ἀρχικὲς συνθήκες της δημιουργικῆς του καθημερινότητος, ἡ ὁποία εἶναι μιὰ διακονία καταλλαγῆς ὅχι με τὴν ἐννοία ἐνὸς καταναγκαστικοῦ συμβιβασμοῦ, ἀλλὰ κυρίως με τὴν διαρκή παραχώρηση των δικαιωμάτων του στὴν ἀνάγκη των ἄλλων, νὰ ζήσουν με ἀξιοπρέπεια καὶ ἐλευθερία(17).

ΕΒΡ 10,24: «καὶ κατανοῶμεν ἀλλήλους εἰς παροξυσμὸν ἀγάπης καὶ καλῶν ἔργων». Συνεπείπεδῃ ἡ ἀγάπη με τὰ καλὰ ἔργα γιὰ τον ΧΙ, ἐμπλουτίζουν τὴν ἠθικὴ ἐμπειρία του με τὴν ἀναστοχαστικὴ ἀποτίμηση τῆς ἀγάπης ποὺ τον οδήγησε ὡς ιδεώδες ἐγὼ στὸ ιδεώδες του ἐγώ, ποὺ εἶναι ἡ κατανόηση τοῦ πλησίον.

Α' ΤΙΜ 1,6: «ὧν τινες ἀστοχήσαντες ἐξετράπησαν εἰς ματαιολογίαν», Ἡ ἀπαξίωση τοῦ τετελεσμένου, δηλ. ἡ ματαιολογία, εἶναι ὄριο ἐπιστροφῆς τοῦ ΧΙ στὴν βαθιὰ κατανόηση των ἐπιλογῶν τοῦ πλησίον, γιὰ τὶς ὁποῖες πολλὲς φορές ἀναλαμβάνει τὸ βαρὺ φορτίο τῆς συνυπευθυνότητος.

ΓΑΛ 5,26: «μὴ γινώμεθα κενόδοξοι, ἀλλήλους προκαλούμενοι, ἀλλήλοις φθονοῦντες». Τὸ υπερτροφικὸ ἐπουσιώδες τῆς κενοδοξίας καλεῖται νὰ υπερβεῖ ὁ ΧΙ καὶ νὰ στραφεῖ στὸν μαγνητικὸ βόρρᾶ τῆς ἠθικῆς τοῦ αὐτοσυνειδησίας,

στον πλησίον του, τον οποίο ούτε προκαλεί ούτε φθονεί, αλλά επιβεβαιώνει διαρκώς και αδιαστίκτως την εμπιστοσύνη του στην ηθική σημασία της συνάντησης μαζί του.

Β' ΚΟΡ 11,29: «Τίς ἀσθενεῖ, καὶ οὐκ ἀσθενῶ; τίς σκανδαλίζεται, καὶ οὐκ ἐγὼ πυροῦμαι»; Η λυμφατική ακινησία του μονοδιάστατου ανθρώπου, που τον χαρακτηρίζει η μονόπλευρη απροσεξία για τα επείγοντα ζητήματα και διλήμματα στη ζωή των άλλων, αποτελεί σημείο ρηξικέλευθης εκκίνησης του ΧΙ σε μια δυναμική σχέσεων, που το συναίσθημα ενημερώνει και κινητοποιεί την λογική, καθώς την λυτρώνει από την ωμή και κυνική αποτίμηση των πραγμάτων.

ΡΩΜ 2,9: «θλίψις καὶ στενοχωρία ἐπὶ πᾶσαν ψυχὴν ἀνθρώπου τοῦ κατεργαζομένου τὸ κακόν, Ἰουδαίου τε πρῶτον καὶ Ἑλλήνος». Η απολυτοποίηση του εφικτού είναι το πραγματικά κακό στην ζωή του ΧΙ. Πρέπει να μη μείνει στην εσωτερικότητα μιας μονότονης, επαναλαμβανόμενης, ασφυκτικής και απολύτως εφικτής πράξης, κάτι που του στερεί τον δυναμισμό της κατά Χριστόν ελευθερίας και παράγει θλίψη και στενοχώρια(18).

ΡΩΜ 15,2: «ἕκαστος ἡμῶν τῷ πλησίον ἀρεσκέτω εἰς τὸ ἀγαθὸν πρὸς οἰκοδομὴν». Σε εκτεταμένη συναιτιότητα ευρίσκεται ο ΧΙ και ο πλησίον του, κάθε επιλογή και πράξη αποκτούν την αγαθή τους φύση όταν προσανατολίζονται στην εξασφάλιση της συγκατάθεσης του πλη-

σίον ο οποίος δεν λειτουργεί ως αυστηρός κριτής του αποτελέσματος αλλά ως αξιόπιστος μάρτυρας για την ηθική σκοπιμότητα των πράξεων του ΧΙ.

Α΄ ΚΟΡ 10,24: «μηδεὶς τὸ ἑαυτοῦ ζητεῖτω, ἀλλὰ τὸ τοῦ ἐτέρου ἕκαστος». Το κρίσιμο διακύβευμα στη ζωή του ΧΙ είναι η συνεχής αναμέτρηση με τον εαυτό και η αγωνία του να δώσει προτεραιότητα στα θέλω του πλησίον του. Κάθε φορά που ο ΧΙ καλείται να απαντήσει σε κρίσιμα ηθικά διλήμματα που αφορούν την διακύβευση της σχέσης με τον άλλο, τον έτερο, τα επιλύει με κριτήριο την διαφύλαξη της σχέσης του και την σταθεροποίηση κρίσιμων ισορροπιών που την προστατεύουν.

ΓΑΛ 4,9: «νῦν δὲ γνόντες Θεόν, μᾶλλον δὲ γνωσθέντες ὑπὸ Θεοῦ, πῶς ἐπιστρέφετε πάλιν ἐπὶ τὰ ἀσθενῆ καὶ πτωχὰ στοιχεῖα, οἷς πάλιν ἄνωθεν δουλεύειν θέλετε». Η αυτοαναδίπλωση του ΧΙ στην απόλυτη συνθήκη προσωπικής του ηρεμίας να είναι γνώριμος του Θεού τον καθιστά ηθικά ψύχραιμο σε κάθε απόπειρα των ενάντιων παθών να αποσταθεροποιήσουν τη σχέση του με τον Θεό.

ΦΙΛΙΠ. 2,2: «πληρώσατέ μου τὴν χαράν, ἵνα τὸ αὐτὸ φρονῆτε, τὴν αὐτὴν ἀγάπην ἔχοντες, σύμψυχοι τὸ ἐν φρονούντες». Η προτεραιότητα του ρεαλισμού σε θέματα αγάπης, αλληλεγγύης και αλτρουϊσμού στη ζωή του ΧΙ τον καθιστούν σύμψυχο με τους άλλους πιστούς, με τους οποίους καλείται να συμφωνήσει χαρισματικά στην κοινή ζωή του σώματος του Χριστού.

ΚΟΛ 4,5: «'Εν σοφία περιπατεῖτε πρὸς τοὺς ἔξω, τὸν καιρὸν ἐξαγοραζόμενοι». Η νοηματική περιχαράκωση του ΧΙ προς τους ἔξω κάνει την προσωπική του ηθική κατάρτιση, δύναμη αλλαγής, γιατί δύσκολα παρασύρεται από την εύθραυστη προσωρινότητα της μετανεωτερικής καθημερινότητας(19).

ΡΩΜ 1,18: «'Αποκαλύπτεται γὰρ ὀργὴ Θεοῦ ἀπ' οὐρανοῦ ἐπὶ πᾶσαν ἀσέβειαν καὶ ἀδικίαν ἀνθρώπων τῶν τὴν ἀλήθειαν ἐν ἀδικίᾳ κατεχόντων». Ο ηθικός μονοθελητισμός των ανθρώπων που κατέχουν την αλήθεια εν αδικία, αφήνει αδιάφορο τον ΧΙ, τον οποίο δεν απασχολεί η επικράτηση της δικής του γνώμης, αλλά των αρχών της ευαγγελικής διδασκαλίας.

ΡΩΜ 5,20: «νόμος δὲ παρεισῆλθεν ἵνα πλεονάσῃ τὸ παράπτωμα. οὗ δὲ ἐπλεόνασεν ἡ ἁμαρτία, ὑπερεπερίσσευσεν ἡ χάρις». Αρθρωμένη σε σχήμα αποκλιμάκωσης η σχέση νόμου – παραπτώματος – αμαρτίας – χάριτος, η οποία τελικά πλεονάζει στην ζωή του ΧΙ και τον οδηγεί στην ανάληψη ηθικών πρωτοβουλιών, που τον διασώζουν από τον ασφυκτικό κλοιό του νόμου.

ΡΩΜ 8,21: «ὅτι καὶ αὐτὴ ἡ κτίσις ἐλευθερωθήσεται ἀπὸ τῆς δουλείας τῆς φθορᾶς εἰς τὴν ἐλευθερίαν τῆς δόξης τῶν τέκνων τοῦ Θεοῦ». Πραγμάτωση ἔλλογου σχεδιασμού είναι η μετάβαση από τη δουλεία της φθοράς, στην ελευθερία της δόξης. Η αιτιολογική διαδρομή αυτής της πραγμάτωσης, ταυτίζεται με τις ηθικές επιλογές του ΧΙ, που υποστηρίζει με τη ζωή του αυτή την μετάβαση(20).

Α' ΚΟΡ 6,19: «ἢ οὐκ οἶδατε ὅτι τὸ σῶμα ὑμῶν ναὸς τοῦ ἐν ὑμῖν Ἁγίου Πνεύματός ἐστιν, οὗ ἔχετε ἀπὸ Θεοῦ, καὶ οὐκ ἐστὲ ἐαυτῶν». Ιεραρχικού τύπου συγκυριαρχία με την παρουσία του Αγίου Πνεύματος στην κορυφή και όλες τις πλευρές της ηθικής φυσιογνωμίας του ΧΙ, σε πλήρη και δημιουργική αλληλεπίδραση να συγκροτούν την θέληση και την νόηση του ΧΙ.

Α' ΚΟΡ 7,31: «καὶ οἱ χρώμενοι τῷ κόσμῳ τούτῳ ὡς μὴ καταχρώμενοι· παράγει γὰρ τὸ σχῆμα τοῦ κόσμου τούτου» Η κυριαρχούσα ουδετερότητα στην ζωή του ΧΙ είναι η στάση του απέναντι στον δραματικά απερχόμενο κόσμο που δε τον συμπαράσύρει στην απώλειά του αλλά του επιτρέπει αυτό που χάνεται να το αντικαθιστά με νέες προοπτικές αιωνιότητας και ηθικής ανωτερότητας.

Α' ΚΟΡ 12,29: «μὴ πάντες ἀπόστολοι; μὴ πάντες προφῆται; μὴ πάντες διδάσκαλοι; μὴ πάντες δυνάμεις»; Α-κραίες ανατροπές συνιστούν κάθε φορά οι επιλογές ηθικής σταδιοδρομίας και ρόλου που καλείται να αναλάβει ο ΧΙ. Η διάκρισή του θα του επιτρέψει να συνειδητοποιήσει το ρόλο του και να ανταποκριθεί αυτοκριτικά.

Α' ΚΟΡ 10,11: «ταῦτα δὲ πάντα τύποι συνέβαινον ἐκείνοις, ἐγράφη δὲ πρὸς νοουθεσίαν ἡμῶν, εἰς οὓς τὰ τέλη τῶν αἰώνων κατήντησεν». Η υπεραυτάρκεια του απολύτου εγωισμού δεν αφορά τον ΧΙ, ο οποίος είναι ενταγμένος στην διδακτική κηδεμονία της Εκκλησίας, της οποίας τις νοουθεσίες ακολουθεί με αφοσίωση και έλλογη συνέπεια.

Ο ΧΙ συμμορφώνεται διαρκώς και με ανανεούμενο ενδιαφέρον με τις ανεπίτακτες ηθικές εντολές της εκκλησίας, οι οποίες δεν τον εγκλωβίζουν σε μηχανιστικές μορφές εγκρατείας, αλλά τον διεκδικούν ως στρατηγικό παράγοντα εφαρμοσμένης εκπλήρωσης των θείων εντολών(21).

ΕΦΕΣ 3,6: «εἶναι τὰ ἔθνη συγκληρονόμα καὶ σύσσωμα καὶ συμμετοχα τῆς ἐπαγγελίας αὐτοῦ ἐν τῷ Χριστῷ διὰ τοῦ εὐαγγελίου». Η επιτακτική κανονικότητα τηςμετανεωτερικότητας που συνίσταται στην παγκοσμιοποίηση, δεν μοιάζει σε τίποτα με τον οικουμενικό ανθρωπισμό του ΧΙ, ο οποίος θεωρεί την ενεργό συμμετοχή του στην ανθρωπότητα όχι εξαναγκασμένη για λόγους κυκλοφορίας χρημάτων και υλικών αγαθών, αλλά ελεύθερη συμμετοχή, αποτέλεσμα της εξοικείωσής του με την εν τω Χριστώ επαγγελία δια του Ευαγγελίου.

ΕΦΕΣ 4,22-24: «ἀποθέσθαι ὑμᾶς κατὰ τὴν προτέραν ἀναστροφὴν τὸν παλαιὸν ἄνθρωπον τὸν φθειρόμενον κατὰ τὰς ἐπιθυμίας τῆς ἀπάτης, ἀνανεοῦσθαι δὲ τῷ πνεύματι τοῦ νοῦς ὑμῶν καὶ ἐνδύσασθαι τὸν καινὸν ἄνθρωπον τὸν κατὰ Θεὸν κτισθέντα ἐν δικαιοσύνῃ καὶ ὁσιότητι τῆς ἀληθείας» Τα πλαστογραφημένα κίνητρα ζωής του παλαιού ανθρώπου, γίνονται απολύτως αναγνωρίσιμα από τον ΧΙ, ο οποίος καλείται να ενδυθεί τον καινό άνθρωπο, τα κίνητρα ζωής του οποίου συγκροτούνται,εν οσιότητι και δικαιοσύνῃ(22).

ΡΩΜ 5,3: «οὐ μόνον δέ, ἀλλὰ καὶ καυχώμεθα ἐν ταῖς θλί-

ψεσιν, εἰδότες ὅτι ἡ θλίψις ὑπομονὴν κατεργάζεται». Ο αυτορρυθμιζόμενος δυισμός θλίψεως και υπομονῆς στο πρόσωπο του ΧΙ, αποκτά τον απόλυτο δυναμισμό της σχέσης. Το πάθος της θλίψης, οδηγεί στην μάθηση της υπομονῆς.

ΡΩΜ 11,29: «ἀμεταμέλητα γὰρ τὰ χαρίσματα καὶ ἡ κλήσις τοῦ Θεοῦ» Τοσημασιολογικό βάθος της κλήσεως του Θεού, αποτυπώνεται απολύτως σταχαρίσματα του ΧΙ. Ο Θεός καλεί τον ΧΙ ενώπιον πάντων των μελών του εκκλησιαστικού σώματος, με την συσσωμάτωσή του στον πνευματικό ιστό των μυστηρίων, από τα οποία απορρέουν τα χαρίσματα, που δεν είναι άλλα από την προνομιακή θέση του στη ζωή του κόσμου, ως μάρτυρας αξιόπιστος της παρουσίας του Θεού στην ιστορία.

Α΄ ΚΟΡ. 7,7: «θέλω γὰρ πάντας ἀνθρώπους εἶναι ὡς καὶ ἐμαυτόν· ἀλλ’ ἕκαστος ἴδιον χάρισμα ἔχει ἐκ Θεοῦ, ὃς μὲν οὕτως, ὃς δὲ οὕτως» Η πολυδιάστατη κλιμάκωση των χαρισμάτων, οδηγεί στην διαμόρφωση του κυρίαρχου χαρίσματος, που χαρακτηρίζει εξατομικευμένα τον ΧΙ και του διασφαλίζει την θέση του απαραίτητου και αναγκαίου μέλους του σώματος του Χριστού, στο οποίο ανήκει(23).

Α΄ ΚΟΡ 12,26: «καὶ εἴτε πάσχει ἐν μέλος, συμπάσχει πάντα τὰ μέλη, εἴτε δοξάζεται ἐν μέλος, συγχαίρει πάντα τὰ μέλη». Σημείο εκκίνησης του συνόλου των ηθικών δεδομένων είναι η αίσθηση του μέλους, ιδιαίτερα αναπτυγμέ-

νη στον ΧΙ. Η δυναμική συνύπαρξη του ΧΙ με τα άλλα μέλη του σώματος του Χριστού, καθιστά την εμπειρική σύνθεση της ζωής του, υποδειγματικό προσανατολισμό και για την ζωή των άλλων, οι οποίοι τον αποδέχονται και τον αναγνωρίζουν για τον συμμετοχικό και συμμαχητικό του χαρακτήρα.

Β' ΚΟΡ 12,10: «διὸ εὐδοκῶ ἐν ἀσθενείαις, ἐν ὕβρεσιν, ἐν ἀνάγκαις, ἐν διωγμοῖς, ἐν στενοχωρίαις, ὑπὲρ Χριστοῦ· ὅταν γὰρ ἀσθενῶ, τότε δυνατός εἰμι». Αποτελεί σταθερή συνδιακύμανση ασθενείας, ὕβρεως, ἀνάγκης, διωγμῶν και στενοχώριας η κατά Χριστόν ζωή του ΧΙ. Ο πληθωρισμός των κοινωνικών αντιφάσεων, καθιστά τον ΧΙ ισχυρό παίκτη σε παίγνιο μηδενικού αθροίσματος, κατά το οποίο οι κίνδυνοι ισοφαρίζονται με τις ηθικές επιλογές που τους επιλύουν. Έτσι ο ΧΙ, δεν υποκύπτει στην επιθετικότητα των αντιπάλων του, αλλά ευδοκίμει με τον αξιολογικό του οπλισμό(24).

ΕΦΕΣ 5,13: «τὰ δὲ πάντα ἐλεγχόμενα ὑπὸ τοῦ φωτός φανεροῦται· πᾶν γὰρ τὸ φανερούμενον φῶς ἐστι». Αμελητέα η συνεισφορά του φωτός στα έργα της μετα- νεωτερικότητας που τα χαρακτηρίζει απόσυρση και εσω στρέφεια, χωρίς αυξημένο αίσθημα ηθικής ευθύνης. Ο ΧΙ, δεν υστερεί στον προσανατολισμό του, του οποίου η μονιμότητα προς το φως, του επιτρέπει παράλληλα όχι μόνο να φωτίζεται ο ηθικός εαυτός του, αλλά και να φωτίζει σκοτεινές περιοχές στο άμεσο και ευρύτερο περιβάλλον του(25). Όλη του η ζωή είναι μια αποταμίευση των αγα-

θών του φωτός και παράλληλα μια χαρτογράφηση των κινδύνων του σκότους. Δυο δυνατότητες που του εξασφαλίζουν την ηθική του αυτονομία(26).

ΓΑΛ 6,2: «ἀλλήλων τὰ βάρη βαστάζετε, καὶ οὕτως ἀναπληρώσατε τὸν νόμον τοῦ Χριστοῦ». Η συμπεριφορά του σύγχρονου ανθρώπου, που θέλει όσο το δυνατόν να μην επιτρέψει στον εαυτό του διαδρομές που θα τον συνδέσουν με τα βάρη άλλων ανθρώπων, δεν χαρακτηρίζει τον ΧΙ. Η αποφασιστικότητα του ΧΙ να συνοδεύσει επικοινωνικά τους συνανθρώπους του στις αντιξοότητες της ζωής τους, βοηθά και τον ίδιο να περιστείλει θεραπευτικά τον εγωκεντρισμό του (27) και να μεγεθύνει το συνολικό όφελος της κοινωνικής αλληλεπίδρασης.

Παραπομπές

1. Dumont, L., Essays on Individualism: Modern Ideology in Anthropological Perspective (Chicago, University of Chicago Press, 1986).
2. Dockery, D. S., Romans 7:14-25: Pauline Tension in the Christian Life, Grace Theological Journal 2 (1981), 239-257.
3. Crafton, J. A., Paul's Rhetorical Vision and the Purpose of Romans – Towards a New Understanding, Novum Testamentum 32 (1990), 317-339.
4. Boers, H., The Justification of the Gentiles: Paul's Letters to the Galatians and Romans (Peabody, Hendrikson, 1994).
5. Fung, R. Y. K., The Impotence of the Law: Toward a Fresh Understanding of Romans 7: 14-25, in Scripture, Tradition and Interpretation (Grand Rapids, Eerdmans, 1978), 34-48.
6. Cohen, A. P., An Alternative Anthropology of Identity (London, Routledge, 1994).
7. Garlington, D. B., Romans 7:14-25 and the Creation Theology of Paul, Trinity Journal 11 NS, 1990, 197-235.
8. Abbott, K. A., Harmony and Individualism (Taipei, Oriental Cultural Service, 1970).
9. Meyer, P. W., The Worm at the Core of the Apple: Exegetical Reflections on Romans 7, in R. T. Fortna & B. R. Gaventa, eds., The Conversation Continues. Studies in Paul and John (FS J. L. Martyn; Nashville, 1990), 62-84.

10. Martin, L. H., The Anti-Individualistic Ideology of Hellenistic Culture, *Numen* 41, 1994, 117-40.
11. Longenecker, B., in J. D. G. Dunn (ed.), Paul and the Mosaic Law (Tubingen, Mohr-Siebeck, 1996), 75-97.
12. Gundry, R. H., The Moral Frustration of Paul before his Conversion: SexualLust in Romans 7:7-25, in D. A. Hagner and MJ. Harris (eds.), *Pauline Studies*, FS F. F. Bruce (Exeter, Paternoster, 1980), 228-45.
13. Hays, R. B., The Faith of Jesus Christ: An Investigation of the Narrative Substructure of Galatians 3. 1-4. 11 (SBLDS 56; Chico, CA, Scholars, 1983).
14. Gundry, R. H., The Moral Frustration of Paul before his Conversion: SexualLust in Romans 7:7-25, in D. A. Hagner and MJ. Harris (eds.), *Pauline Studies*, FS F. F. Bruce (Exeter, Paternoster, 1980), 228-45.
15. Huggins, R. V., Alleged Classical Parallels to Paul's 'What I want to do I do not, but what I hate, that I do' (Rom. 7:15)in *Westminster Theological Journal* 54, 1992, 153-161.
16. Herzfeld, M., Honour and Shame: Problems in the Comparative Analysis of Moral Systems, *Man* 15, 339-351.
17. Aageson, J. W., Written Also for Our Sake: Paul and the Art of Biblical Interpretation (Louisville, Westminster/ John Knox, 1995).
18. Lambrecht, J., Man before and without Christ: Romans 7 and Pauline Anthropology, *Louvain Studies* 5 (1974), 18-33.
19. Adkins, A. H., Merit and Responsibility: A study in Greek Values (Oxford, OUP, 1960).

20. Chance, J. K., *The Anthropology of Honour and Shame: Culture, Values and Practice*, Semeia, 68, 1996, 139-151.
21. Clark, H. C., *Knowing the Truth: A Sociological Approach to New Testament Interpretation* (Minneapolis, Fortress, 1989).
22. Hays, R. B., Adam, Israel, Christ, in D. M. Hay & E. E. Johnson (eds.), *Pauline Theology: Volume III, Romans*, 68-86.
23. Reventlow, H. G., *Righteousness as Order of the World: Some Remarks towards a Programme in Justice and Righteousness* in H. G. Reventlow and Yair Hoffman (eds.), *Justice and Righteousness* (Sheffield, JSOT Press, 1992), 163-72.
24. Raisanen, H., *Paul and the Law* (Philadelphia, Fortress, 1986).
25. Van Den Beld, A., *Romans 7:14-25 and the Problem of Akrasia*, in *Religious Studies* 21, 1985, 495-515.
26. Ziesler, J. A., *The Meaning of Righteousness in Paul: A Linguistic And Theological Inquiry* (SNTSMS 20: Cambridge, CUP, 1972).
27. Hays, R. B., *The Faith of Jesus Christ: An Investigation of the Narrative Substructure of Galatians 3. 1-4. 11* (SBLDS 56; Chico, CA, Scholars, 1983).

V. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ CRISPR ΣΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Alzheimer's disease

Μία από τις πιο κοινές νευροεκφυλιστικές ασθένειες είναι η ΝΑ, που χαρακτηρίζεται από γεροντικές πλάκες [μη φυσιολογική συσσώρευση εξωκυτταρικού αμυλοειδούς- β (Ab)] και νευροϊνιδιακά συμπλέγματα (μη φυσιολογική υπερφωσφορύλωση της ενδοκυτταρικής πρωτεΐνης tau). εκφύλιση κενотоπίων από κοκκώδη πυραμιδικά κύτταρα του ιππόκαμπου και άλλες παθολογικές αλλαγές(1). Δεν υπάρχει αποτελεσματική ριζική θεραπεία ούτε αποτελεσματική στρατηγική για την αναστροφή του εκφυλισμού της AD(2). Η παραδοσιακή φαρμακευτική θεραπεία είναι σχετικά αποτελεσματική για μεγάλο χρονικό διάστημα(3). Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται, το αποτέλεσμα της φαρμακευτικής θεραπείας μειώνεται σημαντικά(4). Το σύστημα CRISPR/Cas9 παρέχει μια νέα δυνατότητα για τον εντοπισμό καινοτόμων ιδεών και μεθόδων για τη θεραπεία της AD. Η μεταβολική ανωμαλία του Ab εκδηλώνεται με την ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της αποβολής του Ab, προκαλώντας στη συνέχεια την ανώμαλη συσσώρευσή του. Επομένως, οποιοσδήποτε σύνδεσμος αυτής της μεταβολικής οδού μπορεί να μειώσει το περιεχόμενο του Ab, μειώνοντας έτσι την παθολογική βλάβη της AD(5). Το σύστημα CRISPR/Cas9 έχει χρησιμοποιηθεί για τη μοντελοποίηση της AD σε μια ποικιλία κυττάρων in vitro(6),

ωστόσο, στοχευμένη επεξεργασία υψηλά διαφοροποιημένων κυττάρων όπως οι νευρώνες ήταν δύσκολο, καθιστώντας τις *in vivo* μελέτες AD δύσκολες(7). Πρόσφατα, οι Park et al(8) χρησιμοποίησαν το νανοσύμπλεγμα CRISPR/Cas9 (Cas9-sgRNA συμπληρωμένο με δύο αμφίφιλα πεπτίδια R7L10 σε διαφορετικές αναλογίες) για να εισαγάγουν θέσεις στόχευσης γονιδίου sgRNA (9). Επιπλέον, τα ποντίκια θεραπείας απέδωσαν καλύτερα στη δοκιμή του υδάτινου λαβύρινθου σε σύγκριση με τα ποντίκια ελέγχου, υποδεικνύοντας μικρότερο χρόνο διαφυγής για την εύρεση της πλατφόρμας(10). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα νανοσυμπλέγματα CRISPR/Cas9 μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά τις παθολογικές εκδηλώσεις και τη γνωστική εξασθένηση που προκαλείται από την AD. Ως ανοδική πρωτεΐνη του Ab, η έκφραση του APP επηρεάζει άμεσα την περιεκτικότητα σε Ab. Η εξάλειψη του αλληλόμορφου APP με το CRISPR/Cas9 μπορεί επίσης να μειώσει την έκφραση του Ab(11). Η ηλικία είναι ο πιο επικίνδυνος παθολόγος παράγοντας της AD. Με βάση την ηλικία και την έναρξη, η AD χωρίζεται σε AD πρώιμης έναρξης (EOAD) και AD όψιμης έναρξης (LOAD, από 65 ετών), όπου το LOAD είναι πιο συχνό(12). Το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E (APOE) είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Το ΑΠΟΕ έχει τρεις υποτύπους: ΑΠΟΕ2, ΑΠΟΕ3 και ΑΠΟΕ4. Το αλληλόμορφο ΑΠΟΕ4 αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο των φορέων, ενώ το ΑΠΟΕ2 έχει προστατευτική δράση. Χρησιμοποιώντας το CRISPR/Cas9, οι Komor et al μετέτρεψαν επιτυχώς το ΑΠΟΕ4 στο αλληλόμορφο ΑΠΟΕ3 στα αστροκύτταρα ποντικού δημιουργώντας έναν μετασχη-

ματισμό C-T στο κωδικόνιο 158 μέσω τεχνικών βασικής edit. Οι Lin et al (13) καθιέρωσαν επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (iPSCs) που περιλαμβάνουν ομόζυγα αλληλόμορφα APOE4(14) χρησιμοποιώντας CRISPR/Cas9 και απέδειξαν ότι η μετατροπή του APOE4 σε APOE3 μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τα παθολογικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την AD(15). Με βάση αυτόν τον μηχανισμό, οι μελέτες έχουν δείξει ότι η μετατροπή του APOE4 σε APOE3 μπορεί επίσης να μειώσει την υπερφωσφορυλίωση tau σε κάποιο βαθμό(16). Οι περισσότερες τρέχουσες θεραπευτικές μελέτες AD επικεντρώνονται σε πρωτεΐνες και γονίδια που σχετίζονται με την AD, όπως το APP και το Ab(17,18). Ο Wang et al(19) διεξήγαγε μια ολοκληρωμένη ανάλυση δικτύου μεγάλων δεδομένων πολλών δειγμάτων LOAD και διαπίστωσε ότι η απορρύθμιση του υποδικτύου των νευρωνικών γονιδίων ήταν ο κύριος παθογόνος παράγοντας του LOAD και αναγνώρισε το ATP6V1 A ως βασικό ρυθμιστή. Οι Wang et al στόχευσαν τα γονίδια ATP6V1A χρησιμοποιώντας dCas9 και διαπίστωσαν ότι η έκφρασή του μειώθηκε ενώ η νευρωνική δραστηριότητα αναστέλλεται. Αυτή η στρατηγική μοντελοποίησης δικτύου παρέχει μια νέα προοπτική για τη θεραπεία της AD.

Παραπομπές

1. Guiro J, Fagbemi M, Tellier M, et al. CAPTURE of the human U2 snRNA genes expands the repertoire of associated factors. *Biomolecules*. 2022;12(5):704.
2. Burrassetty AK, Nishimura K, Kishimoto T, et al. Locus-specific isolation of the Nanog chromatin identifies regulators relevant to pluripotency of mouse embryonic stem cells and reprogramming of somatic cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23): 15242.
3. Zetterberg H, Bendlin BB. Biomarkers for Alzheimer's diseasepreparing for a new era of disease-modifying therapies. *Mol Psychiatr*. 2021;26(1): 296e308.
4. LaFerla FM, Oddo S. Alzheimer's disease: abeta, tau and synaptic dysfunction. *Trends Mol Med*. 2005;11(4):170e176.
5. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353e356.
6. Paquet D, Kwart D, Chen A, et al. Efficient introduction of specific homozygous and heterozygous mutations using CRISPR/Cas9. *Nature*. 2016;533(7601):125e129.
7. Sun L, Zhou R, Yang G, et al. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of Ab42 and Ab40 peptides by gsecretase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(4):E476eE485.
8. Park H, Oh J, Shim G, et al. In vivo neuronal gene editing via CRISPR-Cas9 amphiphilic nanocomplexes alleviates deficits in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2019; 22(4):524e528.

9. Bence György, Camilla Lööv, Zaborowski MP, et al. CRISPR/Cas9 mediated disruption of the Swedish APP allele as a therapeutic approach for early-onset Alzheimer's disease. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018;11:429e440.
10. Carr DB, Goate A, Phil D, et al. Current concepts in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Am J Med*. 1997;103(3A): 3Se10S.
11. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74, 046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2013;45(12):1452e1458.
12. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261(5123):921e923.
13. Lin YT, Seo J, Gao F, et al. APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types. *Neuron*. 2018;98(6):1141e1154. e7.
14. Wadhvani AR, Affaneh A, van Gulden S, et al. Neuronal apolipoprotein E4 increases cell death and phosphorylated tau release in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2019;85(5): 726e739.
15. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185e204.
16. Saito T, Matsuba Y, Mihira N, et al. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2014;17(5): 661e663.

17. Viola KL, Klein WL. Amyloid b oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol.* 2015;129(2):183e206.
18. Thal DR, Walter J, Saido TC, et al. Neuropathology and biochemistry of ab and its aggregates in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2015;129(2):167e182.
19. Wang M, Li A, Sekiya M, et al. Transformative network modeling of multi- omics data reveals detailed circuits, key regulators, and potential therapeutics for Alzheimer's disease. *Neuron.* 2021;109(2):257e272. E14.

Parkinson's disease

Η παράλυση τρόμου ή PD είναι μια κοινή νευροεκφυλιστική νόσος των μεσήλικων και των ηλικιωμένων και κατατάσσεται στη δεύτερη πιο συχνονευροεκφυλιστική νόσοπαγκοσμίως(1). Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της PD είναι στατικός τρόμος, βραδυκινησία, μυοτονία και ορθοστατική ανισορροπία. Οι αλλαγές που σχετίζονται με την PD περιλαμβάνουν την εκφυλιστική απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία και την εμφάνιση ηωσινοφιλικών εγκλεισμάτων, συγκεκριμένα του σώματος Lewy. Περίπου το 10% όλων των ασθενών με PD είναι οικογενείς και το 90% είναι σποραδικοί(2). Η γενετική ευαισθησία είναι ο κύριος λόγος στον οικογενή τύπο PD, όπου οι μεταλλάξεις των γονιδίων SNCA και LRRK2 είναι αυτοσωμικά κυρίαρχες και οι μεταλλάξεις των γονιδίων Parkin, PINK1 και DJ-1 είναι αυτοσωματικές υπολειπόμενες. εικάζεται ότι σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες και άλλους παράγοντες. Η κατασκευή του μοντέλου PD ήταν ανέκαθεν πολύπλοκη και δύσκολη. Η κατασκευή παραδοσιακών ζωικών μοντέλων έχει ελαττώματα όπως μεγάλους κύκλους, χαμηλά ποσοστά επιτυχίας και χαμηλή εξειδίκευση. Το σύστημα CRISPR/Cas9, με τη λειτουργία ακριβούς στοχευμένης επεξεργασίας, παρέχει συνθήκες για μοντελοποίηση ζώων. Κύριες κλινικές εκδηλώσεις της PD είναι ο στατικός τρόμος, βραδυκινησία, μυοτονία και ορθοστατική ανισορροπία. Οι κύριες παθολογικές αλλαγές που σχετίζονται με την PD περιλαμβάνουν την εκφυλιστική απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία και την εμφάνιση ηωσινοφιλικών εγκλεισμάτων, συγκεκριμένα το σώμα Lewy.

Περίπου το 10% όλων των ασθενών με PD είναι και το 90% είναι σποραδικά. Η γενετική ευαισθησία είναι ο κύριος λόγος στον οικογενή τύπο PD, όπου οι μεταλλάξεις των γονιδίων SNCA και LRRK2 είναι αυτοσωμικά κυρίαρχες και οι μεταλλάξεις των γονιδίων Parkin, PINK1 και DJ-1 είναι αυτοσωματικές υπολειπόμενες. εικάζεται ότι σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες και άλλους παράγοντες. Η κατασκευή του μοντέλου PD ήταν ανένανθεν πολύπλοκη και δύσκολη. Η κατασκευή παραδοσιακών ζωικών μοντέλων έχει ελαττώματα όπως μεγάλους κύκλους, χαμηλά ποσοστά επιτυχίας και χαμηλή εξειδίκευση. Το σύστημα CRISPR/Cas9, με τη λειτουργία ακριβούς στοχευμένης επεξεργασίας, παρέχει συνθήκες για μοντελοποίηση ζώων. Οι Ishizu et al(8) χρησιμοποίησαν την τεχνική CRISPR/Cas9 για να χτυπήσουν το αλληλόμορφο Vps35 D620N σε ποντίκια που εμφάνιζαν νευροεκφυλισμό σχετιζόμενο με την ηλικία και είχαν θετικά χαρακτηριστικά παρόμοια με το PD. Οι Zhu et al(9) δημιούργησαν με επιτυχία το μοντέλο PD χοίρου συνδυάζοντας CRISPR/ Cas9 με πυρηνική μεταφορά σωματικών κυττάρων (SCNT). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου PINK1 είναι η κύρια αιτία της πρώιμης έναρξης της PD. Ωστόσο, ούτε το τρέχον μοντέλο ποντικού PINK1 knock-out ούτε το μοντέλο χοίρου έχουν αποδείξει πλήρως τις τυπικές παθολογικές αλλαγές που σχετίζονται με την PD. Οι Chen et al(11) εισήγαγαν sgRNA και Cas9-D10A ένζυμο αποκοπής σε ζυγώτες πιθήκων *cynomolgus* για να δημιουργήσουν ένα τυπικό μοντέλο νευροεκφυλισμένων πρωτευόντων PD. Τα κυτταρικά μοντέλα βοηθούν επίσης στη μελέτη των παθολογικών μηχανισμών και των μοριακών παθολογικών αλ-

λοιώσεων στην PD. Οι Wulansari et al(12)εισήγαγαν τη γονιδιακή μετάλλαξη DNAJC6 σε ανθρώπινα εμβρυικά βλαστοκύτταρα και παρατήρησαν τα βασικά παθολογικά χαρακτηριστικά της PD, συμπεριλαμβανομένων των ντοπαμινεργικών νευρώνων και μη φυσιολογική συσσώρευση της α-συνουκλεΐνης. Οι Dolatabadi et al(13) κατασκεύασαν επίσης παρόμοια κυτταρικά μοντέλα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί οργανοειδή μοντέλα. Οι Jo et al (14) χρησιμοποίησαν ανθρώπινα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα και γενετική μηχανική CRISPR/Cas9 για να κατασκευάσουν ανθρώπινα εγκεφαλικά οργανοειδή σε ένα τρισδιάστατο σύστημα καλλιέργειας,. Τα οργανοειδή παρέχουν μια νέα ιδέα για την κατασκευή in vitro μοντέλων PD. Η γονιδιακή μετάλλαξη SNCA, συγκεκριμένα η υπερμεθυλίωση SNCA, συμμετέχει κριτικά στην παθογένεση της PD(15). Οι Guhathakurta et al(16) αποκάλυψαν ότι η τριμεθυλίωση της ιστόνης H3 λυσίνης 4 (H3K4me3)στρατολογήθηκε στον προαγωγέα SNCA ασθενών με PD. Η ομάδα χρησιμοποίησε τη μεσολαμβάνουσα από dCas9 απομεθυλάση για να εμποδίσει ειδικά την έκφραση του προαγωγέα SNCA, ρυθμίζοντας έτσι την α-συνουκλεΐνη. Το στοχευμένο knock-out σε θέσεις μετάλλαξης A53T στο SNCA με την τεχνική CRISPR/Cas9 μείωσε σημαντικά την έκφραση του SNCA τόσο in vitro όσο και in vivo(17). Το οξειδωτικό στρες και η μιτοχονδριακή βλάβη έχουν επίσης εμπλακεί ως κύριοι παράγοντες στην παθογένεση της PD(18). Η κινάση 1 (PINK1) που προκαλείται από PTEN είναι σημαντική για τη διατήρηση της φυσιολογικής μορφολογίας και της μιτοχονδριακής λειτουργίας(19). Η μείωση ή η διαγραφή του PINK1 δια-

ταράσσει την ισορροπία οξειδοαναγωγής και προάγει την ανάπτυξη PD. Οι Ma et al (20) κατασκεύασαν ένα μοντέλο κυττάρων PD με τη μετάλλαξη D620N στο VPS59, η οποία τελικά επηρέασε τη μίτωση με τη μεσολάβηση PINK1, υποδηλώνοντας ότι η μελέτη του μηχανισμού οξειδωτικού στρες μπορεί να μια σημαντική ανακάλυψη στη θεραπεία της σποραδικής PD. Εκτός από τη μελέτη των νευρομοριακών μηχανισμών της PD, το σύστημα CRISPR/Cas9 μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο των θεραπευτικών φαρμάκων έναντι της PD. Ο Basu et al (21) εισήγαγε ένα γονίδιο λουσιφεράσης στο SNCA με το CRISPR/Cas9 για να μετρήσει την έκφραση α-συνουκλεΐνης σε ζωντανά κύτταρα. Αυτή η τεχνολογία μπορεί να επιτύχει έλεγχο φαρμάκων υψηλής απόδοσης, ο οποίος βελτιώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της ανάπτυξης φαρμάκων και των δοκιμών για PD ή άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές.

Παραπομπές

1. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257e1272.
2. Hayes MT. Parkinson's disease and Parkinsonism. *Am J Med.* 2019;132(7):802e807.
3. Taghavi S, Chaouni R, Tafakhori A, et al. A clinical and molecular genetic study of 50 families with autosomal recessive Parkinsonism revealed known and novel gene mutations. *Mol Neurobiol* 2018;55(4):3477e3489.
4. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, et al. Genetic etiology of Parkinson's disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. *Hum Mutat.* 2010;31(7):763e780.
5. Scott L, Dawson VL, Dawson TM. Trumping neurodegeneration: targeting common pathways regulated by autosomal recessive Parkinson's disease genes. *Exp Neurol.* 2017;298:191e201.
6. Nasrolahi A, Safari F, Farhodi M, et al. Immune system and new avenues in Parkinson's disease research and treatment. *Rev Neurosci.* 2019;30(7):709e727.
7. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron.* 2003;39(6):889e909.
8. Ishizu N, Yui D, Hebisawa A, et al. Impaired striatal dopamine release in homozygous Vps35 D620N knock-in mice. *Hum Mol Genet.* 2016;25(20):4507e4517.
9. Zhu XX, Zhong YZ, Ge YW, et al. CRISPR/Cas9-mediated generation of Guangxi Bama minipigs harboring

- three mutations in α -synuclein causing Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2018;8:12420.
10. Bonifati V, Breedveld GJ, Squitieri F, et al. Localization of autosomalrecessive early-onset Parkinsonism to chromosome 1p36 (PARK7) in an independent dataset. *Ann Neurol*. 2002; 51(2):253e256.
 11. Chen ZZ, Wang JY, Kang Y, et al. PINK1 gene mutation by pair truncated sgRNA/Cas9-D10A in cynomolgus monkeys. *Zool Res*. 2021;42(4):469e477.
 12. Wulansari N, Darsono WHW, Woo HJ, et al. Neurodevelopmental defects and neurodegenerative phenotypes in human brain organoids carrying Parkinson's disease-linked DNAJC6 mutations. *Sci Adv*. 2021;7(8):eabb1540.
 13. Oh CK, Dolatabadi N, Cieplak P, et al. S-nitrosylation of p62 inhibits autophagic flux to promote α -synuclein secretion and spread in Parkinson's disease and Lewy body dementia. *J Neurosci*. 2022;42(14):3011e3024.
 14. Jo J, Yang L, Tran HD, et al. Lewy body-like inclusions in human midbrain organoids carrying glucocerebrosidase and α -synuclein mutations. *Ann Neurol*. 2021;90(3):490e505.
 15. Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, et al. Methylation regulates α -synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains. *J Neurosci*. 2010;30(18):6355e6359.
 16. Guhathakurta S, Kim J, Adams L, et al. Targeted attenuation of elevated histone marks at SNCA alleviates α -synuclein in Parkinson's disease. *EMBO Mol Med*. 2021;13(2):e12188.

17. Yoon HH, Ye S, Lim S, et al. CRISPR-Cas9 gene editing protects from the A53T-SNCA overexpression-induced pathology of Parkinson's disease in vivo. *CRISPR J.* 2022;5(1):95e108.
18. Ryan S, Dolatabadi N, Chan S, et al. Isogenic human iPSC Parkinson's model shows nitrosative stress-induced dysfunction in MEF2-PGC1α transcription. *Cell.* 2013;155(6):1351e1364.
19. Delgado-Camprubi M, Esteras N, Soutar MP, et al. Deficiency of Parkinson's disease-related gene Fbxo7 is associated with impaired mitochondrial metabolism by PARP activation. *Cell Death Differ.* 2017;24(1):120e131.
20. Ma KY, Fokkens MR, Reggiori F, et al. Parkinson's disease-associated VPS35 mutant reduces mitochondrial membrane potential and impairs PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *Transl Neurodegener.* 2021;10:19.
21. Basu S, Adams L, Guhathakurta S, et al. A novel tool for monitoring endogenous alpha-synuclein transcription by NanoLuciferase tag insertion at the 3' end using CRISPR-Cas9 genome editing technique. *Sci Rep.* 2017;8:45883.

Huntington's disease

Η νόσος του Huntington, επίσης γνωστή ως χορεία του Huntington, είναι μια κληρονομική αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος(1). Προκαλείται από μια ανώμαλη επέκταση της επανάληψης CAG του γονιδίου της πρωτεΐνης Huntington (HTT) στο χρωμόσωμα 4, με αποτέλεσμα τοξικό κέρδος λειτουργίας. Η σοβαρότητα των κλινικών συμπτωμάτων είναι ανάλογη με τον αριθμό αντιγράφων CAG. Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την HD(2). Μεβάση τα χαρακτηριστικά της κληρονομικότητας ενός γονιδίου HD, το σύστημα CRISPR/Cas9 αναμένεται να γίνει μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική μέθοδος(3). Τα ζωικά μοντέλα επιτρέπουν τη μελέτη της παθογένεσης και των παθολογικών αλλαγών που σχετίζονται με την HD, επομένως, τα τρωκτικά όπως τα ποντίκια χρησιμοποιούνται συνήθως ως ασθένεια μοντέλο. Ωστόσο, αν και αυτά τα μοντέλα μπορούν να εκφράσουν μεταλλαγμένο HHT, στερείται τον τυπικό νευροεκφυλισμό της HD και αποτυγχάνει να μιμηθεί πλήρως την εκδήλωση της ανθρώπινης ανάπτυξης HD σε επίπεδα μοριακού και συμπεριφορικού φαινοτύπου. Οι Yan et al (4)έχουν αναπτύξει με επιτυχία την πρώτη HD στον κόσμο μοντέλο χοίρου knock-in μέσω CRISPR/Cas9 και εισήγαγε την αλληλουχία επανάληψης CAG στο γονίδιο HHT χοίρου(5). Αυτό το μοντέλο αποκάλυψε τυπικές παθολογικές εκδηλώσεις εκφύλισης του νευρώνα του μέσου ραβδωτού άκρου και ακούσιας κίνησης που μοιάζει με χορό στον συμπεριφορικό φαινότυπο(6). Το πιο σημαντικό, αυτά τα χαρακτηριστικά παρουσιάζουν ομοιότητες που σχετίζονται με τον άνθρωπο και

μπορούν να μεταδοθούν σταθερά μέσω του αναπαραγωγικού συστήματος(7). Η μελέτη παρέχει μια βάση για ζωικά μοντέλα άλλων νευρολογικών ασθενειών. Το CAG επαναλαμβάνει knock-out στο γονίδιο HHT χρησιμοποιώντας CRISPR/ Cas9 μείωσε την έκφραση της HHT. Σημειωτέον, προηγούμενες μελέτες υποδηλώνουν ότι το knock-out του γονιδίου HHT από το CRISPR/Cas9 προκαλεί θάνατο ποντικών(όχι σε ενήλικες) από οξεία παγκρεατίτιδα(8). Σε μια μεταγενέστερη μελέτη, οι Yanget. Al (9) απέκλεισε το γονίδιο HHT σε ποντίκια HD140Q-Ki, μείωση των πρώιμων νευροπαθολογικών αλλαγών στο ραβδωτό σώμα του ποντικού. Οι περισσότερες τρέχουσες θεραπείες HD στοχεύουν κυρίως την ύφεση της νόσου μετά την έναρξη(10). Ωστόσο, το 50% του όγκου του ραβδωτού σώματος εξαφανίζεται πριν καν εμφανιστούν τα συμπτώματα(11). Επομένως, η έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία πριν από την έναρξη είναι πολύ κρίσιμης σημασίας. Ο Liu et al(12) χρησιμοποίησε μιαMRI βασισμένη στην εισροή αγγειακού χώρου (IVASO) για να χαρτογραφήσει το χρονικά μεταβαλλόμενο μοντέλο όγκου εγκεφαλικού αίματος (CBVa) σε μικρέςαρτηρίες ποντικών zQ175. Το HTT σε ποντικούς zQ175 μεταλλάχθηκε και προχώρησε αργά. Καθώς η νόσος προχωρούσε, η CBVa σταδιακά αυξήθηκε. Αυτή η μελέτη αποκάλυψε ότι τα ποντίκια που έλαβαν θεραπεία με HTT sgRNA και Cas9 δεν είχαν ατροφία ραβδωτού σώματος και αλλαγές στον φαινοτύπο συμπεριφοράς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επομένως, το μοντέλο CBVa μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ευαίσθητος μη επεμβατικός δείκτης για πρόιμη παρέμβαση στην HD.

Παραπομπές

1. Fields E, Vaughan E, Tripu D, et al. Gene targeting techniques for Huntington's disease. *Ageing Res Rev.* 2021;70:101385.
2. Tabrizi SJ, Ghosh R, Leavitt BR. Huntingtin lowering strategies for disease modification in Huntington's disease. *Neuron.* 2019;101(5):801e819.
3. Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol.* 2011; 10(1):83e98.
4. Crook ZR, Housman D, Huntington's disease. Can mice lead the way to treatment? *Neuron.* 2011;69(3):423e435.
5. Farshim PP, Bates GP. Mouse models of Huntington's disease. *Methods Mol Biol.* 2018;1780:97e120.
6. Levine MS, Cepeda C, Hickey MA, et al. Genetic mouse models of Huntington's and Parkinson's diseases: illuminating but imperfect. *Trends Neurosci.* 2004;27(11):691e697.
7. Yan S, Tu Z, Liu Z, et al. A huntingtin knockin pig model recapitulates features of selective neurodegeneration in Huntington's disease. *Cell.* 2018;173(4):989e1002. E13.
8. Dabrowska M, Juzwa W, Krzyzosiak WJ, et al. Precise excision of the CAG tract from the huntingtin gene by Cas9 nickases. *Front Neurosci.* 2018;12:75
9. Yang S, Chang R, Yang H, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates neurotoxicity in mouse model of Huntington's disease. *J Clin Invest.* 2017;127(7):2719e2724.

10. Wang G, Liu X, Gaertig MA, et al. Ablation of huntingtin in adult neurons is nondeleterious but its depletion in young mice causes acute pancreatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(12):3359e3364.
11. Tabrizi SJ, Scahill RI, Durr A, et al. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):31e42.
12. Liu H, Zhang C, Xu J, et al. Huntingtin silencing delays onset and slows progression of Huntington's disease: a biomarker study. *Brain*. 2021;144(10):3101e3113.

Glioblastoma

Το γλοιοβλάστωμα είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή που προέρχεται από νευροεπιθηλιακό ιστό. Είναι η πιο συχνή, επιθετική και λιγότερο καλής προγνώσεως κακοήθεια του κεντρικού νευρικού συστήματος(1). Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για το GBM1 GBM (Glioblastoma Multiform). Η χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με χημειοακτινοθεραπεία είναι συνήθως η θεραπευτική στρατηγική που εφαρμόζεται, η οποία παρατείνει μόνο τον διάμεσο χρόνο επιβίωσης του GBM κατά < 3 μήνες. Η θεραπεία με χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα T-κυττάρων (CAR-T) είναι μια μέθοδος που επιτρέπει στα T κύτταρα να εκφράσουν τον υποδοχέα χιμαιρικού αντιγόνου όγκου (CAR) μέσω τεχνολογίαςεπεξεργασίας γονιδίων για την ειδική αναγνώριση και τη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων(2). Το CAR-T είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία σε αιματολογικές κακοήθειες αλλά είναι σχετικά μη ευαίσθητο σε συμπαγείς όγκους(3). Επομένως, είναι σημαντικό να βρεθούν θεραπευτικές στρατηγικές για αυτούς τους όγκους. Οι Wang et al (4)δημιούργησαν μια νέα πλατφόρμα προσυμπτωματικού ελέγχου υψηλής απόδοσης για έλεγχο γονιδίου CRISPR υψηλής απόδοσης σε κύτταρα CAR-T και GBM, αντίστοιχα. Η ομάδα αναγνώρισε τέσσερις θέσεις TLE4, IKZF2, EIF5A και TMEM184B σε κύτταρα CAR-T και δύο relA/p65 και NPLOC4 σε κύτταρα GBM. Ο αποκλεισμός αυτών των γονιδίων αύξησε τη θανάτωση των κυττάρων GBM και μείωσε τον θάνατο των κυττάρων CAR-T in vitro και in vivo. Επιπλέον, η μείωση τηςαντίστασης GBM στην κυτταρική θεραπεία είναι επίσης

μία από τις στρατηγικές CAR-T. Οι Larson et al (5) χρησιμοποίησαν το CRISPR στον έλεγχο της GBM σε όλο το γονιδίωμα και διαπίστωσαν ότι η διαγραφή γονιδίου στο μονοπάτι σηματοδότησης IFN γ R αυξάνει την αντίσταση στο φάρμακο στο GBM, η οποία σχετίζεται με μειωμένη προσκόλληση των κυττάρων GBM στα κύτταρα CAR-T. 6 Χρησιμοποιείται επίσης CRISPR/Cas9 για στοχευμένη φαρμακευτική θεραπεία της GBM. Στο παρελθόν, η θεραπεία CRISPR/Cas9 για όγκους είχε χαμηλή εξειδίκευση, χαμηλή απόδοση επεξεργασίας και ανθεκτικότητα στα φάρμακα. Ωστόσο, οι Rosenblum et al (6) ανέφεραν μια μέθοδο για στοχευμένη παροχή χρησιμοποιώντας νανοσωματίδια λιπιδίων (LNP) επικαλυμμένα με CRISPR/Cas9 (CRISPR-LNP). In vivo, η ενδοεγκεφαλική έγχυση CRISPR-LNP σε ποντίκια GBM μείωσε τον όγκο του όγκου κατά 50% και βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση των ποντικών. Με υψηλή αποτελεσματικότητα στη στόχευση καρκινικών κυττάρων και εξαιρετικά χαμηλή αντοχή στα φάρμακα, η τεχνολογία επεξεργασίας γονιδίων CRISPR/Cas9 επιτρέπει νέους δρόμους για τη θεραπεία της GBM. Η χρήση μπορεί να γλιτώσει τους ασθενείς από τον πόνο που προκαλείται από την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, παρέχει νέες δυνατότητες για τη θεραπεία κακοήθων όγκων.

Παραπομπές

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013;15(Suppl 2):
2. Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(6):370e383.
3. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med.* 2018;379(1):64e73.
4. Wang D, Prager BC, Gimple RC, et al. CRISPR screening of CAR T cells and cancer stem cells reveals critical dependencies for cell-based therapies. *Cancer Discov.* 2021;11(5):1192e1211.
5. Larson RC, Kann MC, Bailey SR, et al. CAR T cell killing requires the IFN γ R pathway in solid but not liquid tumours. *Nature.* 2022;604(7906):563e570.
6. Rosenblum D, Gutkin A, Kedmi R, et al. CRISPR-Cas9 genome editing using targeted lipid nanoparticles for cancer therapy. *Sci Adv.* 2020;6(47):eabc9450.

Epilepsy

Η επιληψία προκαλείται από την ανώμαλη συγχρονισμένη εκκένωση των νευρώνων του εγκεφάλου. είναι ένα κλινικό σύνδρομο και όχι μια ανεξάρτητη ασθένεια(1). Η αιτιολογία της επιληψίας είναι πολύ περίπλοκη, μπορεί να προκληθεί από γονιδιακές μεταλλάξεις ή να εμφανιστεί δευτεροπαθώς σε διάφορες νευρολογικές παθήσεις, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, εγκεφαλικό τραύμα, όγκοι εγκεφάλου, ενδοκρανικές λοιμώξεις κ. λπ (2). Η φαρμακευτική θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική λόγω της υψηλής αντοχής στα φάρμακα (3). Ωστόσο, η γονιδιακή θεραπεία μπορεί να είναι ένα ισχυρό νέο εργαλείο για τη θεραπεία της(4). Οι διάυλοι ιόντων διατηρούν τη φυσιολογική δομή και λειτουργία των νευρώνων. Μετάλλαξη στα γονίδια που κωδικοποιούν τους διαύλους ιόντων που οδηγεί την ανωμαλία τους, μια σημαντική αιτία επιληπτικών κρίσεων(5). Επομένως, η μελέτη γονιδίων που σχετίζονται με το κανάλι ιόντων μπορεί να είναι το κλειδί για την αντιμετώπιση της επιληψίας. Η εξωγενής υπερέκφραση του KCNA1 μειώνει τη νευρωνική διεγερσιμότητα,ωστόσο,η επίδρασή της στους νευρώνες παραμένει άγνωστη. Οι Colasante et al (6) συνδύασαν ένα dCas9 που στοχεύει την περιοχή προαγωγέα του KCNA1 (που κωδικοποιεί το Kv1. 1) και ένα sgRNA για να κατασκευάσει το σύστημα CRISPRa (KCNA1- dCas9A). έκφραση με ενεργοποίηση του γονιδίου KCNA1 και μειωμένη νευρωνική διεγερσιμότητα και συχνότητα κρίσεων(7). Το πιο σημαντικό, το KCNA1-dCas9A βελτίωσε επίσης τα γνωστικά ελλείμματα σε ποντίκια. Ωστόσο, η συνέπεια του μοντέλου επιληψίας κροταφικού λοβού με άλλους τύπους

μοντέλων όσον αφορά τα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης παραμένει μη επιβεβαιωμένη. Σε αντίθεση με το KCNA1, οι μεταλλάξεις στο KCNB1 μπορούν να προκαλέσουν επιληψία. Οι Hawkins et al(8) χρησιμοποίησαν το CRISPR/Cas9 για να εξαλείψουν το KCNB1 σε ποντίκια και παρατήρησαν τυπικές εκδηλώσεις DEE (developmental and epileptic encephalopathy) όπως μη φυσιολογική δραστηριότητα EEG και υπερκινητικότητα. Το μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αξιολόγηση φαρμάκων και διαλογή για την επίλυση του προβλήματος της ανθεκτικής στα φάρμακα DEE(9). Το σύνδρομο Dravet (DS) (10,11) είναι μια κληρονομική επιληπτική εγκεφαλοπάθεια. Συνήθως προκαλείται από πυρετό. Αν και το DS ορίζεται γενικά ως ασθένεια ανεξάρτητη από την επιληψία, τα δύο αυτά συνήθως συζητούνται μαζί λόγω της παρόμοιας παθογένειάς τους και των κλινικών εκδηλώσεών τους(12). Το DS σχετίζεται επίσης στενά με τα κανάλια ιόντων. Η ετερόζυγη μετάλλαξη διαγραφής του γονιδίου SCN1A (που κωδικοποιεί το Nav1. 1) είναι η κύρια αιτία του DS. Colasante et al(13) εφάρμοσε το SCN1A-dCas9A σε μεταλλαγμένα ποντίκια SCN1A και αποκάλυψε ότι η διέγερση του SCN1A αύξησε τα επίπεδα Nav1. 1 και τη διεγερσιμότητα των ενδιάμεσων ανασταλτικών νευρώνων. Τα επιληπτικά συμπτώματα των ενεργοποιημένων από SCN1A ποντικών μειώθηκαν επίσης σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, υποδηλώνοντας μια στρατηγική για τη διάσωση του DS και άλλων επιληπτικών κρίσεων που προκαλούνται από πυρετό. Τα ψάρια zebrafish είναι εξαιρετικά ζωικά μοντέλα για τη μελέτη της γονιδιακής λειτουργίας, αλλά σπάνια χρησιμοποι-

ούνται για ανθρώπινες νευρολογικές ασθένειες. Οι Griffin et al(14)καθιέρωσαν 40 σειρές zebrafish με φαινότυπο παιδικής επιληψίαςμέσω του CRISPR/Cas9 και προσδιόρισαν οκτώ μονογονιδιακούς φαινότυπους μετά από ηλεκτροφυσιολογική εξέταση. Ωστόσο, αυτό το μοντέλο δεν μπορεί να συνοψίσει τον τυπικό φαινότυπο ανθρώπινης επιληψίας, ο οποίος μπορεί να σχετίζεται με πολλαπλούς αιτιολογικούς μηχανισμούς επιληψίας, όπως π. χ. πολλαπλές γονιδιακές μεταλλάξεις, περιβαλλοντικοί παράγοντες κ. λπ(15,16).

Παραπομπές

1. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Front Neurol.* 2017;8:301. 120.
2. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol.* 2017; 264(8):1811e1824.
3. Kefauver JM, Ward AB, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature.* 2020;587(7835):567e576.
4. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet.* 2019;393(10172):689e701.
5. Wykes RC, Heeroma JH, Mantoan L, et al. Optogenetic and potassium channel gene therapy in a rodent model of focal neocortical epilepsy. *Sci Transl Med.* 2012;4(161):161ra152.
6. Colasante G, Qiu Y, Massimino L, et al. In vivo CRISPRa decreases seizures and rescues cognitive deficits in a rodent model of epilepsy. *Brain.* 2020;143(3):891e905
7. Hansen KF, Sakamoto K, Pelz C, et al. Profiling status epilepticus induced changes in hippocampal RNA expression using high-throughput RNA sequencing. *Sci Rep.* 2014;4:6930.
8. Hawkins NA, Calhoun JD, Huffman AM, et al. Gene expression profiling in a mouse model of Dravet syndrome. *Exp Neurol.* 2019;311:247e256.
9. Hawkins NA, Misra SN, Jurado M, et al. Epilepsy and neurobehavioral abnormalities in mice with a dominant-negative KCNB1 pathogenic variant. *Neurobiol Dis.* 2021;147:105141.

10. Lagae L. Dravet syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2020;34(2): 213e218.
11. Dravet C. Dravet syndrome history. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(Suppl 2):1e6.
12. Cetica V, Chiari S, Mei D, et al. Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology.* 2017;88(11):1037e1044.
13. Colasante G, Lignani G, Brusco S, et al. dCas9-based Scn1a gene activation restores inhibitory interneuron excitability and attenuates seizures in Dravetsyndrome mice. *Mol Ther.* 2020;28(1):235e253.
14. Griffin A, Carpenter C, Liu J, et al. Phenotypic analysis of catastrophic childhood epilepsy genes. *Commun Biol.* 2021;4: 680.
15. Leu C, Stevelink R, Smith AW, et al. Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain.* 2019;142(11):3473e3481.
16. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology.* 2017; 89(12):1210e1219

Amyotrophic lateral sclerosis

Η αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από την προοδευτική απώλεια κινητικών νευρώνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα(1), είναι επίσης η πιο κοινή ασθένεια των κινητικών νευρώνων που χαρακτηρίζεται από προοδευτική μυϊκή αδυναμία που τελικά οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο(2). Πολλαπλοίγενετικοί τόποι σχετίζονται με την ALS, όπως τα γονίδια C9orf72, SOD1, TARDBP και FUS. 136e(3). Το σύστημα CRISPR/Cas9 είναι αποτελεσματικό έναντι αυτών των γονιδιακών θέσεων *in vitro* και *in vivo*. Μια επανάληψη εξανουκλεοτιδικής επέκτασης της αλληλουχίας C9orf72 είναι η πιο κρίσιμη και κοινή αιτία της ALS, και συγκεκριμένα της επανάληψης G4C2. Οι μεταλλάξεις προκαλούν διαταραχήκάθαρσης πρωτεΐνης και υπερβολική συσσώρευση, η οποία με τη σειρά της προκαλείνευροτοξικότητα(4). Μια μελέτη έδειξε ότι όταν τα iPSCs αναστέλλονταν από το CRISPR/Cas9 σε ασθενείς με C9orf72, το επίπεδο μειώθηκαν δραματικά(5). Σε μεταγραφικό επίπεδο, το Knock-out CRISPR/Cas9 των επαναλήψεων G4C2 μειώνει τη μεταγραφή RNA και τις πυρηνικές εστίες RNA (6). Αποκαλύφθηκε ότι η μείωση της αλληλουχίας επαναλήψεων G4C2 μπορεί να προστατεύσει τους νευρώνες (7). Η μετάλλαξη C9orf72 προκαλεί δυσλειτουργία των συναπτικών νευρώνων(8). Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Perkins et al χρησιμοποίησαν το CRISPR/ Cas9 για να διορθώσουν τη μετάλλαξη C9orf72 και διόρθωσαν με επιτυχία τη συναπτική δυσλειτουργία(9),παρέχοντας νέες γνώσεις για τους πρώιμους μηχανισμούς της ALS και νέες επιλογές για στόχους φαρμάκων. Το γονίδιο SOD1, που βρίσκεται

στο χρωμόσωμα 21, είναι το πρώτο και το πιο μελετημένο γονίδιο που σχετίζεται με το ALS που ανακαλύφθηκε(10). Η δισμουτάση υπεροξειδίου του χαλκού-ψευδάργυρου που κωδικοποιείται από το γονίδιο SOD1 είναι πολύ σημαντική για τη διατήρηση της φυσιολογικής ισορροπίας οξειδοαναγωγής στα κύτταρα(11). Η μετάλλαξη του γονιδίου SOD1 μπορεί να οδηγήσει σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, μη φυσιολογική συσσώρευση πρωτεϊνών, κυτταρική φλεγμονή κ. λπ. , και στη συνέχεια να προάγει τη συχνότητα εμφάνισης και την ανάπτυξη της ALS. Το γονίδιο SOD1 εγχύθηκε σε μεταλλαγμένα νεογνά ποντίκια SOD1G93A με τη μεσολάβηση του AVV9(12). Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι το μεταλλαγμένο SOD1 μειώθηκε σημαντικά, ο αριθμός των κινητικών νευρώνων αυξήθηκε σημαντικά και η κινητική λειτουργία προστατεύτηκε αποτελεσματικά(13). Με βάση αυτή τη μελέτη, ο Duan et al εισήγαγε υψηλή δόση (3,3 φορές την κανονική δόση) SaCas9 για να παρατηρήσει φαινότυπο ποντικών τροποποιημένων με SaCas9 και διαπίστωσαν ότι τα ποντίκια είχαν αυξημένη μυϊκή δύναμη, μειωμένη μυϊκή ατροφία και σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση(14). Οι παραπάνω δύο μελέτες καταδεικνύουν τη δυνατότητα του SaCas9 να διορθώσει την ALS τόσο στη νευροπαθολογία όσο και στον κλινικό φαινότυπο. Ωστόσο, η μικρή φέρουσα ικανότητα του AAV περιορίζει την κλινική εφαρμογή του SaCas9. Οι Lim et al επινόησαν μια μέθοδο ενδορραχιαίας έγχυσης AVV και CBES που κωδικοποιούν διαχωρισμένα εσώνια σε ποντίκια SOD1G93A και παρατήρησαν μειωμένη μυϊκή ατροφία και απονέυρωση(15). Ο βασικός επεξεργαστής CRISPR λύνει

σε μεγάλο βαθμό το πρόβλημα της περιορισμένης ικανότητας μεταφοράς του AVV, καθιστώντας δυνατή τη χρήση του CRISPR/C9 στην κλινική θεραπεία της ALS.

Παραπομπές

1. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17071.
2. Rosen DR. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 1993;364(6435):362.
3. DeJesus-Hernandez M, MacKenzie I, Boeve B, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron.* 2011;72(2):245e256.
4. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2008;319(5870):1668e1672.
5. Kwiatkowski Jr TJ, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2009;323(5918):1205e1208.
6. Zhu Q, Jiang J, Gendron TF, et al. Reduced C9ORF72 function exacerbates gain of toxicity from ALS/FTD-causing repeat expansion in C9orf72. *Nat Neurosci.* 2020;23(5):615e624.
7. Krishnan G, Zhang Y, Gu Y, et al. CRISPR deletion of the C9ORF72 promoter in ALS/FTD patient motor neurons

- abolishes production of dipeptide repeat proteins and rescues neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2020;140(1):81e84.
8. Pinto BS, Saxena T, Oliveira R, et al. Impeding transcription of expanded microsatellite repeats by deactivated Cas9. *Mol Cell.* 2017;68(3):479e490. e5.
 9. Perkins EM, Burr K, Banerjee P, et al. Altered network properties in C9ORF72 repeat expansion cortical neurons are due to synaptic dysfunction. *Mol Neurodegener.* 2021;16:13.
 10. Pickles S, Vande Velde C. Misfolded SOD1 and ALS: zeroing in on mitochondria. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012;13(4):333e340.
 11. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;377(2):162e172.
 12. Kato S, Kato M, Abe Y, et al. Redox system expression in the motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): immunohistochemical studies on sporadic ALS, superoxide dismutase 1 (SOD1)-mutated familial ALS, and SOD1-mutated ALS animal models. *Acta Neuropathol.* 2005;110(2):101e112.
 13. Gaj T, Ojala DS, Ekman FK, et al. In vivo genome editing improves motor function and extends survival in a mouse model of ALS. *Sci Adv.* 2017;3(12):eaar3952.
 14. Duan W, Guo M, Yi L, et al. The deletion of mutant SOD1 via CRISPR/Cas9/sgRNA prolongs survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Gene Ther.* 2020;27(3e4): 157e169.
 15. Lim CKW, Gapinske M, Brooks AK, et al. Treatment of a mouse model of ALS by in vivo base editing. *Mol Ther.* 2020;28(4): 1177e1189.

