



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**



LA EDICIÓN DEL GENOMA HUMANO ANALIZADA DESDE LA BIOÉTICA

Tesis doctoral presentada por
Elisa Constanza Calleja Sordo

Bajo la dirección de
Dra. Ana Cuevas Badallo. USAL
Dr. Jorge E. Linares Salgado. UNAM

Ciudad de México – Salamanca
2022

Agradecimientos

Tuve la fortuna de realizar mis estudios de doctorado en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y en la Universidad de Salamanca (USAL) dentro del Convenio de convenio de colaboración para la cotutela de tesis doctorales conducentes al doble título de doctor por ambas instituciones, a las cuales debo mi formación.

En la UNAM agradezco al Dr. Jorge Linares por su dirección durante todos estos años, al Dr. Jorge Álvarez por su recomendaciones, observaciones y sugerencias, a la Dra. Elena Arriaga por su apoyo y guía en la redacción de este trabajo y por ayudarme a llegar a la Universidad de Salamanca, sin usted no hubiera sido posible, y al Dr. Leandro David Hernández García del IBt por su paciencia al ayudarme a entender sobre biotecnología.

A Aleithia Manzanarez por toda su ayuda y paciencia, y a la Dra. Jennifer Hincapié por todo su apoyo.

En la USAL agradezco a Ana Cuevas por recibirme y mostrarme otras maneras de trabajar, a Esther Palacios en el iECYT por toda su ayuda y guía, y a Santiago López.

A Rodrigo López, Víctor Aranda, Bralind Kiri, Daniel Álvarez y Benedicto Acosta por acogerme, hicieron que mi estancia en Salamanca y mi último año de doctorado fuera el mejor.

A la Fundación Calleja por su apoyo incondicional.

Finalmente, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por otorgarme la beca que hizo posible la realización de mis estudios de doctorado.

Resumen

La edición del genoma humano heredable ofrece la posibilidad de eliminar enfermedades monogénicas de células germinales y/o embriones, permitiendo así que parejas con enfermedades genéticas con determinadas características puedan tener descendencia sana y genéticamente relacionada con ambos.

Sin embargo, es importante señalar que, de llevarse a cabo con éxito, un individuo nacería con su genoma heredable modificado y el mismo sería transmitido a su descendencia sin que se pueda hacer algo al respecto o revertir el proceso. Lo anterior es de interés ya que actualmente no se tiene información sobre las consecuencias de tener el genoma heredable modificado, ni para el primer individuo ni su descendencia.

Esto nos lleva a cuestionar si es que se puede hablar de riesgo para quienes nazcan con un genoma heredable intervenido o si es mejor hablar de vulnerabilidad, cómo entender el principio precautorio dado que no se tiene información estadística que permita hablar de riesgo, y la responsabilidad que los distintos actores tienen para con el individuo genéticamente intervenido.

Finalmente, en el presente trabajo se presentan recomendaciones bioéticas que buscan mejorar las condiciones dentro de las que se interviene el genoma humano heredable, tomando como punto central el interés por el bienestar de quienes nazcan con un genoma heredable intervenido.

Summary

Heritable human genome editing offers the possibility of eliminating monogenetic diseases from germ cells and/or embryos, thus allowing couples with genetic diseases with certain characteristics to have healthy offspring genetically related to them.

However, it is important to point out that an individual would be born with a modified heritable genome, and it would also be transmitted to her descendants. Furthermore, there is currently no information on the type of consequences that doing so could have, neither for the first individual nor for her descendants.

This leads us to question if it is possible to speak of risk for those born with an intervened heritable genome or if it is better to speak of vulnerability, how to understand the precautionary principle given that there is no statistical information that allows us to talk about risk, and the responsibility that the different actors have towards the genetically intervened individual.

Finally, we present bioethical recommendations that seek to improve the conditions within which the heritable human genome is intervened, taking as a central point the interest in the well-being of those born with it.

Contenido

Capítulo 1. Introducción	7
Introducción	7
Capítulo 2. Desarrollo histórico de la terapia génica	13
Antecedentes.....	13
Usos de la terapia génica en seres humanos.....	16
Capítulo 3. Riesgo.....	31
Riesgo	31
El riesgo de la tecnología	33
El riesgo de la terapia génica	36
Incógnitas conocidas e incógnitas desconocidas	40
Pruebas en animales	45
Análisis riesgo-beneficio	49
Vulnerabilidad.....	52
Capítulo 4. Principio precautorio	
Principio precautorio	
¿Qué tipos del PP se han aplicado hasta ahora?.....	
Principio Precautorio Suficientista	
Capítulo 5. Responsabilidad	

Responsabilidad	
Responsabilidad en Hans Jonas	
Responsabilidad colectiva	
Ignorancia culpable.....	
Capítulo 6. Propuestas bioéticas.....	
Características de la tecnología	
Recomendaciones bioéticas.....	
(i) Creación de un acuerdo internacional jurídicamente vinculante	
(ii) Base de datos internacional para la recopilación de información referente a la edición del genoma humano heredable	
(iii) Seguimiento intergeneracional permanente	
(iv) Diálogo con personas afectadas por enfermedades genéticas discapacitantes ..	
(v) Herramientas para la formación de posibles usuarios (futuros padres)	
(vi) Características del consentimiento informado para futuros padres.....	
(vii) Atención médica y psicológica para los padres y quienes nazcan como resultado de esta tecnología.....	
Capítulo 7. Conclusiones	67
Conclusiones	67
Referencias	75

Capítulo 1. Introducción

Introducción

La edición genética es una herramienta molecular que permite realizar cambios en ADN quitando, incorporando o reemplazando el ADN en un lugar específico, se han desarrollado diferentes procedimientos y continuamente se mejoran. Esta técnica molecular ha permitido que se den grandes cambios en la biología, la biomedicina y la biotecnología, desde la creación de plantas tolerantes a sequía, hasta la modificación del genoma de cerdos para que las crías produzcan el doble de masa muscular para consumo humano (más proteína y menos grasa).

Sin embargo, cualquier tipo de herramienta molecular para la modificación del genoma humano ha sido el centro de numerosos debates, si bien se presenta como una alternativa para tratar y/o curar enfermedades genéticas, también se ha cuestionado si es que se debe utilizar para intervenir genéticamente a las personas en las células reproductivas: óvulos, espermatozoides y/o embriones, lo que hace que las modificaciones sean heredables.

Es importante mencionar que el tema de la edición genética humana se presta para imaginar más cosas de las que hasta ahora se pueden o pretenden lograr, como bebés diseñados de acuerdo con las preferencias de los padres o la incorporación de características propias de animales en seres humanos y viceversa. Sin embargo, la edición genética de células somáticas actualmente se está probando en el tratamiento de algunas enfermedades genéticas.

Cuando se habla de tratar enfermedades genéticas, se puede hacer desde dos enfoques: el primero consiste en curarlas una vez que se presentan en una persona concreta e identificable, y la segunda en eliminarlas antes de que exista una persona que las llegue a padecer.

Usualmente el primer enfoque se refiere a la edición de la línea somática, es decir, son cambios precisos realizados en el código del ADN dentro de las células vivas no reproductivas del cuerpo también conocidas como células somáticas.

En el segundo caso se tratan células germinales, propias de los organismos que se reproducen sexualmente, y estas células contienen el material genético que se

transmite de una generación a la siguiente, como se indicó previamente mediante la modificación de la información genética de espermatozoides, óvulos o embriones.

Es en esta última modificación que puede haber transmisión del material genético intervenido a los descendientes de los individuos. A diferencia de las intervenciones que se pueden realizar en la línea somática, cuando se habla de intervenir células germinales, las modificaciones se realizan y posteriormente nace el ser humano con la modificación que se llevó a cabo.

Esto quiere decir que, si se busca eliminar el gen responsable de una determinada enfermedad monogenética del genoma de una futura persona, primero se hace la edición y después nace quien tendrá su genoma sin dicho gen, y los descendientes de esta persona también heredarán el genoma intervenido.

Indudablemente esto puede tener grandes beneficios, personas sin enfermedades genéticas que se han identificado en sus padres. Sin embargo, todavía no es posible saber cuáles son las consecuencias de nacer como resultado de esta intervención y no se podrá saber sino hasta que nazca alguien bajo estas condiciones, primero revisando cuidadosamente lo que ocurre en experimentos con mamíferos durante varias generaciones, ya que una vez aplicado en seres humanos, no será posible revertir el procedimiento en caso de presentarse efectos adversos.

Es importante señalar que esta técnica se presenta para que personas con enfermedades monogenéticas puedan tener hijos genéticamente relacionados con ellos. Sin embargo, actualmente existen opciones reproductivas que, si bien no dan la oportunidad de tener descendencia sana genéticamente, sí permite tener hijos sin que ellos tengan que correr el riesgo que conlleva dicha intervención.

Actualmente la técnica para la edición genética más utilizada es CRISPR-Cas9 (en inglés *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, en español repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas), una herramienta molecular que permite editar o corregir el genoma de células, se puede entender como si fueran tijeras moleculares capaces de cortar el ADN de forma más precisa que métodos anteriores: crea una ruptura en la doble cadena del ADN en un lugar objetivo, logrando así hacer reparaciones o modificaciones en el genoma.

Por otro lado, una técnica reciente, CRISPR *prime editing*, permite cambiar una sola letra en el ADN, sin crear una ruptura en su doble cadena, lo cual implica mayor precisión al momento de la edición. Sin embargo, a pesar de los avances y perfeccionamientos que las técnicas tengan, los problemas en torno a la edición genética humana continúan estando vigentes.

En el presente trabajo se utilizará el término *genoma humano heredable* para hacer referencia al genoma sobre el cual se busca intervenir para eliminar enfermedades genéticas y se va a enfocar en enfermedades monogénicas, es decir, enfermedades causadas por un solo gen.

Ahora bien, el interés central de este trabajo es analizar la responsabilidad que conlleva esta intervención, dado que se realiza antes de que una persona exista y padezca una enfermedad monogénica. No se conocen las consecuencias de nacer como resultado de la intervención, ni las de heredar el genoma que en un primer momento fue intervenido. Se sostendrá que todos los actores involucrados deben asumir la responsabilidad que conlleva esta intervención, no buscando con ello señalarlos, sino que asuman esta responsabilidad y busquen dar a quien nazca con el genoma heredable intervenido las herramientas para tener la mejor calidad de vida posible.

Esto porque la edición se puede evitar y los individuos que nazcan como resultado de la misma no participarán en la decisión que lleve a la implementación del procedimiento, dado que, en primera instancia, no existen, no son individuos que padezcan una enfermedad monogénica, sino que primero se elimina la enfermedad y posteriormente ellos son creados, lo cual los pone en una situación de vulnerabilidad distinta a las que usualmente se presentan. Es importante asumir la responsabilidad que se tiene con estos individuos, no se puede permitir que ellos deban enfrentar las consecuencias de decisiones en donde unos de los principales motivos era tener descendencia genéticamente relacionada con los padres, existiendo otras opciones. Es importante presentar herramientas que les permitan tener la mejor calidad de vida,

considerando el procedimiento e intervención a su genoma heredable, así como las consecuencias que actualmente no se conocen.

Este trabajo está conformado por seis capítulos:

(ii) En el segundo capítulo se presentan los antecedentes de la edición genética y cinco casos en los que se ha realizado intervención genética con distintos resultados.

Los antecedentes se remontan a la investigación que demostró que el ADN de virus podía ser integrado en un ADN celular, lo que permitió hipotetizar sobre la posibilidad de incorporar material genético de un virus en un organismo huésped. Esto generó diversas respuestas, preocupación sobre la aplicación que podría llegar a tener y el impacto en los seres humanos, así como el interés por intervenir diversos organismos y alterar sus características.

Los casos que se presentan no agotan todas las intervenciones que se han realizado a lo largo de la historia, pero buscan resaltar el trabajo que se ha realizado, enfocado en tratar enfermedades genéticas y con diversas respuestas, tanto negativas como positivas, así como las reacciones que diversas instituciones internacionales han tenido frente a estas intervenciones, y la preocupación que existe en torno a la intervención del genoma del ser humano.

(iii) En el tercer capítulo se señala la existencia del riesgo que implica la intervención del genoma humano heredable, puesto que no se sabrá el impacto que tendrán las consecuencias sino hasta que nazca una persona con dicha intervención y las consecuencias sean evidentes, ya sea en este primer individuo o en sus descendientes.

Es importante señalar que antes de realizar cualquier intervención en seres humanos se debe llevar a cabo en animales para, en la medida de lo posible, conocer estos riesgos. Sin embargo, también se reconoce que existen consecuencias sobre las que no se podrá saber sino hasta que sean evidentes en seres humanos, ya que los animales de investigación se encuentran en ambientes controlados, y en la vida real los seres humanos interactúan con otros y en condiciones ambientales diversas, que también influyen en la expresión de diferentes genes, como se estudia en la epigenética.

(iv) El cuarto capítulo aborda el principio precautorio, concepto que respalda la adopción de medidas protectoras ante la sospecha de daños graves. Sin embargo, en el caso de la edición del genoma humano heredable, no es posible hacer estimaciones precisas de los riesgos ya que por el momento no se tienen valores que aporten información estadística para poder calcularlo, sólo se podría hacer estimaciones de efectos en experimentación animal, e información más precisa se podrá obtener cuando la intervención se realice en un ser humano y un individuo nazca con su genoma heredable modificado, a partir del cual se podrán ver las consecuencias y plantear valores de expectativa estadística.

Sin esta información se recurre al principio precautorio suficientista, el cual busca resolver situaciones en las que no se pueden asignar probabilidades a los posibles resultados, sino que se plantea elegir como opción aquella que tenga al mayor número de personas sobre el nivel de un umbral de suficiencia, y se deban tomar precauciones frente a condiciones que amenacen el alcance o mantenimiento de dicho umbral.

(v) El quinto capítulo se enfoca en el tema de responsabilidad y como es que se ha de entender cuando se habla de la edición del genoma humano heredable. Tradicionalmente la responsabilidad se plantea desde un punto de vista individual en el que cada persona ha de responder por sus acciones, sin embargo, en la edición genética humana no se puede señalar a una única persona como la responsable, sino que se ha de hablar de una responsabilidad colectiva dado que se trata de una actividad cooperativa compartida.

En este caso los futuros padres juegan un papel importante, ya que usualmente se reconoce que, al no tener una formación médica, en biología, o áreas afines, no compartirían de la responsabilidad. Sin embargo, partiendo del concepto de *ignorancia culpable* presentado por Holly Smith, su ignorancia en la materia o falta de formación no los exime de culpa, sino que es su responsabilidad informarse sobre los aspectos relevantes en torno al proceso que buscan para tener un hijo sano genéticamente relacionado con ellos.

(vi) En el sexto capítulo se presentan las propuestas que buscan mejorar las condiciones en torno a la edición del genoma humano heredable, desde su desarrollo hasta el cuidado que se debe tener para con las personas que nazcan como resultado de la intervención genética, esto desde un punto de vista bioético.

(vii) En el séptimo y último capítulo se presentan las conclusiones de este trabajo.

Capítulo 2. Desarrollo histórico de la terapia génica

Antecedentes

El trabajo de Renato Dulbecco y Joseph Sambrook se puede considerar el primer paso que impulsó la investigación en torno a la edición genética. En 1968 demostraron que el ADN viral podía integrarse en un ADN celular e hipotetizaron que el virus agregaba genes a las células (Baltimore, 2012, p.1587; The Nobel Foudation, 2020). Si bien su trabajo no se enfocó en edición genética, sí señaló la posibilidad de incorporar material genético de un virus a un organismo huésped, el cual fue el primer acercamiento a la edición genética.

Ahora bien, a pesar de no haber ningún tipo de intervención genética en organismos hasta ese momento, el biólogo molecular Salvador E. Luria empezó a vislumbrar lo que llamó *cirugía genética* —la alteración específica y dirigida de genes, posiblemente mediante virus u otros agentes subcelulares de transferencia genética— y los problemas que se podrían desprender de ella. Cuestionó la responsabilidad que deberían tener los microbiólogos en relación con las consecuencias intelectuales y sociales de su trabajo (1968), ya que a partir de este es que eventualmente se podría llegar a la modificación del genoma humano.

En su artículo, *The microbiologist and his times*, expone su preocupación frente a esta posibilidad:

Por ejemplo, los avances actuales en genética molecular sugieren que quizás sea posible, en un futuro no muy lejano, realizar lo que ha sido llamado *cirugía genética*. En última instancia, desde luego, tales técnicas podrían tener usos benéficos en la crianza de animales, en medicina o incluso en eugenesia humana; sin embargo, desafortunadamente puede resultar más fácil encaminar la cirugía genética al desarrollo de armas o incluso a la degradación de la calidad genética de poblaciones enteras. Es posible que pronto tengamos que enfrentar el peligro potencial de *Un mundo feliz* basado en cirugía genética en vez de condicionamiento hormonal o pavloviano como el que imaginó Aldous Huxley. Es importante que los biólogos estén conscientes de estas posibilidades, para que puedan llamar la atención del público y ayuden a la sociedad a alcanzar

decisiones sensatas en relación a las prioridades en el uso de la ciencia y sus productos (Luria, 1968, p.403).

Dos años más tarde, en 1970, Terheggen y Stanfield Rogers iniciaron un tratamiento genético que tenía el objetivo de influir en una enfermedad metabólica mediante el reemplazo de genes. Se basaron en los resultados obtenidos de inyectar conejos con el virus *Shope papilloma* y la evidencia de personas que trabajaban con el mismo virus, quienes, en su mayoría, tenían una menor concentración de arginasa en sangre, en comparación con personas que no estaban en contacto con el virus.

El tratamiento se llevó a cabo en hermanas alemanas que padecían hiperargininemia, un defecto bioquímico hereditario que les impedía producir la enzima arginasa (enzima encargada de sintetizar la arginina). Al carecer de dicha enzima, la arginina se acumula en sangre, provocando retraso mental, el cual era evidente en la mayor de las hermanas —siete años aproximadamente— y empezaba a manifestarse en la segunda.

Los investigadores propusieron como tratamiento la inyección sistemática del virus *Shope papilloma*, buscando así disminuir sus niveles de arginina en sangre. La inyección se llevó a cabo, pero tres meses después de la intervención, no se registraron cambios en los niveles de arginina ni efectos adversos en ninguna de las hermanas.

Cinco años después, Terheggen y Rogers publicaron un artículo en el que reportaron el procedimiento empleado, sus resultados y concluyeron que el tratamiento no había tenido éxito, ya que no hubo cambio alguno en los niveles de arginina en ninguna de las tres hermanas tratadas (Terheggen et al., 1975).

Ahora bien, a pesar de no haber obtenido resultado alguno, el tratamiento de Terheggen y Rogers fue la primera aplicación de terapia génica, ya que fue la primera vez que se realizó una intervención médica enfocada en resolver una alteración genética a partir del reemplazo de genes.

Poco después de la primera aplicación de terapia génica en las hermanas alemanas, en 1972, Theodore Friedmann y Richard Roblin publicaron en la revista *Science* “*Gene therapy for human genetic disease?*” En el artículo expresaron la idea de reemplazar ADN defectuoso con alguna enfermedad genética, por un ‘buen ADN’. Sin embargo, señalaron que en el futuro inmediato, se oponen a cualquier otro intento de

tratamiento, ya que el entendimiento que en ese momento se tenía sobre el proceso y las enfermedades genéticas era inadecuado y no se conocían los efectos secundarios a corto y largo plazo propios de la terapia génica (Friedman y Roblin, 1972).

Es por ello que propusieron formular un criterio ético y científico que guiara el desarrollo y las aplicaciones clínicas de las técnicas de terapia génica, con el fin de asegurar que se utilice en personas hasta que sea seguro y beneficioso hacerlo, previniendo así que se le dé un mal uso, como resultado de una aplicación prematura (Friedman y Roblin, 1972).

Por otro lado, en 1975, Terheggen y Rogers publicaron un artículo describiendo el tratamiento que emplearon en 1970. Dicha publicación aumentó la preocupación de la comunidad científica en torno a la terapia génica y sus consecuencias, razón por la cual Paul Berg, David Baltimore, Sydney Brenner, Richard Roblin y Maxine Singer organizaron una cumbre internacional en Asilomar, California, para discutir los múltiples beneficios que este tipo de tecnología puede tener, así como el posible uso de combinar información genética originaria de diferentes organismos.

En la cumbre también se señaló la gran incertidumbre biológica que existía en torno al procedimiento, dado que no había información sobre las consecuencias que se pudieran llegar a presentar y, a pesar de ello, ya se había realizado un primer intento de influir en una enfermedad metabólica mediante el reemplazo de genes en las hermanas alemanas (Berg et al., 1975).

Durante la cumbre, se reconoció el campo de aplicación que la terapia génica podría llegar a tener, sin embargo, como consecuencia de la incertidumbre biológica en torno al tema, se alentó a continuar la investigación bajo mecanismos de contención que correspondieran a los riesgos que podría conllevar. Aún más, se solicitó que los experimentos que presentaran un daño serio no se realizaran, sino hasta que se tuvieran los mecanismos de contención adecuados (Berg et al., 1975, p.1983).

En 1982, el Consejo de Europa emitió la recomendación núm. 934 de la asamblea parlamentaria del consejo de Europa, el primer pronunciamiento oficial en relación con la ingeniería genética. En este documento se señaló que se tiene derecho a heredar características genéticas que no hayan sido manipuladas. Sin embargo, esto no deberá oponerse al desarrollo de aplicaciones terapéuticas que puedan llegar a erradicar

enfermedades genéticas. Así mismo, se planteó la conveniencia de una normativa que proteja a las personas frente a manipulaciones no terapéuticas (Brena Sesma y Romeo Casabona, 2006a, p.342; Candotti, 2019).

Posteriormente, el 16 de marzo de 1989, el Parlamento Europeo emitió una resolución sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética, en la que insistió en la prohibición de recomponer de manera arbitraria el genoma humano y la penalización en el caso de transferencia genética en células germinales humanas¹. También se planteó la necesidad de definir el estatus jurídico del embrión para así garantizar la protección de su identidad genética. Por último, juzga que incluso una modificación parcial de la información hereditaria implica una falsificación de la identidad de la persona (Brena Sesma y Romeo Casabona, 2006a, p.342; Candotti, 2019).

Usos de la terapia génica en seres humanos

La primera vez que se reconoce el uso de la terapia génica para tratar enfermedades genéticas fue en 1990. El tratamiento se llevó a cabo en células del cuerpo que no intervienen en la reproducción sexual y, por lo tanto, las modificaciones genéticas que se pudieran presentar no eran heredables.

El objetivo general del estudio era tratar a dos niñas que padecían inmunodeficiencia combinada grave² (SCID) debido a la deficiencia de la enzima adenosina desaminasa con linfocitos autólogos transducidos con un gen humano de la adenosina desaminasa. Se propuso eliminar los linfocitos T de la sangre periférica de las pacientes, hacer crecer estas células T en cultivo, insertar un gen normal en ellas y devolver las células T con corrección genética al paciente. Se buscaba proveerles de una reconstitución inmune, lo que a su vez podría prevenir la enfermedad o detener su progresión. Se consideraba que era un tratamiento más seguro y efectivo en comparación con los ya disponibles (Anderson et al., 1990, p.332).

¹ Las células germinales en organismos que se reproducen sexualmente son óvulos y espermatozoides. Contienen el material genético que será transmitido a los descendientes a momento de la reproducción.

² Trastornos congénitos caracterizados por poca o ninguna respuesta inmune, también conocido como el 'niño burbuja' (NCBI, 1998).

Una de las dos niñas tratadas, Ashanti DeSilva, presentó una respuesta temporal, mientras que la segunda tuvo un resultado menor. Lo anterior fue cuestionado, ya que durante el ensayo clínico, Ashanti DeSilva también recibió terapia de reemplazo de enzimas con polietilenglicol adenina desaminasa (Wirth et al., 2013).

El resultado del ensayo clínico fue considerado negativo, ya que no hubo cambio alguno en los niveles de adenosina desaminasa de las pacientes ni en el curso clínico de la enfermedad como resultado de la terapia génica. Sin embargo, se concluyó que, a pesar de que hay elementos del tratamiento que necesitaban ser perfeccionados, la terapia génica podría ser un tratamiento seguro y efectivo para algunos pacientes con SCID (Blaese et al., 1995).

Posteriormente, en 1993, en el Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, Maryland, nuevamente se buscó tratar SCID con terapia génica, esta vez en tres niños.

Se identificó a tres mujeres embarazadas con fetos afectados con la enfermedad, se les realizó de forma independiente un diagnóstico y un consejo genético y decidieron llevar su respectivo embarazo a término (Kohn et al., 1995). Dadas las características de la enfermedad y el diagnóstico durante el embarazo, se tenía la oportunidad de obtener células hematopoyéticas del cordón umbilical de cada recién nacido.

Al finalizar el nacimiento se diagnosticó nuevamente a los recién nacidos, se recolectó sangre del cordón umbilical, se modificó genéticamente con vectores retrovirales y, en el cuarto día de vida, se realizó la primera transfusión intravenosa a cada neonato. Durante el periodo en el que recibieron el tratamiento, los tres tuvieron buena salud, su crecimiento y desarrollo fue normal, su sistema inmunológico también se desarrolló de forma habitual y no presentaron infecciones (Kohn et al., 1995).

El éxito del tratamiento encerraba la esperanza de poder tratar enfermedades como hemofilia o anemia de células falciformes en recién nacidos, y enfermedades como cáncer y VIH en adultos (Blakeslee, 1993).

Después de los dos usos de terapia génica, el panorama era prometedor. A pesar de que los resultados obtenidos no eran permanentes, tampoco había consecuencias negativas que señalaran algún peligro que pudieran correr quienes la recibían, así que parecía seguro continuar con su investigación para usos terapéuticos.

Sin embargo, la preocupación iba en aumento y al ver el entusiasmo con el que se desarrollaba este tipo de terapia, era cada vez más apremiante proteger al ser humano y su genoma. Es por ello que el Consejo de Europa emitió el 13 de diciembre de 1994 un Dictamen sobre las Implicaciones Éticas de la Terapia Génica. En él señala que la base científica y la viabilidad técnica no se encontraban establecidas, y la posible transmisión de modificaciones genéticas realizadas en la línea germinal humana presenta cuestiones filosóficas concretas, motivo por el cual en ese momento no se contemplaba la aplicación experimental de la terapia génica en la línea germinal humana (Brena Sesma y Romeo Casabona, 2006b, p.158).

Posteriormente, en 1997, el mismo Consejo emitió otro documento –Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con Respecto a las Implicaciones de la Biología y la Medicina— donde se aclara que solamente se podrán realizar intervenciones que busquen modificar el genoma humano, por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas, mientras no se pretenda introducir una modificación en el genoma de la descendencia (Consejo de Europa, 1996).

Ese mismo año, la UNESCO también se pronunció en torno a estos temas en la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos*, donde señaló que en caso de ser víctima de forma directa de algún daño por intervención al genoma, se tiene derecho a una reparación equitativa al daño, la libertad en torno a la investigación y la participación en estas, y la solidaridad promovida por los estados para con quienes padezcan enfermedades genéticas (UNESCO, 1997a).

Aún más, la UNESCO publicó un segundo documento, *Proyecto de Declaración sobre la Protección de las Generaciones Futuras*, donde señala que el genoma humano debe ser preservado y que no se deben introducir modificaciones desfavorables, así como velar que el progreso científico y técnico no comprometa de manera irreversible la preservación de la especie humana, ni tampoco el patrimonio genético de la humanidad y la diversidad biológica. Así mismo, se resalta el derecho de cada generación a heredar condiciones propicias para un desarrollo socioeconómico equitativo, teniendo en cuenta sus necesidades e intereses futuras (Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura [UNESCO], 1997b).

Lo anterior pone en evidencia la preocupación por las implicaciones que la tecnología tendrá en las generaciones futuras y el consecuente aumento en el interés por la integridad del genoma humano y protección de las generaciones futuras, incluso antes de que la tecnología permitiera la intervención en el genoma humano heredable.

Como resultado de los primeros ensayos clínicos, la investigación en torno a la terapia génica continuó y en 1999 se presentó la primera muerte directamente atribuida a la terapia génica en un ensayo clínico.

En 1999, investigadores de la Universidad de Pensilvania llevaron a cabo un protocolo cuyo propósito era probar la seguridad de un tratamiento para bebés que padecieran una variante mortal de la deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa³.

Consideraban que, al estar la deficiencia enzimática localizada en el hígado, era accesible a la transferencia dirigida de gen. De igual manera, como el gen responsable del padecimiento había sido secuenciado, se pensaba que una actividad excesiva no debería tener consecuencias adversas y, basándose en el éxito que se tenía en trasplantes de hígado como tratamiento, se pensaba que la terapia génica dirigida al hígado podía ser efectiva (Batshaw et al., 1999).

Ahora bien, en el protocolo clínico que se presentó se explicaron los riesgos a los que se podrían enfrentar los participantes. El primero se refería a la administración del adenovirus, ya que, al ser un procedimiento nuevo, se desconocía la reacción de los sujetos de estudio. Sin embargo, se basaron en la evidencia obtenida de animales, la cual mostraba que con la dosis seleccionada no había riesgo para el hígado. A pesar de ello se decidió introducir el vector en la mitad del hígado para minimizar el posible daño y se reconoció que una viremia podría provocar hepatitis, para lo cual tomaron las medidas necesarias para tratarlo, de presentarse el caso (Batshaw et al., 1999, p.2430).

³ Condición en la que el cuerpo es incapaz de procesar y desechar el amoníaco. Se considera una condición de aminoácidos por lo que se produce el amoníaco cuando el cuerpo degrada las proteínas de los alimentos para convertirlas en sus componentes básicos (aminoácidos). Cuando se interrumpe el proceso para eliminar los desechos del cuerpo, comienzan a acumularse niveles dañinos de amoníaco en la sangre. Esto puede resultar en discapacidades severas mentales, convulsiones y una variedad de otros problemas médicos potencialmente mortales. (MedlinePlus Genetics, 2020c). En su forma más común causa la muerte en los varones recién nacidos afectados, ya que se trata de un defecto genético en el hígado.

Otros riesgos relacionados eran el no-acceso al adenovirus una vez terminado el estudio, los derivados del cateterismo de la vena hepática, los relacionados con biopsia de hígado, con la recolección de muestras y la punción venosa, y los riesgos que puede conllevar la extracción repetida de sangre (Batshaw et al., 1999).

Cabe señalar que los investigadores de la Universidad de Pensilvania habían realizado pruebas con la dosis que iban a usar en el ensayo clínico en ratones, monos – simios—, babuinos y un paciente humano, y habían presentado efecto secundario de gripe, por lo cual estaba previsto, y una leve inflamación del hígado, pero ambos efectos desaparecieron espontáneamente (Batshaw et al., 1999).

Cuando se convocaron voluntarios para participar en este protocolo, Jesse Gelsinger de 18 años se inscribió. Padecía deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa, enfermedad para la que no había cura definitiva, sino que la mantenía controlada con una dieta baja en proteína y medicamentos –32 pastillas al día—.

Durante el ensayo clínico recibió la dosis más alta, lo que provocó una reacción en cadena. Presentó ictericia⁴, insuficiencia renal y pulmonar, y muerte cerebral, lo cual no pudieron explicar los médicos encargados.

Cuatro días después, Jesse Gelsinger murió, probablemente por una reacción inmune al virus vector. Fue la primera muerte directamente atribuida a la terapia génica y la noticia fue publicada a nivel mundial. El caso se investigó de forma independiente, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) suspendió todos los ensayos en el Instituto de Terapia Genética Humana de la Universidad de Pensilvania y se llevó a cabo una investigación del subcomité del senado (Savulescu, 2001, p.148).

Es importante señalar que a uno de los dos científicos encargados de revisar el protocolo, Erickson, le resultaban inquietantes los datos que mostraban que tres monos –micos— habían muerto por un trastorno de coagulación sanguínea –*blood clotting disorder*— e inflamación severa del hígado al recibir una dosis veinte veces mayor que la dosis más grande propuesta para el estudio con personas (Gay Stolberg, 1999).

⁴ Ictericia: es causada por el exceso de bilirrubina en el cuerpo. La bilirrubina transforma el oxígeno en los glóbulos rojos y a medida que se degradan, el cuerpo desarrolla nuevas células para sustituirlos. Las células degradadas son procesadas en el hígado, pero si el hígado no puede llevar a cabo este proceso, se acumula la bilirrubina (Medline Plus, 2020b).

Quienes propusieron el protocolo reconocieron que desconocían la reacción en seres humanos, ya que no se había inyectado antes adenovirus directamente en el torrente sanguíneo, por lo que decidieron inyectarlo en el lóbulo derecho del hígado, para que, en caso de presentarse un daño, pudiera ser contenido y evitar afectar el lóbulo izquierdo. De igual manera, señalaron que los mayores riesgos podrían ser sangrado, ya sea del sitio donde se aplicara la terapia génica o de una biopsia hepática posterior realizada quirúrgicamente, o inflamación hepática grave, que podría requerir un trasplante y que podría provocar la muerte (Gay Stolberg, 1999, p.7).

Las esperanzas que se habían puesto en la terapia génica como respuesta para curar enfermedades que hasta ese momento eran abordadas de manera paliativa, se tuvieron que poner en tela de juicio. La evidencia mostraba que faltaba conocimiento y que no era tan seguro como los primeros dos casos reportados con personas habían hecho parecer.

Aproximadamente un año después de la muerte de Jesse Gelsinger, la Unión Europea publicó un documento, *Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea*, en la que se aborda el derecho a la integridad de la persona, en donde se señala lo siguiente:

Artículo 3

Derecho a la integridad de la persona

1. Toda persona tiene derecho a su integridad física y psíquica.

2. En el marco de la medicina y la biología se respetarán en particular:

— el consentimiento libre e informado de la persona de que se trate, de acuerdo con las modalidades establecidas en la ley,

— la prohibición de las prácticas eugenésicas, y en particular las que tienen por finalidad la selección de las personas,

— la prohibición de que el cuerpo humano o partes del mismo en cuanto tales se conviertan en objeto de lucro,

— la prohibición de la clonación reproductora de seres humanos. (Diario Oficial de las Comunidades Europeas, 2000)

El mismo año, en México se presentó la *Ley de los Institutos Nacionales de Salud*, en la que por primera vez se hizo un pronunciamiento en torno a temas de genética. En él se señala que se deberá “Fomentar la realización de proyectos de desarrollo de tecnología especializada, obteniendo con ello protocolos de innovación tecnológica en

cuanto a la elaboración de medios de diagnóstico, fármaco-genómica y terapia génica” (Ley de los Institutos Nacionales de Salud, 2000).

Un año más tarde, se revisó la *Declaración Ibero-Latinoamericana sobre Derecho, Bioética y Genoma Humano* en Santiago de Chile y se señalaron los principios éticos que deben guiar las acciones de la genética médica: prevención, tratamiento y rehabilitación de personas con enfermedades genéticas, equidad y voluntariedad en el acceso a servicios de acuerdo a las necesidades, las pruebas genéticas y las acciones derivadas de ellas deben tener como objetivo el bienestar y la salud del individuo y no deben ser utilizadas para imposición de políticas poblacionales, demográficas o sanitarias, ni para la satisfacción de requerimientos de terceros, el respeto a la autonomía, y la confidencialidad de la información propia de un individuo sin que pueda ser revelada a terceros sin expreso consentimiento (2001).

Todos los documentos creados en torno a la terapia génica no obligan a los científicos y médicos a limitar su investigación ni la dirigen, sin embargo, señalan los intereses y preocupaciones de instituciones internacionales.

A pesar de las consecuencias presentadas y la momentánea suspensión de ensayos clínicos por parte de la FDA después de la muerte de Gelsinger, se continuó la investigación en torno a las enfermedades genéticas y posibles tratamientos con terapia génica.

En el 2002, el investigador Alain Fischer y la doctora Marina Cavazzana-Calvo desarrollaron en París un ensayo clínico para tratar SCID en el cual participaron once niños, de los cuales se reportaron casos en los que los pacientes desarrollaron una condición similar a la leucemia. La mayoría de los expertos creen que fue causada por el mismo tratamiento que curó su SCID (Check, 2002, p.116).

Al mismo tiempo que el Fischer llevaba a cabo su estudio, en el Reino Unido, Estados Unidos e Italia se estaban tratando otras formas de SCID con terapia génica, y también se reportaron casos donde los pacientes desarrollaron una enfermedad similar a la leucemia, la cual se trataba con quimioterapia (Board of the European Society of Gene and Cell Therapy et al., 2008, p.3).

Como resultado de lo anterior, los ensayos clínicos en Estados Unidos y Francia fueron suspendidos, en Italia se frenó la inscripción de nuevos pacientes en el estudio y otro ensayo que se planeaba llevar a cabo en Japón se suspendió.

Alemania fue el único país que no inició la investigación con personas, decisión que tomó a partir de resultados obtenidos de estudios en ratones. Optó por no probar en humanos el tratamiento que utilizaba vectores retrovirales, ya que la evidencia obtenida de animales señalaba que el vector había causado leucemia en ellos (Check, 2002, p.117).

A pesar de todo, se podían ver reacciones contrapuestas frente a la terapia génica. Por un lado, se creía que los potenciales beneficios eran mayores que los riesgos que implicaba este tipo de terapia, mientras que, por otro lado, los expertos opinaban que no se podía saber qué tan grandes eran los riesgos con los que se podían encontrar. Se dudaba de los datos anteriores para desarrollar estimaciones de riesgo, porque puede ser que los médicos no se centraran en los parámetros relevantes para determinar riesgo. Gracias a la nueva evidencia en ese momento y los recientes resultados, Joseph Glorioso, presidente de la Sociedad Americana de Terapia Genética y biólogo molecular de la Universidad de Pittsburgh, declaró que las nuevas probabilidades 'levantan una verdadera bandera roja' (Marshall, 2003).

Después de que se reportaron estos casos, se tratara a los niños con quimioterapia y se detuvieran los ensayos clínicos, la comunidad internacional continuó preocupada sobre las cuestiones éticas, sociales y científicas alrededor de la edición del genoma humano.

La preocupación por la repercusión que podría llegar a tener el intervenir el genoma humano, continuaba estando presente, ya fuera en el individuo en quien se realizara la intervención o en los descendientes. El 19 de octubre de 2005, la UNESCO presentó la *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*, en la que, entre otros puntos, señaló que "Se deberían tener debidamente en cuenta las repercusiones de las ciencias de la vida en las generaciones futuras, en particular en su constitución genética" (UNESCO, 2005).

Ahora bien, por segunda vez en México, en la Ley General de Salud se señala que, en caso de realizarse investigación en seres humanos, es necesario que se forme

una comisión ética y, al tratarse de ingeniería genética, es necesaria una comisión de bioseguridad:

ARTÍCULO 98. En las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán: una comisión de investigación; una comisión de ética, en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, y una comisión de bioseguridad, encargada de regular el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética. El Consejo de Salubridad General emitirá las disposiciones complementarias sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario (Ley General de Salud, 2018).

Sin embargo, no se menciona la distinción entre realizar intervenciones heredables o no heredables, ni las consecuencias individuales o intergeneracionales que se desprenden de cada una de ellas, como en la declaración de la UNESCO. En realidad, no se limita la investigación genética, sino que se señala la necesidad de contar con una comisión de bioseguridad, lo cual puede tener consecuencias que deberían ser consideradas, como el turismo médico, realizado gracias a la falta de regulaciones.

La primera vez que se intentó modificar el genoma humano heredable —en ese momento señalado como línea germinal— fue en el 2015. Junjiu Huang y su equipo de trabajo buscaron modificar el gen responsable de la β -talasemia⁵ en embriones no viables. El producto obtenido no fue el esperado, ya que los embriones modificados presentaron mosaicismo genético y escisiones fuera de destino, y fueron destruidos dentro de los primeros 14 días (Cyranoski y Reardon, 2015; Liang et al., 2015).

A pesar de que ningún embrión se llevó a término, la preocupación de la comunidad científica encontró una misma voz, por lo que se convocó a un retiro en Napa, California, ya que en esta ocasión se buscaba no solo curar enfermedades presentes en las personas con terapia génica, sino erradicarlas del genoma humano, lo que implica intervenir y modificar el genoma humano heredable (Hurlbut, 2015, p.11).

⁵ Talasemia: trastorno hereditario en el cual el cuerpo produce una forma anormal o una cantidad inadecuada de hemoglobina, la proteína en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno. Este trastorno ocasiona la destrucción de grandes cantidades de los glóbulos rojos, lo cual lleva a que se presente anemia (MedlinePlus Genetics, 2021).

Durante este evento se abordaron las implicaciones científicas, médicas, legales y éticas que se pueden desprender de utilizar tecnología que permita editar el genoma humano y si es que se debe aplicar en gametos humanos, específicamente las consecuencias para las futuras generaciones, a quienes llamaron 'depositarios interesados' –*interested stakeholders*–. Así mismo, se realizó una evaluación por parte de expertos sobre los beneficios que se podrían desprender de continuar con la investigación en esta área (Hurlbut, 2015, p.11).

Posterior a la reunión, un grupo de científicos e investigadores, entre los que se encontraba Jennifer A. Doudna –quien desarrolló CRISPR-Cas9 junto con Emmanuelle Charpentier— señaló la urgente necesidad de abrir un diálogo en torno al uso de CRISPR en seres humanos, dados los riesgos a la salud y al bienestar que puede conllevar. Apuntaron la inminente necesidad de comprender y administrar los riesgos que surgen del uso de CRISPR para modificaciones genéticas, entre los que se encuentran alteraciones fuera del objetivo y/o consecuencias no deseadas. Consideran que es fundamental implementar métodos de evaluación comparativa apropiados y estandarizados para determinar la frecuencia de los efectos fuera del objetivo y evaluar la fisiología de las células y tejidos que se han sometido a la edición del genoma. Así mismo, se indicó que se pueden tolerar mayores riesgos si la recompensa es alta, pero a su vez exigen una mayor confianza en su eficacia probable (Baltimore et al., 2015, p.37).

Se propusieron cuatro recomendaciones:

1. Desalentar cualquier intento de modificar la línea germinal humana para aplicaciones clínicas, en tanto las organizaciones científicas y gubernamentales discuten las implicaciones sociales, ambientales y éticas. Esto con miras a identificar caminos responsables del uso de esta tecnología, si es que los hay.
2. Crear foros en los que se brinde información y educación sobre esta tecnología, los problemas que acompañan los riesgos y los beneficios de usarla, incluido el potencial para tratar o curar enfermedades genéticas, así como las implicaciones éticas, sociales y legales de la modificación del genoma.
3. Promover y apoyar la investigación que se realice de forma clara, eficiente y específicamente con CRISPR/Cas9 para ediciones de la línea germinal en

modelos humanos y no humanos, ya que este tipo de investigación es esencial para informar sobre las posibles aplicaciones clínicas que pueda haber en el futuro.

4. Convocar a un grupo representativo a nivel mundial de desarrolladores y usuarios y expertos en genética, derecho y bioética, así como a miembros de la comunidad científica, el público, agencias gubernamentales relevantes y grupos de interés, para seguir considerando estos temas y, en su caso, recomendar políticas (Baltimore et al., 2015, pp.37–38).

Ese mismo año se convocó a la primera *Cumbre Internacional sobre la Edición del Genoma Humano* en Washington, D.C., del 1 al 3 de diciembre, durante la cual se reconoció el uso de la tecnología CRISPR en edición genética. Sin embargo, también se señalaron las interrogantes científicas, éticas y sociales que la posibilidad de modificar el genoma humano conlleva (The National Academy of Sciences Engineering, and Medicine, 2015, p.1).

Aún más, se abordó la posibilidad de la edición de la línea germinal humana y se presentaron seis temas importantes en relación con ella:

- 1.- El riesgo de edición inexacta, por ejemplo, mutaciones fuera de destino o mosaicismo genético, problemas con los que se encontraron Liang et al (2015).
- 2.- La dificultad de predecir efectos dañinos que los cambios genéticos podrían tener bajo la amplia gama de circunstancias que una persona puede llegar a experimentar, incluidas las interacciones con otras variantes genéticas y debidas a la respuesta de las interacciones con el medio ambiente.
- 3.- La obligación de considerar tanto al individuo, como a las futuras generaciones que tendrán las modificaciones genéticas en su genoma.
- 4.- El hecho de que, una vez introducida la alteración genética en la población humana, sería muy difícil eliminarla o contenerla dentro de una única comunidad o país.
- 5.- La posibilidad de que una mejora genética permanente, o en una parte específica de la población, puede exacerbar la desigualdad social o ser utilizada coercitivamente.
- 6.- Las consideraciones éticas y morales de alterar deliberadamente la evolución humana utilizando tecnología (The National Academy of Sciences Engineering, and Medicine, 2015, p.1).

En lo que se refiere de manera específica al uso de la terapia génica en la línea germinal humana, se planteó la irresponsabilidad de continuar con cualquier uso clínico hasta que se pueda garantizar la seguridad y eficiencia, basados en un adecuado entendimiento del balance de los riesgos, posibles beneficios y alternativas, así como un consenso social sobre la oportunidad que puede implicar este tipo de técnica. Así mismo, se reconoció la necesidad de que cualquier uso clínico proceda bajo las regulaciones ya establecidas.

Por último, se señaló que, dado el avance científico y la evolución de los puntos de vista por parte de la sociedad, el uso clínico de la terapia génica en el genoma humano heredable debe ser revisado de forma regular y por la comunidad internacional, independientemente de las regulaciones que cada país tenga vigentes (The National Academy of Sciences Engineering, and Medicine, 2015, p.1).

El último caso que se va a presentar es el de reemplazo mitocondrial, procedimiento que se llevó a cabo en el 2016 por el doctor John Zhang para evitar la transmisión del Síndrome de Leigh⁶, enfermedad que se encuentra en el ADN mitocondrial y que es heredado únicamente por vía materna.

Dentro de las enfermedades genéticas, existen unas que son mitocondriales, lo cual quiere decir que las heredamos de la mitocondria que recibimos de la madre –y no del padre. Ello quiere decir que siempre que la madre tenga una enfermedad mitocondrial, ésta la transmitirá a los descendientes independientemente del sexo que tengan. En el caso de que dicha enfermedad la herede un hijo, él no la transmitirá a sus descendientes, pero si la hereda una hija, sus descendientes también la heredarán.

Este tipo de enfermedades varían, en cómo se presentan y la gravedad de las mismas, pero entre los síntomas comunes se incluyen retraso en el desarrollo, convulsiones, debilidad y fatiga, debilidad muscular, pérdida de visión y problemas cardíacos, los cuales provocan morbilidad y en ocasiones muerte prematura. Esto se

⁶ Trastorno neurológico grave que generalmente se manifiesta en el primer año de vida. Se caracteriza por la pérdida progresiva de las capacidades mentales y de movimiento (regresión psicomotora) y generalmente produce la muerte en dos o tres años, usualmente por insuficiencia respiratoria. Un pequeño número de personas no desarrollan síntomas hasta la edad adulta o tienen síntomas que empeoran más lentamente. (Medline Plus, 2016).

debe a que las enfermedades mitocondriales tienden a manifestarse en órganos que demandan la mayor cantidad de energía como el cerebro, los músculos, el corazón, el tracto gastrointestinal y el hígado (Claiborne et al., 2016).

Para evitar este tipo enfermedades en descendientes de portadoras, existe el reemplazo mitocondrial, técnica que consiste en crear un embrión con ADN nuclear de la futura madre y que se sustituye en el óvulo de una donadora.

Para hacerlo existen dos técnicas: (1) transferencia pronuclear y (2) transferencia del huso materno (Taanman & Kroon, 2019, p.145). (1) En la transferencia pronuclear se realiza el trasplante del genoma nuclear después de la fertilización, es decir, se fertiliza un ovocito de la madre con ADN mitocondrial patogénico y un ovocito de la donadora con mitocondria no patogénica con el espermatozoide del futuro padre, se extrae el pronúcleo del cigoto de la futura madre y se le transfiere el pronúcleo del cigoto de la donadora, y se implanta el embrión resultante en la futura madre o en un vientre subrogado de ser necesario.

(2) En la transferencia del huso materno, el trasplante del genoma nucleado se realiza antes de la fertilización, es decir, se extrae del ovocito de la futura madre el huso nuclear, y se fusiona con el ovocito enucleado con ADN mitocondrial no patogénico de la donante. El ovocito reconstituido se fertiliza y se implanta el embrión en la futura madre o en un vientre subrogado.

Estos procedimientos permiten que una mujer portadora de enfermedades genéticas mitocondriales pueda tener descendencia genéticamente relacionada con ella sin los padecimientos genéticos. La única diferencia entre las técnicas es si se realiza en ovocitos fertilizados o no, pero en ambos casos se desecha el citoplasma patogénico y se sustituye con el de una donadora.

El procedimiento que se utilizó en el 2016 fue el de transferencia del huso materno, con el ovocito patogénico de una mujer de 36 años de edad, asintomática y que sufrió cuatro abortos —espontáneos entre 6-16 semanas de gestación y por razones desconocidas— y la muerte de dos hijos a los 8 meses y 6 años de edad respectivamente, causada por el Síndrome de Leigh, padecimiento del cual era portadora asintomática (J. Zhang et al., 2017, p.362).

El procedimiento lo inició John Zhang en una clínica privada en Nueva York, ciudad en la que la mujer buscó el reemplazo mitocondrial como alternativa, pero el reemplazo mitocondrial como tal se llevó a cabo en Guadalajara, México, ya que, por la falta de regulaciones en el país, no había restricción alguna para este tipo de intervención.⁷ Finalmente se implantó el cigoto creado, llegó a término y nació un bebé sano.

Si bien es cierto que los casos presentados no agotan los ejemplos en torno al uso de la terapia génica, buscan mostrar cómo es que se ha aplicado, algunos resultados obtenidos y las reacciones que han suscitado.

En primer lugar, el trabajo de Dulbecco y Sambrook presentó la posibilidad de incorporar material genético de un virus en un organismo, lo cual dio lugar a que se empezara a buscar el reemplazo de genes para tratar una enfermedad metabólica.

El primer intento lo realizaron Terheggen y Rogers, y no obtuvieron resultados, pero permitió que se considerara a la terapia génica como una posibilidad viable, lo cual a su vez generó preocupaciones, tanto por la intervención, la incertidumbre biológica en el área de la genética, los usos que se le pudieran dar y las consecuencias para los individuos tratados.

Sin embargo, las preocupaciones no detuvieron la investigación: se trató a dos niñas sin obtener, nuevamente, resultados ni positivos ni negativos; se curó a tres recién nacidos de SCID, y este caso el tratamiento se consideró exitoso; Jesse Gelsinger murió mientras participaba en un protocolo que buscaba probar la seguridad de un tratamiento para bebés que padecieran una variante de la deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa; durante un ensayo clínico para tratar SCID, algunos de los niños que participaban desarrollaron una enfermedad similar a la leucemia, la cual tuvo que ser tratada con quimioterapia; y se realizó un tratamiento de reemplazo mitocondrial.

Ahora bien, la investigación y las intervenciones que se han llevados a cabo –en genoma heredable y no heredable—, también han obligado a que se desarrollen

⁷ En el presente trabajo no se abordarán temas sobre turismo médico, pero es importante señalar que la falta de regulación actual en México abre la posibilidad para que se practique, lo que puede conllevar problemas que hasta el momento no han sido considerados dentro de las regulaciones vigentes.

lineamientos legales o recomendaciones por órganos internacionales como la UNESCO, que buscan proteger a los usuarios de la terapia génica y limitar su desarrollo, en tanto no se tiene la información suficiente para considerarlo un procedimiento seguro.

Esta falta de información en torno a las consecuencias de intervenir el genoma humano, y en el caso de este trabajo, del genoma humano heredable, hacen que sea de suma importancia considerar el riesgo como uno de los elementos importantes al momento de intervenir el genoma humano heredable, tema que se abordará a continuación.

Capítulo 3. Riesgo

Riesgo

Al hablar de riesgo, se hace referencia al valor de expectativa estadística de un evento no deseado, que se puede o no presentar. Se trata de eventos futuros que se pueden imaginar o construir, y se refiere a las probabilidades que tienen de ocurrir, y la calidad de las consecuencias perjudiciales, en caso de acontecer (Jasanoff, 2016, pp.33–34; Kermisch, 2012, p.93; Sjöberg, 2000, p.408).

En el año 2000, la Comisión Europea planteó el riesgo como una función de la probabilidad y gravedad de un efecto y/o evento adverso que le ocurre al ser humano o al medio ambiente después de la exposición, bajo condiciones definidas, a un peligro (2000, p.18). De igual manera, Jorge Linares, retomando a Ulrich Beck, explica que:

(...) no son daños ya producidos, sino la amenaza de destrucción. La percepción social de un riesgo comienza donde termina nuestra confianza en la seguridad tecnológico-industrial, y se exagera cuando irrumpe la catástrofe. El riesgo implica una cognición intermedia que abandona la seguridad y la confianza, pero no tiene certeza del daño porque la destrucción no se ha producido, ésta solo es potencial o inminente (2008, pp.424–425).

Por otro lado, La *Comisión Reguladora Nuclear de Estados Unidos* abordó el tema de riesgo a través de una serie de preguntas: ¿qué puede ir mal? ¿qué probabilidades hay de que ocurra? y ¿cuáles serían las consecuencias? Se combinan así que tan probable es que los riesgo se presenten con los resultados de un accidente; con la información obtenida de esa combinación se reduce la probabilidad de un accidente y se aminoran las consecuencias (United States Nuclear Regulatory Commission, 2018).

Ahora bien, es importante analizar los riesgos desde otro esquema, como el propuesto por Sheila Jasanoff (Jasanoff, 2016, p.43; United States Nuclear Regulatory Commission, 2018), planteando las preguntas ¿cómo de probable es que un suceso se presente? y, de hacerlo, ¿qué tan graves son las consecuencias de ese suceso?

Ambas preguntas dan lugar a dos categorías: probabilidad y consecuencia, y las dos pueden ser altas o bajas. Este esquema muestra de una tipología de riesgos.

Probabilidad	Bajo	Alto
Consecuencia [negativas]		
Bajo	Breves cortes de energía (en países desarrollados)	Olores nocivos Caída de una escalera
Alto	Efectos secundarios del uso de vacunas	Muerte por accidente de tránsito

Tabla 1. Tipología de riesgos

(Jasanoff, 2016, p.43)

Como se muestra en la tabla 1, existen cuatro posibilidades: 1.- *Riesgos con bajas probabilidades y bajas consecuencias*, por ejemplo, un breve corte de energía en países desarrollados. Se dice que la probabilidad es baja porque la infraestructura es la adecuada para cubrir la demanda de energía y tiene un adecuado mantenimiento, de igual manera, las consecuencias son bajas porque en países desarrollados, los establecimientos que requieren energía constante, como hospitales o supermercados, tienen plantas de luz de respaldo que proveen de energía eléctrica hasta que se soluciona el problema. 2.- *Riesgos con altas probabilidades y bajas consecuencias*, por ejemplo, es muy probable que una persona se caiga de una escalera, sin embargo, las consecuencias son bajas, o percibir olores nocivos que usualmente no tienen mayor repercusión en la salud de las personas. 3.- *Riesgos con bajas probabilidades y altas consecuencias*, por ejemplo, es poco probable que las vacunas tengan efectos secundarios, pero de tenerlos, se pueden presentar reacciones alérgicas severas. 4.- *Riesgos con altas probabilidades y altas consecuencias*, por ejemplo, gracias a las

múltiples distracciones al manejar, las probabilidades de morir como resultado de un accidente de tránsito son altas.

El riesgo de la tecnología

El avance tecnológico no está exento de riesgos, los hay de diversos grados de probabilidad y de tipo de consecuencias presentadas. Si bien es cierto que ha mejorado la calidad de vida de muchas personas, también se debe reconocer que las puede poner en peligro de formas que antes no eran posibles.

En 1986, Beck acuñó el término *sociedad del riesgo* para referirse a la combinación de amenaza, incertidumbre y ausencia de control que se presentaba cuando la tecnología fallaba (2002), elementos que continúan presentes con las nuevas tecnologías. A modo de ejemplos ilustrativos, a continuación se mencionan tres casos donde la tecnología ha fallado.

En el 2017, la compañía telefónica Samsung tuvo que retirar del mercado uno de sus modelos celulares –Samsung Note7— por un problema con el diseño y la batería, el cual provocaba sobrecalentamiento y explosión de baterías (BBC, 2017; Samsung, 2017). A pesar de que es una empresa enfocada en la tecnología y electrónica desde 1969 con más de 50 años de experiencia, no fueron capaces de evitar o prevenir la falla en el equipo que provocó varios accidentes, lo cual evidencia la falta de control e incertidumbre que el desarrollo tecnológico conlleva.

El segundo ejemplo es el Asistente de Google y el problema que tuvo con uno de sus dispositivos en el 2017. Se trata de un asistente virtual que ejecuta órdenes que requieran de una conexión a internet, puede participar en conversaciones bidireccionales, reproducir “(...) el último álbum de tu artista preferido en tu Google Home, utiliza la voz para enviar contenido de Netflix a tu Android TV, ajusta la temperatura del termostato con Nest o controla las luces Philips Hue con tu voz” (Google) entre otras funciones. Se puede usar en celulares, televisiones, relojes y altavoces que tengan la aplicación, solo hay que decir *ok Google* o *hey Google* y preguntar o dar la instrucción para que la aplicación responda o realice la tarea encomendada. El problema

que se presentó un año después de haber sido lanzado al mercado fue en los altavoces, a los que se les daba una instrucción y la respuesta era "Hmm, algo salió mal. Vuelve a intentarlo en unos segundos" o "Hubo un problema técnico. Vuelve a intentarlo en unos segundos" (Google, 2017; Whitwam, 2017), lo que no solucionaba el problema y se reportó una tasa de fracaso del 100 por ciento (Wehner, 2017). Se trata de una herramienta digital presente desde 1998, que tuvo problemas con un único dispositivo – altavoces— y que más de 15 años de experiencia no le ayudaron a solucionarlo a la velocidad necesaria para no importunar a sus usuarios.

El último ejemplo es el apagón del 9 de noviembre de 1965 que sucedió en partes de Ontario, Canadá, y en Connecticut, Massachusetts, Nuevo Hampshire, Nueva Jersey, Nueva York, Pensilvania, Rhode Island y Vermont en Estados Unidos. Lo que ocasionó la falla fue un relé de protección en una de las líneas de transmisión de la Central Hidroeléctrica Sir Adam Beck No. 2 en Queenston, Ontario. La función de un relé de seguridad es proteger el sistema de sobrecargas eléctricas débiles y prolongadas. Lo que sucedió fue que la demanda de energía eléctrica estaba llegando a su capacidad máxima, lo que provocó que el relé se desconectara bajo las cargas que percibía, función para la que estaba programado. Esto generó un efecto dominó, ya que la energía que fluía por la línea se transfirió a otras líneas sobrecargándolas, lo que a su vez ocasionó que sus relés de protección se dispararan y, finalmente, las estaciones a las que era redirigida la energía eléctrica experimentaron desequilibrios de carga y se apagaran automáticamente.

Después de 13 horas se restauró el servicio eléctrico en todas las zonas afectadas, sin embargo lo sucedido sirve para demostrar que un aparato programado para proteger de sobrecargas eléctricas, al cumplir su función, provocó una situación que afectó a 30 millones de personas (History.com Editors, 2020; New England History Society).

A pesar de las fallas e incertidumbre como las mencionadas, la dependencia de la tecnología va en aumento. En gran medida, la vida cotidiana como la conocemos no se podría desarrollar sin ella: es indispensable para la atención médica, un gran número de personas necesita equipos de cómputo para trabajar, automóviles para trasladarse, y

los calefactores son esenciales para regular la temperatura de ambientes cerrados en países sumamente fríos en invierno.

Esta dependencia e incorporación de la tecnología a nuestra vida cotidiana hace que la amenaza, incertidumbre y ausencia de control que implica, deje de ser evidente, “El punto principal es que precisamente las bendiciones de la técnica, tanto más dependemos de ellas, contienen la amenaza de transformarse en una maldición. Su innata tendencia a la desmesura hace aguda la amenaza” (Jonas, 1997, p.38). Por ejemplo, durante muchos años las personas se organizaban con una agenda, la cual ha sido sustituido por calendarios digitales ligadas a nuestro correo electrónico, lo cual hace que tengamos un menor control de lo que se incorpora a nuestro calendario, y los fallos que puede tener escapan a nuestra área de acción. Cada vez necesitamos más de la tecnología y propone soluciones sencilla y rápida, pero no tenemos control sobre ella, lo que hace que se pueda transformar en una maldición.

Además de los riesgos inherentes de la tecnología, los desarrollos tecnológicos amenazan con destruir los preciados paisajes, la diversidad biológica e incluso el concepto mismo de un estilo de vida natural. Las nuevas tecnologías como la modificación genética, la inteligencia artificial y la robótica tienen el potencial de infringir daños sobre la dignidad humana y comprometer los valores fundamentales del ser humano (Jasanoff, 2016, p.7). Cada vez podemos alterar más cosas, animales, el medio ambiente, nuestro entorno e incluso el genoma humano, lo que nos lleva a preguntarnos por la dignidad del ser humano, su autonomía, o si tenemos derecho a realizar alteraciones sin saber cuáles son las consecuencias, entre muchas otras preguntas.

Sin embargo, es importante señalar que no se pueden adjudicar los riesgos únicamente a la tecnología. Por un lado, los riesgos tecnológicos son el producto de humanos y no-humanos actuado de manera conjunta (Jasanoff, 2016, p.36). Así mismo, la tecnología tiene una gran capacidad de cambio. Jasanoff plantea que los inventos tecnológicos penetran nuestros cuerpos, mentes e interacción social, alterando la forma como nos relacionamos con los otros, tanto humanos como no-humanos (Jasanoff, 2016, p.13).

Tomemos como ejemplo el teléfono celular: actualmente una persona puede mantenerse en constante comunicación, independientemente del lugar donde se

encuentre gracias a él, lo cual genera una exigencia de pronta respuesta en los interlocutores, mientras que hace 15 años era aceptable que la comunicación tardara un par de horas. Así mismo, el modo de vibración de los teléfonos celulares ha dado lugar al síndrome de vibración fantasma, una alucinación sensorial que implica la experimentación de sensaciones similares a las que se perciben al llevar dicho dispositivo (Baillie, 2011) en ausencia del estímulo.

El riesgo de la terapia génica

En lo referente a la terapia génica, es posible afirmar que también implica riesgos. Hasta la fecha se ha empezado a utilizar para tratar enfermedades como el cáncer. Por ejemplo, *Gendicine* (S.-Y. Zhang et al., 2012) medicamento para tratar cáncer de cabeza y cuello, *Oncorine* para carcinoma nasofaríngeo en combinación con quimioterapia (M. Liang, 2018), Zolgensma para tratar atrofia muscular espinal en niños menores de 2 años, y Zynteglo que trata beta-talasemia (Fisher, 2020).⁸

Este tipo de terapia génica no conlleva una modificación genética que pueda ser heredada por los descendientes, por lo que las consideraciones éticas en torno a su aplicación son similares a las de cualquier otro medicamento que busque aliviar una enfermedad específica.

Ahora bien, a pesar de que la intervención del genoma humano heredable es cuestionable, su investigación continúa⁹. Las principales razones por las que se pone en

⁸ Cabe mencionar que estos medicamentos tienen precios exorbitantes, el de Zolgensma es de \$2.4 millones de dólares en promedio y el de Zynteglo es de \$1.8 millones de dólares, lo cual presenta problemas de acceso a ellos por parte de personas que podrían verse beneficiadas, pero que por motivos económicos no podrán considerarlo como tratamiento. Esto presenta problemas de justicia, ya que hasta ahora la compra de estos medicamentos obedece al libre mercado: quien tenga los medios económicos para pagarlos, lo hará en caso de necesitarlo, y quien no los tenga no podrá acceder a ellos. Ahora bien, si estos son los precios de la terapia génica, podemos suponer que el costo de la modificación del genoma humano heredable será, en el mejor de los casos, similar, aunque no resulta poco razonable suponer que será mayor, lo cual nuevamente nos enfrenta con problemas de injusticia y discriminación. Si bien el presente trabajo no busca abordar la justicia en relación con la terapia génica o la modificación del genoma humano heredable, es fundamental reconocer que es un tema importante que necesita ser discutido antes de que la modificación del genoma humano heredable esté disponible para la población en general.

⁹ En 2018, se publicó la noticia de la edición genética de dos embriones para hacerlos más resistentes al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los cuales llegaron a término y nacieron dos niñas conocidas como Lulu y Nana por motivos de confidencialidad. La noticia se dio a conocer a través del *MIT Technology Review* (Regalado (2018a)) y posteriormente, el científico encargado del ensayo clínico, He Jiankui, publicó en *Youtube* (The He Lab (2018)) un video dando a conocer el exitoso nacimiento de dos gemelas editadas genéticamente. El proyecto dentro del cual se llevó a cabo esta intervención no fue sometido a una revisión por pares, ni el procedimiento y resultados publicados en alguna revista científica. Se suscitó una gran conmoción y He presentó tres días después su investigación en la *Segunda cumbre internacional sobre edición genética humana* en la Universidad de Hong Kong (The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (2018)). Actualmente la información disponible sobre este

entredicho son, por un lado, porque se desconocen las consecuencias del procedimiento y, por otro lado, porque todavía no se tiene información sobre las consecuencias de heredar un genoma intervenido.

Los riesgos que conlleva la terapia génica disminuyeron en gran medida con la presentación de CRISPR-Cas9 ya que, como se mencionó, esta técnica implica un mayor grado de control, en comparación con las anteriores. Sin embargo, en agosto del 2018 se reportó que esta tecnología puede tener un mayor impacto en el genoma editado, del que hasta el momento se había encontrado (Kosicki *et al.*, 2018). Kosicki *et al.* señalaron que se trata de la eliminación y reordenamiento no deseados en el sitio del gen de interés de miles de bases de ADN, así como en lugares alejados de la edición. Algunas de las eliminaciones pueden silenciar genes que deberían estar activos y activar genes que deberían estar silenciados, incluidos los genes que causan cáncer (Begley, 2018; Cho *et al.*, 2014; Kosicki *et al.*, 2018; LeMieux, 2018; Regalado, 2018b).

A pesar de ello, la investigación en torno a las técnicas para editar el genoma humano no se ha detenido y en el 2019 David Liu (Anzalone *et al.*, 2019; Komor *et al.*, 2016) presentó la edición de base –CRISPR *prime editing*— técnica que permite cambiar una sola letra del ADN sin introducir una ruptura de la doble cadena del ADN en un locus objetivo como primer paso, ruptura que sí se generaba con la versión anterior de CRISPR.

En principio esta nueva técnica parecería ser una mejor alternativa frente a CRISPR-Cas9 dados los riesgos que esta conlleva. Sin embargo, cuando Sharon Begley de *Stat News* le preguntó a Liu por las ventajas y desventajas de CRISPR-Cas9 y la edición de base, Liu respondió que CRISPR-Cas9 ha sido utilizado durante los últimos tres años y medio en diversos organismos, desde bacterias hasta primates, a diferencia de CRISPR *prime editing* que ha tenido una aplicación limitada; así mismo, la primera puede ofrecer una mayor eficiencia de edición, y la segunda una mayor flexibilidad de orientación y precisión de edición (Begley, 2019).

experimento se encuentra en lo presentado en la conferencia, el video publicado en internet y fragmentos del protocolo de investigación publicado por el *MIT Technology Review* (Regalado (2019b)). Por último, es importante señalar que durante la conferencia en Hong Kong, He afirmó que una segunda mujer estaba embarazada de otro bebé CRISPR, lo cual se confirmó con una prueba de embarazo (Regalado (2019a)), sin embargo, tampoco existe algún reporte o evidencia sobre este segundo caso.

Como bien señala Liu, cada técnica tiene ventajas y desventajas y, hasta el momento, ninguna presenta una opción confiable para la edición del genoma humano heredable. Por un lado, se tiene más experiencia usando CRISPR-Cas9, pero como efecto secundario recientemente se ha encontrado el reordenamiento del genoma editado; por otro lado, CRISPR *prime editing* conlleva una mayor precisión, pero dado que se trata de una técnica reciente no se ha tenido el tiempo suficiente para probarla y saber si es que se presentan efectos adversos, cuáles son, si es que los hay, y sus consecuencias.

Si bien es cierto que no hay una técnica médica que sea completamente segura y confiable, sino que conforme se utiliza y se continúa investigando, se perfecciona, el grado de incertidumbre actual en torno CRISPR-Cas9 y CRISPR *prime editing* hace evidente la falta de seguridad mínima necesaria para poder aplicarla en seres humanos, así mismo, otro punto que debe ser considerado es si las variaciones se deben a las técnicas empleadas, o si responden a estímulos externos, es decir, el papel que la epigenética juega en la edición del genoma humano heredable.

Al buscar editar el genoma humano heredable, los riesgos a los que las personas editadas se podrían enfrentar deben ser claramente presentados y con base en ello tomar una decisión, ya que serán transmitidos a los descendientes y serán ellos quienes tengan que afrontarlos. Por el momento no es posible conocer todos los riesgos y consecuencias.

Una forma de analizar los riesgos que puede implicar realizar modificaciones genéticas heredables es partiendo de lo ya implementado para el uso de energía nuclear, dado que ambas tienen características que nos permiten establecer un paralelismo. A saber:

- 1.- Las dos tecnologías ponen en riesgo a las generaciones futuras, individuos que no participan en su implementación y no consienten a que su existencia inicie en una situación en la que se pueden ver gravemente afectados;
- 2.- Implican un alto grado de incertidumbre. Si bien es cierto que actualmente se tiene más información sobre las consecuencias del uso de la energía nuclear en comparación con la edición del genoma humano heredable, en ambos casos se parte de una implementación sin el conocimiento suficiente y necesario sobre sus consecuencias y,

en el caso de la energía nuclear, se fueron conociendo conforme las personas afectadas las presentaron;

3.- No es posible contener las consecuencias negativas. En el caso de la energía nuclear, solamente se puede prevenir a los posibles afectados –por ejemplo, a las personas que trabajan en plantas nucleares o que viven cerca de ellas— de los efectos que conlleva el contacto con la energía nuclear; en la edición del genoma humano heredable no se podrá –en principio— limitar la capacidad reproductiva de las personas que nazcan con un genoma heredable intervenido, por lo que si deciden tener descendencia, estos recibirán un genoma modificado, junto con las consecuencias positivas y negativas que ello implique.

4.- No es posible saber el riesgo en el que las personas se lleguen a encontrar. En ambos casos no se cuenta con la información necesaria para determinar el grado de riesgo al que las personas se enfrentarían, dado que no se sabe cuáles son los riesgos, quiénes pueden ser las personas afectadas, ni quién debe responder por el daño provocado.

5.- Irreversibilidad. Ambas son tecnologías que por sus características no pueden volver al estado previo a la intervención; en el caso de la edición del genoma humano heredable no existe un estado previo en los individuos, ya que ellos mismos son el resultado de la edición genética.

Dado el paralelismo entre la energía nuclear y la edición del genoma humano heredable, podemos retomar las preguntas formuladas por la *Comisión Reguladora Nuclear de Estados Unidos* sobre energía nuclear: ¿qué puede ir mal? ¿qué probabilidades hay de que ocurra? y ¿cuáles serían las consecuencias?, y plantearlas a la edición del genoma humano heredable.

A la pregunta ¿qué puede ir mal? se puede responder que hasta ahora se ha encontrado evidencia sobre el reordenamiento del genoma lejos del lugar de edición, lo cual a su vez implica que genes que deberían estar activos se inactiven o viceversa. La pregunta ¿qué probabilidades hay de que ocurra? hasta ahora no puede ser respondida, ya que no se ha aplicado lo suficiente como para tener una muestra significativa que proporcione la información. Por último, la pregunta ¿cuáles serían las consecuencias? se puede responder de forma limitada, se sabe que la inactivación de ciertos genes que deberían estar activos puede dar lugar a que se desarrolle algún tipo de cáncer, pero no

se sabe qué tan probable es que un genoma heredable editado se reordene, aproximadamente cuántos genes se pueden activar o desactivar, ni el resto de las consecuencias de que ocurra, tanto para el individuo genéticamente modificado, como para sus descendientes.

Sin embargo, las respuestas que por ahora se pueden dar hacen evidente la falta de información.

Es por esta falta de información que no podemos plantear una relación de probabilidades y consecuencias, sino que simplemente reconocemos que existe un riesgo frente a la edición del genoma humano heredable.

[Incógnitas conocidas e incógnitas desconocidas](#)

El reconocimiento de que existe un riesgo, aunque no se sabe en qué consiste, así como tampoco sus probabilidades y consecuencias, presenta una nueva problemática que Jasanoff (Jasanoff, 2016, p.96) analiza en términos de incógnitas conocidas e incógnitas desconocidas.

Las incógnitas conocidas se refieren a las probabilidades de resultados que ya están dentro de la imaginación humana y, por lo tanto, en el ámbito de lo conocable. Por ejemplo, se conocen los daños que una tormenta eléctrica puede ocasionar en una casa: incendio, daño a aparatos electrónicos y a la instalación eléctrica. Si bien es cierto que no se puede predecir cuándo un rayo caerá sobre una casa ni la magnitud del daño que puede provocar, existen en el imaginario las consecuencias de que ocurra, motivo por el cual en zonas propensas a tormentas eléctricas se ofrecen productos que ayudan a proteger de sus efectos, como los conductores de bajada que buscan conducir la corriente del rayo desde los dispositivos de captación hasta las tomas de tierra, o supresores de picos de voltaje que desvían la energía y mantienen la tensión a niveles.

En el caso de la edición del genoma humano heredable utilizando CRISPR-Cas9, la activación de genes que pueden provocar cáncer señala la existencia de incógnitas conocidas, no se sabe si se presentará en todos los casos, qué tipo de cáncer será, ni el momento en el que se desarrollará la enfermedad, pero se encuentra dentro del imaginario. Es decir, la activación de genes como resultado de la aplicación de CRISPR-Cas9 señala incógnitas conocidas.

Ahora bien, las incógnitas desconocidas fueron presentadas en un principio por Donald Rumsfeld en 2002, en una declaración de simplicidad estilo haiku:

Hay conocimientos conocidos.

Hay cosas que sabemos que sabemos.

También sabemos que hay incógnitas conocidas.

Es decir, sabemos que hay algunas cosas que no sabemos.

Pero también hay incógnitas desconocidas-

Las que no sabemos que no sabemos¹⁰ (Jasanoff, 2016, pp.95–96).

Es decir, incógnitas que no se encuentran en el imaginario colectivo.

Retomando el caso de la edición del genoma humano heredable utilizando CRISPR-Cas9, si bien la activación de genes que pueden provocar cáncer nos habla de incógnitas conocidas, los demás resultados y consecuencias que se presenten se encuentran en el terreno de las incógnitas desconocidas.

Volviendo a considerar los casos en los que se buscó editar el genoma humano presentados en el capítulo precedente, a continuación se van a analizar las respuestas que generaron en el imaginario de los médicos la noción de estar tratando con incógnitas conocidas.

En primer lugar, el tratamiento de Terheggen y Stanfield administrado a tres hermanas, con la finalidad de intervenir en una enfermedad metabólica que impedía la producción de arginasa, por medio de remplazo de genes. Los investigadores se basaron en resultados obtenidos en conejos y en la evidencia de trabajadores que estuvieron en contacto con el mismo virus que pretendían usar. Esta información, previa a la intervención, apuntaba a que el tratamiento se encontraba dentro de ciertos parámetros de seguridad para poder ser implementado, por lo tanto, es posible afirmar que los investigadores pensaban que trataban con incógnitas conocidas, basándose en la extrapolación de la información obtenida de los conejos. Si bien no tenían certeza sobre

¹⁰ Original en inglés:

There are known knowns.

There are things we know we know.

We also know there are known unknowns

That is to say, we know there are some things we do not know.

But there are also unknown unknowns–

The ones we don't know we don't know (Jasanoff (2016, pp. 95–96).

el resultado que se iba a alcanzar, esperaban obtener uno similar a los encontrados en los conejos y trabajadores, es decir, que disminuyeran los niveles de arginasa en las niñas.

Sin embargo, no obtuvieron ningún resultado, lo que mantuvo la noción de incógnitas conocidas, pues se pensaba que los resultados se encontraban dentro del imaginario colectivo de los médicos, es decir, que serían similares a lo que se había visto con los conejos y trabajadores, y ya que en ellos no se encontró una reacción altamente perjudicial, supusieron que en caso de haber efectos adversos, podrían hacer frente a ellos, es decir, podrían solucionarlos.

Sin embargo, Friedmann y Roblin (Friedmann y Roblin, 1972) señalaron en su artículo "*Gene therapy for human genetic disease*" que no se conocía lo suficiente sobre enfermedades genéticas para intentar tratarlas, que el conocimiento era el inadecuado, señalando así que no se estaba tratando con incógnitas conocidas, sino que eran incógnitas desconocidas.

En la Cumbre Internacional en Asilomar de 1975 se hizo referencia a la falta de conocimiento para intervenir el genoma humano y curar enfermedades genéticas, lo que apoya la idea de estar tratando con incógnitas desconocidas. Como resultado de la cumbre, se presentó una moratoria y por más de 20 años no se intervino el genoma humano con miras a curar enfermedades.

No fue sino hasta 1990 que se intentó por segunda vez curar una enfermedad genética. En esa ocasión se trató a Ashanti DeSilva y a Cynthia Cutshall que padecían deficiencia de adenosina desaminasa; los resultados obtenidos se consideraron negativos ya que el pequeño número de células T transfectadas para tratar la enfermedad no pudo formar una población estable y las células murieron. Sin embargo, ello no afectó la idea de utilizar terapia génica para tratar enfermedades, sino que se consideró un tratamiento seguro con elementos que necesitaban ser perfeccionados, lo que mantuvo la idea en los médicos de estar tratando con incógnitas conocidas.

Lo anterior sirvió para apoyar una nueva intervención genética en 1993, en este caso con células hematopoyéticas para curar a tres recién nacidos que padecían SCID. Se realizó el tratamiento y se logró que el sistema inmunológico de los bebés se

desarrollara de forma normal, lo cual reafirmaba la consideración de estar trabajando con incógnitas conocidas donde lo único que se tenía que mejorar era la técnica.

La investigación continuó y poco tiempo después se planteó una intervención que buscaba obtener información sobre un tratamiento para curar una variante de deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa en bebés. Se propuso administrar el tratamiento en adultos que presentaran la enfermedad con la finalidad de recabar datos sobre su aplicación, antes de hacerlo en bebés. Uno de los participantes fue Jesse Gelsinger, a quien se le dio el tratamiento y cuatro días después murió.

Los médicos encargados de llevar a cabo el protocolo no pudieron explicar qué había pasado, lo que por primera vez sustentó con evidencia el hecho de no estar tratando con incógnitas conocidas, como hasta ese momento se había supuesto, sino con incógnitas desconocidas, donde las probabilidades de resultados no se encuentran dentro del imaginario.

Los médicos tuvieron que reconocer lo que ya se había señalado desde el artículo de Terheggen y Rogers, y en la cumbre de Asilomar, que hay cosas que no se sabe que no saben sobre la edición del genoma humano e intervenirlos en esa condición puede tener resultados fatales.

Poco después de la muerte de Gelsinger se propuso otro tratamiento para tratar SCID y en el ensayo clínico participaron niños. Si bien el resultado no fue tan trágico como el anterior —no hubo muertes—, se encontraron casos en los que los niños presentaron una enfermedad similar a la leucemia, la cual fue curada con quimioterapia. Sin embargo, ese resultado se salía de los posibles resultados previstos por los investigadores y no fueron capaces de explicar la razón.

Cuando los expertos opinaron que no se podían calcular los riesgos y un posible error en el enfoque de los parámetros relevantes, se confirmó la posición en relación con la terapia génica, todavía se encontraba lidiando con incógnitas desconocidas, lo cual señaló Joseph Glorioso cuando afirmó que las nuevas probabilidades ‘levantan una verdadera bandera roja’ (Marshall, 2003).

A pesar de lo anterior, se continuó investigando y en 2015 se intervino por primera vez el genoma humano heredable de embriones no viables para eliminar el gen responsable de la beta-talasemia, los embriones fueron destruidos antes de los 14 días

señalados como límite.¹¹ Como respuesta a ello se convocó a un retiro en Napa, California, dado que no se trataba solo de curar una enfermedad, sino de eliminar el gen responsable de ella del genoma humano heredable, un límite que hasta ese momento no se había cruzado.

Como resultado del retiro, los expertos señalaron la falta de entendimiento en torno a este tipo de edición genética y la necesidad de continuar investigando y dialogando, antes de buscar la edición del genoma humano heredable, lo cual reafirmó la presencia de incógnitas desconocidas.

Aún más, la *Cumbre Internacional sobre la Edición del Genoma Humano* y el reporte presentado por la Academia Nacional de Ciencias, *Heritable Human Genome Editing* también señalan la falta de conocimiento teórico y técnico en torno a la edición del genoma humano heredable.

Lo anterior deja en evidencia que la muerte de Gelsinger fue un parteaguas, donde la práctica médica reconoció su posición frente a las incógnitas desconocidas, situación que había sido señalada en diversas situaciones, pero que no había recibido el reconocimiento que ameritaba, ya que no se contaba con la evidencia necesaria para hacerlo, sino que se debía a la preocupación de múltiples científicos y la falta de información disponible.

Terheggen y Roger. 1970	Incógnitas conocidas
-------------------------	----------------------

¹¹ Al experimentar con embriones, hasta el 26 de mayo de 2021, no se permitía que estos se desarrollaran después de 14 días de fertilización. Esta regla la propuso Mary Warnock como respuesta a la pregunta sobre dónde poner un límite al experimentar con embriones, cuánto tiempo se debe permitir que se desarrollen una vez intervenidos. Los 14 días como límite se plantearon porque a partir de ese momento el embrión ya no se puede dividir en dos gemelos idénticos, por lo que se puede decir que la individualidad del embrión está asegurada. La regla de los 14 días se recomendó en el Reporte Warnock en 1984 y se confirmó en la Ley de Embriología y Fertilización Humana de 1990 del Reino Unido (Harris (2016)). Recientemente, la Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madre (ISSCR por sus siglas en inglés) sugirió que los estudios que proponen el crecimiento de embriones humanos más allá de la marca de dos semanas, se consideren caso por caso y se sometan a varias fases de revisión para determinar en qué punto deben detenerse los experimentos, esto como respuesta a los avances en el campo de la biomedicina (Lovell-Badge (2021); Subbaraman (2021); The International Society for Stem Cell Research (2021)).

En el presente trabajo no se abordarán las problemáticas en torno a la experimentación con embriones, ni los obstáculos que se han señalado derivados del límite temporal que se permite al desarrollo del embrión después de haber experimentado con él, sin embargo, se reconoce que es un tema en el cual se debe ahondar para evitar malas prácticas y continuar con la investigación científica.

<i>Gene therapy for human genetics.</i> 1972	Incógnitas desconocidas
Cumbre en Asilomar. 1975	Incógnitas desconocidas
Ashanti DeSilva. 1990	Incógnitas conocidas
Tratar SCID con terapia génica. 1993	Incógnitas conocidas
Jesse Gelsinger. 1999	Incógnitas desconocidas
Ensayo clínico para SCID. 2002	Incógnitas desconocidas
Retino en Napa, California. 2015	Incógnitas desconocidas
Primer cumbre internacional sobre la edición del genoma humano. 2015	Incógnitas desconocidas
<i>Heritable Human Genome Editing.</i> 2020	Incógnitas desconocidas

Tabla 2. Incógnitas conocidas y desconocidas en los casos expuestos

En la tabla 2 se resumen los casos expuestos en los que se puede ver cómo es que la práctica médica consideró encontrarse entre las incógnitas conocidas hasta la muerte de Jesse Gelsinger, a diferencia de los médicos y científicos que cuestionaban su seguridad desde el primer intento que se hizo por influir en una enfermedad metabólica en 1970.

Pruebas en animales

Ahora bien, la falta de información necesaria para que la edición del genoma humano heredable pase del área de incógnitas desconocidas a conocidas, depende en gran

medida de los datos que se puedan obtener de ensayos preclínicos¹². Sin embargo, el problema es que, hasta ahora, no se han llevado a cabo suficientes como para tener información que permita conocer y reducir o anticipar los posibles riesgos para quienes nazcan con un genoma heredable intervenido y sus descendientes.

Es necesario que se realicen pruebas, primero en animales y posteriormente permitir que cigotos de animales con su genoma heredable intervenido continúen su desarrollo de forma natural hasta el nacimiento del animal genéticamente modificado, analizar sus características, y continuar el monitoreo de los posibles efectos en las siguientes generaciones de los animales modificados.

Es importante señalar que un equipo interdisciplinario donde participen genetistas, entre otros especialistas, debe ser el que determine el índice de éxito que se debe perseguir como mínimo durante las diferentes etapas de los ensayos preclínicos, así como el porcentaje que es aceptable en cuanto al riesgo. De igual manera, debe ser el mismo equipo quien determine cuántas generaciones se necesitan estudiar y analizar en animales no primates, para permitir el trabajo con primates, y posteriormente con seres humanos, esto en función de las características y efectos adversos que se encuentren durante las diversas etapas de la investigación preclínica.

Hacer esto permitiría obtener información sobre la intervención, pero es importante recordar que uno de los problemas que presenta la edición del genoma humano heredable radica en heredar dicho genoma sin conocimiento de las consecuencias. Es por esto que resulta sumamente importante que los ensayos preclínicos incluyan que los animales resultados de la intervención genética tengan descendencia con animales no intervenidos genéticamente y con animales que también tengan intervenciones en su genoma heredable. El motivo de hacerlo es conocer las consecuencias de heredar un genoma intervenido con la mayor cantidad de variables posibles.

De igual manera, es importante estudiar varias generaciones, ya que no se sabe si las consecuencias se pueden presentar de forma inmediata o varias generaciones

¹² Los ensayos preclínicos son los estudios de eficacia y seguridad del medicamento y/o terapia que se debe realizar en sistemas biológicos diferentes al ser humano, en los casos donde es posible, primero debe ser *in vitro*, posteriormente en animales.

después, y también es vital analizar cómo se da el desarrollo de los animales en ambientes no controlados, es decir, conocer, en la medida de lo posible, cómo es que el medio ambiente puede o no afectar.

Uno de los posibles argumentos en contra de realizar un ensayo preclínico de este tipo es el tiempo necesario para llevarlo a cabo con diferentes tipos de animales y sus descendientes. Sin embargo, hacerlo permitiría contar con información que hasta el momento no se tiene, y buscar solucionar problemas que actualmente no se pueden vislumbrar, para posteriormente intervenir el genoma humano heredable con la mayor cantidad de información posible, con la finalidad de minimizar las consecuencias negativas.

Recordemos que como respuesta al trabajo de Terheggen y Stanfield se convocó a una cumbre en Asilomar que conllevó una moratoria en torno a la intervención genética de las personas. Después de la muerte de Gelsinger se frenó en gran medida la investigación en este campo. Cuando algunos pacientes de Fischer y Cavazzana-Calvo desarrollaron una enfermedad similar a la leucemia, el mismo ensayo clínico que se estaba realizando en otros países se suspendió o frenó y, por último, cuando Huang intentó modificar el genoma heredable de embriones que no llegaron a término, un grupo de investigadores y científicos propusieron desalentar cualquier intento por modificar la línea germinal humana.

En todos los casos de intervención genética, la respuesta de la comunidad científica ha sido reaccionar a los sucesos y no prevenir o adelantarse a las consecuencias. Después de que se presentó un efecto adverso se buscó evitar que volviera a suceder algo similar y la forma que se ha encontrado es con moratorias o desalentando la intervención. Sin embargo, en caso de que se aprobaran estos procedimientos, deberán pasar por ensayos preclínicos, como se ha señalado previamente, y esto basado en resultados exitosos en varias generaciones de animales, tantas como sean necesarias para confirmar la estabilidad genética sin consecuencias.

Si bien es cierto que el modelo en el que se realizan ensayos preclínicos intergeneracionales con animales puede tomar más tiempo del deseado, continuar reaccionando con moratorias después de que se presentan efectos adversos también

frena la investigación, la diferencia radica en que con ensayos preclínicos, se pueden evitar algunos efectos adversos y la discusión en torno a la tecnología genética puede darse en un ambiente de posibilidades, y no de temor, como hasta ahora se ha presentado.

Ahora bien, uno de los problemas que presenta la investigación médica —y cualquier tipo de investigación que busca ser eventualmente redituable o reconocida— es que los resultados que se obtienen conforme avanza la investigación, se mantienen dentro del grupo de investigación que la realiza, lo cual quiere decir que puede haber cinco investigadores utilizando la misma técnica y encontrando los mismos resultados negativos simultáneamente, pero sin compartir la información. En cambio, proponer un sistema en el que se publiquen todos los acercamientos, técnicas realizadas y resultados puede contribuir a que la investigación avance más rápidamente.

Para efectos similares, la OMS ha creado una base de datos central, el registro de edición del genoma humano – Human Genome Editing (HGE) Registry— que recopila información de ensayos clínicos que utilizan tecnología de edición genética en terapias somáticas y germinal, las terapias somáticas “se han utilizado con éxito para tratar la infección por el VIH, la anemia de células falciformes y la amiloidosis de transtiretina” (Organización Mundial de la Salud, 2021) y se espera que puedan mejorar el tratamiento de diversos tipos de cáncer, en el caso de terapias germinales se señalan los riesgos que puede implicar por el impacto que puede llegar a tener en los embriones humanos con un genoma intervenido y en las generaciones futuras que los puedan heredar.

Ahora bien, el registro de edición del genoma humano se rige con los principios de transparencia e inclusividad e incluye información de ensayos clínicos que utilizan tecnologías de edición del genoma humano para línea somática y germinal. El objetivo es facilitar el acceso a la información sobre este tipo de intervención para las partes interesadas, y la falta de inscripción de cualquier trabajo que se encuentre dentro del marco del Registro HGE, debe considerarse como una violación fundamental del principio de administración responsable de la ciencia (World Health Organization; World Health Organization, 2019).

Ampliar esta plataforma, o crear una similar en donde se puedan publicar los resultados obtenidos, independientemente de que sean los deseados o no, puede ayudar

a que la edición del genoma humano heredable avance más rápido, y sea más cercano el futuro en el que se puedan eliminar enfermedades monogenéticas del genoma humano heredable.

En julio del 2021, la OMS propuso como pasos los siguientes:

- Convocará a un pequeño comité de expertos para que estudie los pasos a seguir en relación con el Registro, y en particular la forma de supervisar mejor los ensayos clínicos que utilicen tecnologías de edición del genoma humano que susciten preocupación.
- Convocará a partes interesadas de múltiples sectores para desarrollar un mecanismo accesible que permita la notificación confidencial de preocupaciones relativas a la investigación en la esfera de la edición del genoma humano y otras actividades que pudieran ser ilegales, no registradas, poco éticas o inseguras.
- Como parte del compromiso de aumentar la «educación, la participación y el empoderamiento», organizará seminarios web regionales centrados en las necesidades regionales/locales. Trabajarán en el marco de la División Científica para buscar formas de entablar un diálogo mundial inclusivo sobre las tecnologías de vanguardia, que incluya la colaboración transversal dentro del Sistema de las Naciones Unidas y la creación de recursos en la web para obtener información fiable sobre las tecnologías de vanguardia, y en particular sobre la edición del genoma humano (Organización Mundial de la Salud, 2021).

Análisis riesgo-beneficio

Todo lo anterior puede tener grandes resultados, sin embargo, otro de los aspectos que deben ser considerados, si nos planteamos desarrollar y aplicar técnicas para la edición del genoma humano heredable, es llevar a cabo un análisis de riesgo y beneficio, con miras a salvaguardar el bienestar y el derecho de los sujetos de investigación (Comisión Nacional de Bioética, 2018, p.14), en este caso, el de aquellos que nazcan con un genoma heredable modificado.

De acuerdo con la Comisión Nacional de Bioética de México (CONBIOÉTICA), en la investigación con seres humanos los riesgos potenciales se deben minimizar y los beneficios –ya sean para el individuo o para la sociedad— se deben maximizar y estos mismos deben ser proporcionales a los riesgos anticipados (Comisión Nacional de Bioética, 2018, pp.27–28).

Por otro lado, específicamente para intervenciones en personas, la regulación corresponde al *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*, en donde se señala que la investigación que se lleve a cabo en seres humanos deberá desarrollarse conforme a determinadas bases, dentro de las cuales se establece que “Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles” (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 2014, p.4). En el artículo 17 del mismo documento se explica el riesgo de la investigación como la probabilidad de que el sujeto sufra algún daño resultado de esta, ya sea que se presente de manera inmediata o posteriormente. Se clasifican las investigaciones en categorías de acuerdo con los riesgos: sin riesgo, con riesgo mínimo y con riesgo mayores que el mínimo (2014, p.5).

Las investigaciones con riesgo mayor que el mínimo son aquellas que conllevan una afectación significativa del sujeto, por ejemplo, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, estudios radiológicos y con microondas, o ensayos con nuevos dispositivos.

De manera similar, en la *Guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación* del Consejo de Europa, se hace la distinción entre riesgo mínimo y carga mínima. El riesgo mínimo se refiere a un impacto en la salud perjudicial leve y transitorio que el sujeto puede esperar en una investigación, mientras que la carga mínima nos habla de la molestia previsible asociada transitoria, como, por ejemplo, la obtención de fluidos corporales de manera no invasiva o de sangre de vena periférica o capilar (Consejo de Europa, 2012, pp.58–59).

Ahora bien, en esta guía se explica que solamente se puede llevar a cabo una investigación con algún riesgo de daño para el participante si no existe algún método alternativo con resultados comparables. Asimismo, se explica que los riesgos y las cargas de participar en una investigación no deben ser desproporcionadas en relación con los posibles beneficios –sin que ello exima de reducir los riesgos y cargas al mínimo—, por lo que cuando existe la posibilidad de un beneficio directo para el participante –sujeto de investigación—se puede aceptar un mayor nivel de riesgo y carga (Consejo de Europa, 2012, p.35).

Pensemos ahora en analizar con estos elementos la edición del genoma humano heredable para eliminar enfermedades monogénicas. Los beneficios que han sido expuestos para la justificación de su aplicación son: mejorar la calidad de vida al evitar una enfermedad. Sin embargo, los riesgos no se conocen. Como se ha visto, el uso de CRISPR-Cas9 –técnica que se ha presentado hasta ahora como la más adecuada para esta intervención— puede provocar eliminación y reordenamiento en el genoma, ya sea cerca o lejos del área de edición, así como la posibilidad de silenciar genes. No obstante, no se sabe cuáles son las consecuencias derivadas de este reordenamiento y silenciamiento.

Sin embargo, si se presenta la posibilidad de eliminar una enfermedad monogénica del genoma heredable de un individuo, de acuerdo con lo señalado por la CONBIOÉTICA y la Ley General de Salud, en principio se pueden aceptar mayores riesgos, ya que los beneficios que se obtendrían suponemos que serían proporcionales a los riesgos: una mejor calidad de vida, tanto para la persona que nazca como resultado de la intervención, para sus descendientes y para su entorno familiar y social.

Ahora bien, el Consejo de Europa permite una investigación solo si no existe un método alternativo con resultados comparables. Este sería el caso de las enfermedades monogénicas, ya que hasta ahora estos padecimientos se tratan de manera paliativa, de manera que, dada la posibilidad de eliminarlas, parece posible realizar este procedimiento.

Sin embargo, ¿qué pasa cuando nos enfocamos en los riesgos? Recordemos que riesgo se trata de un modo de representación basado en probabilidades (Kermisch, 2012, p.94) y hasta ahora no se sabe cuáles pueden ser los resultados derivados de editar el genoma humano heredable y, por ende, las probabilidades de que ocurran dichos resultados. Es por esto por lo que al referirnos a los efectos adversos que se pueden presentar como consecuencias de la intervención al genoma humanos heredable con miras a eliminar una enfermedad monogénica, podemos hablar de incógnitas desconocidas: sabemos que puede haber efectos no deseados gracias a la limitada evidencia que se ha obtenido de animales y de los procedimientos hasta ahora realizados en personas, pero no sabemos cuáles pueden ser, ni su prevalencia. Se tiene la técnica para realizar ediciones genéticas –tan es así que podemos encontrar plantas y animales

transgénicos—, pero no se sabe cuáles son las consecuencias de intervenir el genoma humano heredable y, por lo tanto, hace falta continuar investigando para eventualmente poder hacerlo en personas.

Esto no quiere decir que no sea importante tratar los riesgos, pero ya que no contamos con toda la información para señalarlos como tal, pues no existen antecedentes ni experiencia previa suficiente, y la incertidumbre no puede ser cuantificada (Sarewitz et al., 2003, p.806), resulta pertinente retomar un concepto que se acople mejor a las condiciones actuales de la edición del genoma humano heredable: vulnerabilidad.

Vulnerabilidad

Cuando se habla de vulnerabilidad, se puede definir desde dos perspectivas distintas. La primera se deriva del latín *vulnus* (herida) y la capacidad de sufrir que es inherente a la condición. En este sentido, ser vulnerable es ser frágil, susceptible a ser herido y al sufrimiento, y esta susceptibilidad es una condición ontológica de nuestra humanidad (Mackenzie et al., 2014, p.4).

El segundo acercamiento a la vulnerabilidad enfatiza su carácter fundamental social o relacional, se enfoca en la susceptibilidad contingente de personas o grupos a tipos específicos de daños o amenazas por parte de otros. Desde este punto de vista, las personas vulnerables son aquellas con capacidad, poder o control reducido para proteger sus intereses en relación con otros agentes (Mackenzie et al., 2014, p.6).

En el caso que nos ocupa podemos señalar los dos acercamientos a la vulnerabilidad. En primer lugar, la vulnerabilidad en la condición ontológica, ya que tienen la capacidad de sufrir como resultado de las enfermedades monogénicas que comprometerían en gran medida su calidad de vida. En segundo lugar, por su carácter social o relacional, dado que no pueden proteger sus intereses en relación con otros agentes, los cuales son los padres y el interés, deseo o necesidad que tienen de tener un hijo genéticamente relacionado a ellos. En otras palabras, no pueden optar por no tener un genoma heredable intervenido, lo cual es el interés de los padres portadores de las enfermedades monogénicas.

Ahora bien, cuando se busca eliminar dichas enfermedades del genoma heredable podría parecer que las personas dejan de ser vulnerables frente a estas enfermedades, sin embargo, la vulnerabilidad es parte de la condición humana, por lo que no se elimina, sino que se sustituye por una nueva, en este caso, por la intervención al genoma heredable y sus incógnitas desconocidas (Coeckelbergh, 2013, pp.42–43; Mackenzie et al., 2014, p.4).

Es importante mencionar que el hecho de introducir el concepto de vulnerabilidad no elimina el de riesgo. La capacidad de ser heridos o dañados es lo que determina al ser humano como vulnerable, la posibilidad de dicho daño es lo que Coeckelbergh llama riesgo, la posibilidad de ser violado (Coeckelbergh, 2013, pp.42–43).

Ambas características se encuentran en el ser humano, que es un ser vulnerable que se encuentra en riesgo en su relación con el mundo, quien no puede huir de la vulnerabilidad, en tanto es una característica inherente.

Retomemos ahora el análisis riesgo-beneficio que normalmente se plantea: usualmente se propone maximizar los beneficios para el individuo y minimizar los riesgos, es decir, reducir lo más posible la posibilidad de daño. Sin embargo, no se habla de vulnerabilidad. Por ejemplo, Beauchamp y Childress en su libro *Principles of Biomedical Ethics* no la retoman, hablan de incertidumbre cuando no hay suficiente predictibilidad o conocimiento por la falta de evidencia, pero no hablan de la falta de capacidad de responder o recuperarse de un daño sin predictibilidad o conocimiento (Beauchamp & Childress, James, F., 1994, p.298).

Esto no quiere decir que el concepto de riesgo y el análisis riesgo-beneficio no presente ventajas, sino que muestra la posibilidad de introducir el concepto de vulnerabilidad cuando no se cuenta con los elementos cuantitativos para hablar de riesgo en sentido estricto.

Ahora bien, ya que sabemos que la vulnerabilidad es la capacidad de sufrir y es propia de nuestra condición humana, retomemos la explicación que Neil Adger presenta. Este autor explica que usualmente se plantea como el grado en el que un sistema es susceptible a efectos adversos y no puede hacer frente a ellos. Se conceptualiza con mayor frecuencia como constituido por componentes que incluyen exposición,

sensibilidad y capacidad de adaptación. En todas las formulaciones, los parámetros clave de vulnerabilidad son el estrés al que está expuesto un sistema, su sensibilidad y su capacidad de adaptación (Adger, 2006, p.269; Turner II et al., 2003).

En el caso de la edición del genoma humano heredable, este se sometería al estrés que supone la intervención con técnicas como CRISPR-Cas9 o CRISPR *prime editing* para editarlo. Cuando nos referimos a su sensibilidad estaríamos tratando con la reacción frente a las modificaciones genéticas, el reordenamiento o eliminación de genes. Y, por último, su capacidad de adaptación sería qué tanto puede o no integrar la modificación y no alterar el genoma en otro punto, evitando así dar lugar a efectos adversos.

Una vez señalados los elementos que constituyen la vulnerabilidad, es importante exponer los tipos de vulnerabilidad a los que se puede exponer a las personas que nazcan con su genoma heredable modificado. Para ello vamos a retomar el trabajo de Rogers *et al.* (2012, p.24), donde presentan una taxonomía de tres tipos y fuentes distintos, pero superpuestos de vulnerabilidad: (i) inherente, (ii) situacional y, (iii) patogénica.

- (i) La vulnerabilidad inherente es aquella constitutiva de la condición humana y que surge de nuestra corporeidad, nuestra condición de necesidad, nuestra dependencia a otros y, nuestra naturaleza social y afectiva. Por ejemplo, las mujeres fértiles en edad reproductiva son potencialmente vulnerables a las complicaciones relacionadas con el parto, dado que la capacidad reproductiva es propia de las mujeres. De manera que todas las mujeres que puedan engendrar un hijo y dar a luz, también son vulnerables a las complicaciones relacionadas con el proceso, como puede ser la diabetes gestacional o la preeclampsia, por ejemplo.
- (ii) La vulnerabilidad situacional es específica al contexto y es causada o exacerbada por situaciones personales, sociales, políticas, económicas o ambientales de la persona o grupo social. Esta puede ser de corto plazo, intermitente o duradera. Por ejemplo, si un temblor afecta la estructura de una casa y la familia que la habitaba tiene que vivir en un alojamiento de emergencia, dicha familia es

vulnerable en virtud de su situación, en virtud del daño que sufrió su casa y, en la medida en que se pueda arreglar se elimina la vulnerabilidad.

- (iii) La vulnerabilidad patogénica se presenta cuando se busca resolver la vulnerabilidad, pero al hacerlo se exagera la vulnerabilidad existente o se genera una nueva. Puede tener su origen en distintas fuentes como relaciones interpersonales y sociales moralmente disfuncionales, caracterizadas por falta de respeto, prejuicio, abuso, o por situaciones sociopolíticas caracterizadas por opresión, dominación, represión, injusticia, persecución o violencia política. Por ejemplo, las personas con demencia senil se pueden beneficiar de tener un cuidador que atienda sus necesidades conforme van perdiendo capacidades físicas e intelectuales, sin embargo, esa misma alternativa puede poner a la persona en una situación de vulnerabilidad si es que el cuidador abusa o maltrata a la persona que debía cuidar. Pensemos en una anciana que ha perdido la capacidad de comunicación y físicamente necesita una silla de ruedas para desplazarse: asignarle un cuidador buscaría resolver sus necesidades físicas, como levantarse de la cama al despertar, darle medicamentos si es que los requiere, ver que esté cómoda a pesar de la falta de comunicación verbal y ayudarle a mantener su higiene personal, por mencionar algunos ejemplos; sin embargo, si el cuidador abusa física y/o verbalmente de la anciana, la alternativa que buscaba resolver un problema de vulnerabilidad, lo aumenta.

Ahora bien, tanto la vulnerabilidad inherente como la situacional pueden ser disposicional u ocurrente, es decir, las personas pueden tener las condiciones o características para sufrir determinada situación –disposicional–, pero depende de diferentes factores que se manifieste –ocurrente–. Por ejemplo, pensemos nuevamente en las mujeres fértiles en edad reproductiva que son potencialmente vulnerables a complicaciones potencialmente mortales durante el parto; los índices de mortalidad varían de acuerdo con factores individuales, sociales y culturales, como su estado civil, historial médico, nivel socioeconómico, ubicación geográfica y normas culturales relacionadas con el embarazo y el parto (Rogers et al., 2012, p.24), es decir, no es lo mismo dar a luz en Suecia, donde la atención sanitaria está financiada con fondos

públicos, en comparación con Yemen, donde han habido múltiples conflictos armados y la atención médica es precaria.

Vulnerabilidad	
Inherente	Disposicional
	Ocurrente
Situacional	Disposicional
	Ocurrente
Patogénica	

Tabla 3. Tipos de vulnerabilidad

Ahora bien, en el caso de la edición del genoma humano heredable se estaría hablando de una vulnerabilidad inherente y, en principio, disposicional, la cual puede pasar a ser ocurrente dependiendo de las características del contexto donde se encuentre.

Hablamos de vulnerabilidad inherente disposicional porque estaría en relación con su capacidad de ser dañado –como todo ser humano— y porque se encontraría en la edición realizada a su genoma, aquello que determina sus características y que no podría ser corregido o eliminado en caso de querer hacerlo. Posteriormente podría considerarse vulnerabilidad inherente ocurrente dependiendo del contexto en el que el individuo genéticamente modificado se encuentre, por ejemplo, pensemos en la activación de genes que causan cáncer y que dicho individuo lo presente, no es lo mismo buscar atención médica en Finlandia que en la República del Congo, el entorno implica un cambio en el tipo de vulnerabilidad.

Retomando ahora el análisis riesgo-beneficio, se puede aportar mayor claridad si lo presentamos como un análisis vulnerabilidad-beneficio en el caso de personas con su genoma heredable modificado. Esto permitiría enfocarnos en el tipo de vulnerabilidad en el que se encuentran, los cambios que dicha vulnerabilidad pueden tener dependiendo

de los distintos contextos en los que se ubiquen y se dejaría momentáneamente de lado la necesidad de tener información estadística, con la cual hasta el momento no se cuenta.

En primer lugar, podemos hablar de vulnerabilidad en el ámbito económico. Tomemos por ejemplo el costo de criar un hijo en Estados Unidos: en el 2015 se proyectó que una familia de ingresos medios (\$59.200 - \$107.400 anuales) integrada por dos hijos y una pareja, gastaría aproximadamente \$12.980 al año por hijo en alimentos, vivienda y otras necesidades, sin incluir educación universitaria (Lino, 2020), esto es considerando que se tiene un hijo sin padecimientos discapacitantes. Ahora bien, si tomamos como ejemplo niños con Síndrome de Down, los costos aumentan en función de sus necesidades específicas; de acuerdo con el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en Estados Unidos estos se encuentran entre \$2.000 y \$58.000 anuales, dependiendo de las características del niño y las veces que requiera ser internado para recibir atención hospitalaria (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). Esto quiere decir que el costo de criar un hijo aumenta si presenta Síndrome de Down, y lo mismo ocurre con fibrosis quística –por mencionar un segundo ejemplo—. En Australia el costo promedio anual de atención médica para el tratamiento de esta enfermedad es de \$15.571 dólares, los costos para pacientes con enfermedades leves, moderadas y graves son de \$10.151, \$25.647 y \$33.691 respectivamente, los costos de atención médica de por vida son aproximadamente \$30.332, los cuales son cubiertos en su mayoría por los pacientes (van Gool et al., 2013).¹³

Esto quiere decir que los padres de un niño con su genoma heredable intervenido pueden encontrarse frente a una situación con una vulnerabilidad distinta, en comparación con padres con hijos sin enfermedades discapacitantes.

En segundo lugar, es preciso analizar la vulnerabilidad social, que puede presentarse como discriminación. En el caso de discriminación se puede dar tanto por tener un genoma intervenido, como por no tenerlo. Si se cree o demuestra que la

¹³ Es importante mencionar la duda en torno al papel que los seguros médicos podrían tener. Si bien es cierto que cubren distintas enfermedades y padecimientos dependiendo de las características del paciente, la enfermedad y el seguro contratado, también es cierto que las aseguradoras no han tenido que considerar dar o no servicio a personas con su genoma heredable intervenido, ni los parámetros dentro de los cuales lo harían, es por ello que se puede considerar como una buena medida precautoria, suponer que personas con modificaciones genéticas heredables no serán necesariamente tratadas como sería necesario que se hiciera, dado que se trata de incógnitas desconocidas.

intervención al genoma humano heredable conlleva beneficios para la persona que lo porta, entonces encontraríamos una discriminación hacia las personas sin intervención genética, ya que tendrían sus características sin algún tipo de mejoramiento, lo cual pondría en situación de ventaja a quienes estén genéticamente modificados¹⁴ en comparación a quienes no lo estén. Sería más o menos el equivalente a una persona sin discapacidades corriendo descalza junto a otra con tenis: el corredor descalzo sería una persona sin modificaciones genéticas, mientras que el de zapatos diseñados para dicha actividad sería la persona con la intervención genética.

Por otro lado, dado que al tratar con modificaciones genéticas estamos hablando de incógnitas desconocidas, se puede dar una discriminación en sentido negativo, ya que, si se desconocen las consecuencias de la intervención al individuo, no se puede asegurar que no conlleven afectaciones para el individuo y su entorno.

Por último, hablaremos de vulnerabilidad emocional, tanto para el individuo genéticamente modificado, como para su entorno social y familiar. La falta de información en torno a las consecuencias de la modificación genética, pueden conllevar un gran desgaste emocional para el individuo modificado, ya que no sabría si hay consecuencias negativas, cuándo se podrían presentar, su magnitud, ni las probabilidades de que se presenten, lo cual se podría manifestar como depresión y/o ansiedad, dejando al individuo en un estado de vulnerabilidad.

La misma vulnerabilidad se puede presentar en el entorno familiar y social, la misma incertidumbre dado que, dependiendo de la magnitud de las consecuencias, serían ellos quienes buscarían aliviar, en la medida de lo posible, las consecuencias negativas, lo cual también se puede presentar como depresión y/o ansiedad.

¹⁴ Esta es la premisa de películas como *Gattaca* de 1997.

Vulnerabilidad	
Económica	
Social	
Emocional	Individuo con genoma intervenido
	Familiar
	Social

Tabla 4. Ámbitos de la vulnerabilidad

Pensemos por ejemplo en una pareja en la que uno de los dos futuros padres padece la enfermedad de Huntington, una enfermedad autosómica neurodegenerativa y que es heredada por los descendientes, y para evitarlo deciden buscar atención médica para eliminar la enfermedad del genoma de su futuro hijo. Después de su nacimiento, la primera revisión médica indica que su estado de salud es bueno, pero la limitada evidencia disponible también señala la posibilidad del reordenamiento de su genoma en lugares alejados a donde se eliminó el gen responsable de la corea de Huntington, por lo que saben que puede que el procedimiento fuera un éxito y se lograra eliminar la enfermedad sin consecuencias negativas, como también saben que a pesar de que su hijo no tendrá la enfermedad que se eliminó, puede tener otras consecuencias negativas. Este estado de incertidumbre pone a los padres en una situación de vulnerabilidad, al hijo conforme va siendo responsable de sí mismo, y a las personas en su entorno social y familiar extendido, ya que en principio serán la red de apoyo a la que se recurrirá en caso de haber consecuencias negativas.

Retomando el trabajo de Turner II et al. (Turner II et al., 2003) en donde plantea que la vulnerabilidad se registra por la exposición a los peligros, sensibilidad y resiliencia del

sistema que experimenta tales peligros (Turner II et al., 2003, p.8074), se puede plantear un análisis de vulnerabilidad:

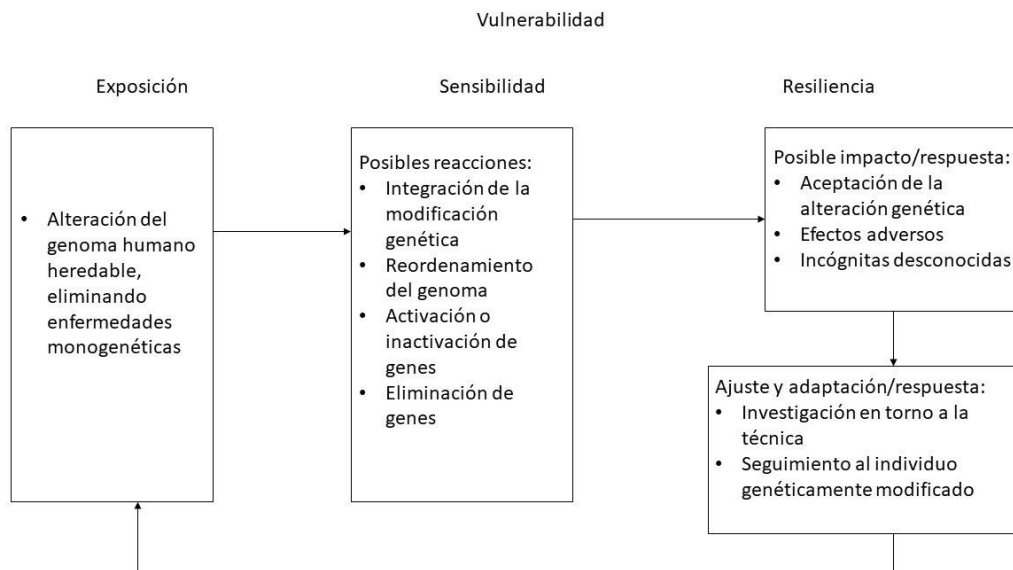


Tabla 5. Basado en *Turner II et al, 2003, pág. 8077*

De acuerdo con este análisis –tabla 5— la exposición se refiere a la intervención que se realice en el genoma humano heredable, específicamente a la eliminación de enfermedades monogénicas. A partir de esta exposición se da una reacción, la cual hasta ahora se sabe que puede ser activación o inactivación de genes, o reordenamiento del genoma en un lugar alejado a donde se realizó la modificación genética. Esta reacción da lugar a una respuesta, es decir, la capacidad que tiene el genoma modificado de integrar las alteraciones genéticas, lo cual da como resultado una respuesta que hasta ahora señalamos como incógnitas desconocidas. Por último, la incógnita desconocida que se presente permitirá que se produzca una respuesta, es decir, que se continúe investigando para mejorar las técnicas empleadas y, dependiendo del resultado, brindar apoyo al individuo y su núcleo familiar.

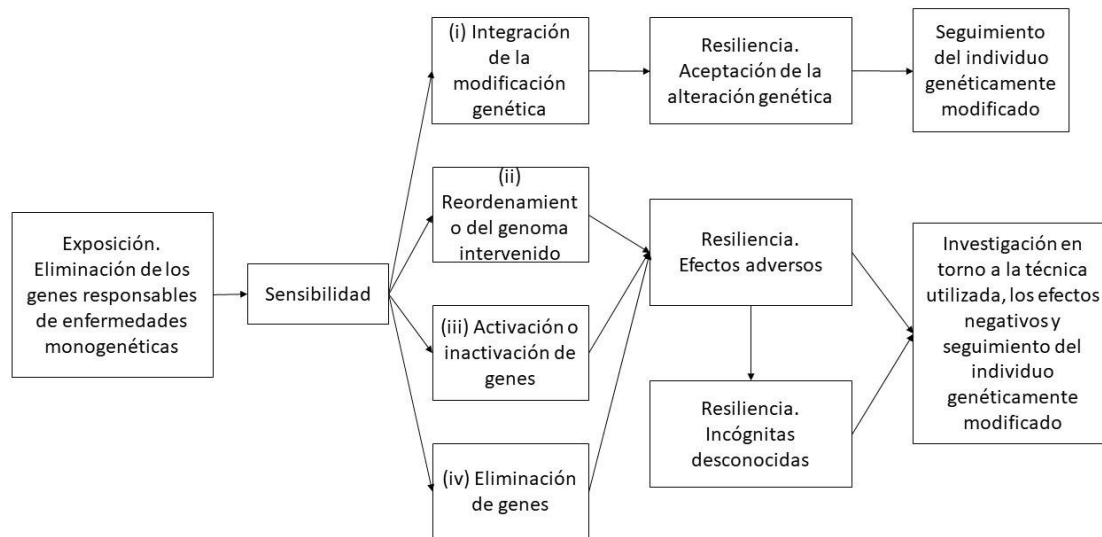


Tabla 6. Basado en *Turner II et al, 2003, pág. 8077.*

Para aclarar la secuencia presentada en la tabla 6, recordemos el caso de la pareja que tendría un hijo con enfermedad de Huntington descrito en párrafos anteriores. Dadas las características de la enfermedad, los posibles futuros padres saben que su posible futuro hijo se enfrentaría a una enfermedad dolorosa y discapacitante, por lo que deciden optar por la intervención al genoma heredable de un cigoto o células germinales, ya que su intención es tener un hijo genéticamente relacionado con ambos.

En primer lugar, el cigoto o células germinales deberá ser editado genéticamente para eliminar el gen responsable de la enfermedad. Este primer paso sería la exposición a la que estaría sujeto el cigoto o células germinales.

Posteriormente se presenta la sensibilidad, la cual puede tener cuatro resultados distintos: (i) integración de la modificación genética, (ii) reordenamiento del genoma intervenido, (iii) activación o inactivación de genes, y (iv) eliminación de genes.

(i) Hablar de la integración de la modificación genética, se refiere a que se logra eliminar el gen responsable de la Corea de Huntington de forma exitosa y la intervención no genera efectos adversos, sino que el genoma se mantiene con una única alteración, a saber, aquella que permite que el individuo nazca sin la enfermedad.

(ii) El reordenamiento del genoma, como su nombre lo indica, señala que después de eliminar el gen objetivo, se producen reacomodos en lugares distintos al punto donde se realizó la intervención, pero sin que se eliminen genes.

(iii) La activación o inactivación de genes implica que no se producen cambios estructurales en el genoma más allá del objetivo –eliminar el gen responsable de la enfermedad de Huntington—, pero sí se pueden expresar genes que, de no haber sido por la intervención, no lo habrían hecho, o genes que no deberían expresarse, lo hagan.

(iv) La eliminación de genes señala que, además de eliminar el gen objetivo, otros también son suprimidos, no como parte de la intervención, sino como consecuencia no deseada.

Ahora bien, de acuerdo con las respuestas que se tienen en la fase de sensibilidad, es que se da otra respuesta: resiliencia, es decir, la capacidad de adaptación frente a la intervención genética.

En el primer caso, si es que se integra la modificación genética, la resiliencia es la aceptación de la modificación genética, es decir, la eliminación del gen responsable de la enfermedad de Huntington sin reordenamiento del genoma intervenido, eliminación de genes fuera de destino, y sin activación o inactivación de genes. Esto tendría como resultado que el individuo sin Huntington sea candidato para un seguimiento que permita monitorear su estado de salud, pero en principio, se le podría considerar como una persona sana, dentro de los parámetros en los que una persona sin alteraciones a su genoma heredable se considera sana.

En el caso de tener como resultado el reordenamiento del genoma intervenido, la activación o inactivación de genes y/o la eliminación de genes fuera de objetivo, la resiliencia, es decir, el impacto o respuesta que se presente, serían efectos adversos, los cuales pueden encontrarse entre aquellos que se pueden prever –como los que señalaron Michael Kosicki et al. (2018)— y, por otro lado, aquellos que no se sabe qué pueden implicar, es decir, incógnitas desconocidas.

Este tipo de respuestas obligarían a continuar investigando la técnica utilizada y los efectos negativos encontrados. Igualmente se debe dar seguimiento al individuo que nazca con su genoma intervenido, para cuidar su salud en la medida de lo posible –por

ejemplo, cuidados paliativos— y para continuar con la investigación que permita perfeccionar el proceso.

Ahora bien, partiendo de lo que presenta el Consejo de Europa —“(…) la investigación con seres humanos solo puede llevarse a cabo en ausencia de método alternativo alguno que pudiera proporcionar resultados comparables” (Consejo de Europa, 2012, pp.11–12)—, en principio se podría realizar la intervención genética, ya que no existen alternativas de tratamiento para curar enfermedades monogénicas con Corea de Huntington.

Por otro lado, tanto los riesgos, como las cargas a las que se expone a una persona no deben ser desproporcionales frente a los potenciales beneficios, y, en cualquier caso, los riesgos y cargas deberían ser reducidos al mínimo. Es decir, la intervención estaría justificada si el tratamiento permitiese vivir sin una enfermedad que de otra forma no tiene opción para ser curada, y permitiese tener descendencia libre de la misma enfermedad.

Sin embargo, ya que hasta ahora solo se sabe que puede darse un reordenamiento del genoma y/o la activación e inactivación de genes, no podemos saber si ello será proporcional a los beneficios, esto es, si eliminar una enfermedad monogénica justifica las incógnitas desconocidas intergeneracionales, aunque cabe señalar que los resultados que se puedan obtener de ensayos preclínicos, podrán arrojar un poco de luz en torno a la seguridad y efectos negativos de la intervención del genoma heredable.

Por otro lado, dentro de la vulnerabilidad debemos incluir aspectos psicológicos, como el impacto que puede tener en una persona saberse portadora de un genoma heredable intervenido, desconocer si puede haber consecuencias negativas derivadas de la intervención y el momento en que se podrían presentar, si es que llegaran a hacerlo, así como la decisión de transmitir o no un genoma intervenido a sus descendientes, todo esto partiendo del hecho de que dicho individuo decida saber sobre la intervención que se realizó a su genoma heredable previo a su gestación y nacimiento¹⁵.

¹⁵ Cuando se habla de fecundación *in vitro* los padres tienen derecho a no decir a sus hijos que son resultado de un proceso de fertilización artificial, pero en el caso de una intervención al genoma heredable,

Otro aspecto importante que se debe considerar son los riesgos asociados a la reproducción asistida, y los malos diagnósticos genéticos y a los falsos-positivos o falsos-negativos que pueden conllevar, generando en las personas ideas erróneas sobre su condición y cómo tratarlas y prevenirlas en sus descendientes —en este caso hablamos de riesgos porque se sabe cuáles son y las probabilidades de que ocurran—, ya que para poder realizar la edición del genoma humano heredable se debió anteriormente hacer diagnóstico genético, y posteriormente es necesario recurrir a la reproducción asistida para que nazca el individuo genéticamente modificado. Si bien es cierto que estos riesgos no son específicos a la edición genética, deben ser considerados al presentar este procedimiento como alternativa, ya que el diagnóstico genético y la reproducción asistida serán pasos ineludibles del procedimiento.¹⁶

Puede resultar complicado tratar con la falta de información estadística que permita realizar un análisis riesgo-beneficio en el sentido tradicional, y tener que hablar de vulnerabilidad, pero existen otros componentes al momento de realizar un nuevo análisis que deberían ser incluidos para ayudar a tomar decisiones en torno a la edición del genoma humano heredable.

Estas son las personas que viven con las enfermedades que se busca eliminar, las cuales pueden valorar con conocimiento de causa el riesgo en el que se encuentran, el que puede implicar la edición del genoma humano heredable de sus descendientes y los beneficios del procedimiento (Wolf & Borgida, 2020). Incluirlos en los debates en torno a esta intervención puede ayudar a realizar el análisis vulnerabilidad-riesgo-beneficio, no

el derecho de los padres a no compartir su decisión no se debería aplicar de la misma manera que en el caso de fecundación *in vitro*, ya que las consecuencias de la decisión no los afectan solamente a ellos, sino a los hijos directamente, a las personas con quienes decidan reproducirse (quienes deberían poder decidir si quieren tener hijos con alguien que transmitirá parte del genoma artificialmente alterado) y los descendientes, que tendrán las modificaciones y pueden no saberlo, lo cual implica que no se les permitió conocer una característica propia que afecta su salud y que es importante. Se debería aplicar el mismo principio que se utiliza cuando una persona es portadora de VIH, el cual se preocupa por la salud poblacional, y no mantener la confidencialidad en el sentido en que se aplica en el caso de reproducción asistida.

¹⁶ Es importante mencionar que los posibles futuros padres también se encuentran en situaciones de vulnerabilidad al recurrir a este tipo de intervenciones, ya que, dependiendo de los resultados que se obtengan, se pueden ver afectados, ya sea física, psicológica o económicamente, por mencionar solamente tres instancias. Si bien este trabajo se limita a analizar la vulnerabilidad de las personas que podrían nacer con su genoma heredable modificado, es importante analizar el aumento de la vulnerabilidad en los posibles futuros padres, cómo es que se ha de estudiar ya que tomaron la decisión de encontrarse en esa situación —a diferencia de su descendencia genéticamente modificada— y tomar medidas que ayuden a identificarla en sus primeras etapas y contrarrestarlas.

porque sepan en qué medida serán vulneradas las personas que nazcan editadas genéticamente, sino porque tienen información sobre lo que implica vivir con las enfermedades genéticas que se buscará eliminar, saben cómo afecta su vida personal, familiar y social, la forma como la toma de decisiones esté mediada por la enfermedad, por ejemplo, decisiones reproductivas o la incertidumbre que conlleva, por mencionar dos ejemplos.

Incluir personas afectadas por enfermedades genéticas en la discusión, puede aportar nuevas perspectivas que ayuden a dar contenido al concepto de vulnerabilidad en este caso concreto, información sobre lo que implica vivir y transmitir estas enfermedades, así como una valoración sobre los posibles beneficios que se pueden proporcionar a su descendencia.

A modo de recapitulación, el riesgo se refiere a un posible evento futuro con consecuencias perjudiciales, y a las probabilidades de que ocurra. En el caso de la edición del genoma humano heredable no se tiene la información necesaria para poder establecer probabilidades de los posibles efectos adversos, dado que no se conocen las consecuencias de nacer con el genoma heredable intervenido, ni las de heredarlo.

El perfeccionamiento de las técnicas ha permitido tener más información en torno a las consecuencias de la edición genética, sin embargo, en 2018 se reportó que CRISPR-Cas9 puede provocar eliminación y reordenamiento del genoma intervenido, lo que nos permite afirmar que no se sabe cuáles son las consecuencias de eliminar enfermedades monogénicas de células germinales y/o cigotos humanos y posteriormente llevar un embarazo a término con tales células y/o cigotos.

Esta falta de información es lo que nos permite hablar de incógnitas desconocidas, es decir, nos permite reconocer la existencia un riesgo el cual no se sabe en qué consiste, tampoco las probabilidades de que se presente, ni sus consecuencias.

Ahora bien, tratar con incógnitas desconocidas pone en entredicho el concepto de riesgo, pues no se pueden obtener probabilidades de la ocurrencia de los efectos adversos en el caso de la edición del genoma humano heredable, por lo que se propone recurrir al concepto de vulnerabilidad, es decir, a la capacidad de sufrir propia del ser

humano y la susceptibilidad contingente de ser herido de ciertas personas o grupos por parte de otros.

Lo anterior permite plantear un análisis vulnerabilidad-beneficio —a diferencia del análisis riesgo-beneficio al que usualmente se recurre—, tomando como elementos la exposición a los peligros, la sensibilidad y la resiliencia del sistema que experimenta dichos peligros, y la importancia de que los beneficios sean proporcionales o mayores que las consecuencias negativas que se puedan llegar a presentar.

Ahora bien, si no es posible hablar de riesgo y tampoco se puede tener la certeza de que los beneficios sean proporcionales o mayores que las consecuencias negativas que se puedan llegar a presentar, podría parecer que la edición del genoma humano heredable no es una opción viable para eliminar enfermedades monogénicas, dadas las incógnitas desconocidas presentes, sin embargo, el principio precautorio puede guiar cómo es que se puede empezar a implementar la edición del genoma humano para eliminar enfermedades monogénicas, lo cual se expondrá a continuación.

Capítulo 7. Conclusiones

Conclusiones

El rápido avance en la capacidad técnica de la edición del genoma humano, así como el creciente interés por su intervención con miras a curar y eliminar enfermedades genéticas hacen que, antes de continuar con su aplicación en seres humanos, sea de vital importancia analizar cuestiones bioéticas.

Son muchas las investigaciones que se hacen sobre edición genética aplicada a seres humanos, pero en este caso nos enfocamos en la edición genética con miras a eliminar enfermedades monogénicas del genoma humano heredable. Para ello se partirá de un ejemplo ficticio.

Pensemos en una pareja, los llamaremos Antonio y Cleopatra, y quieren tener una hija, pero Antonio padece enfermedad de Huntington, una enfermedad genética autosómica neurodegenerativa, y los hijos que tenga con Cleopatra, o con cualquier otra mujer, nacerán con la misma enfermedad, y habiendo visto cómo afectó a su abuelo y a su padre, decide que no quiere que su hija tenga que padecer lo mismo, así que Antonio y Cleopatra buscan asistencia médica.

Después de investigar sobre diversas alternativas encuentran que es posible aplicar edición genética para eliminar el gen responsable de la enfermedad, así que buscan un médico que les explique en qué consiste y si es que son elegibles para este tipo de intervención.

El médico les explica que la reciente técnica consiste en la edición del genoma humano heredable, lo cual quiere decir que se edita el genoma de células germinales de los padres o embriones, y las modificaciones que se realicen van a estar presentes en el genoma heredable de su hija y posteriormente serán heredadas por sus descendientes al heredar el genoma creado.

Antonio y Cleopatra son uno de los tres casos en los que se podría realizar edición del genoma humano heredable, es decir, cuando uno de los progenitores es portador de una enfermedad autosómica dominante, lo cual quiere decir que uno de los padres porta dos alelos causantes de la enfermedad (homocigoto afectado) y todos sus hijos heredarán el genotipo causante de la enfermedad.

El segundo caso es cuando se trata de enfermedad autosómica recesiva, cuando ambos padres portan dos alelos causantes de enfermedades en el mismo gen (homocigotos afectados) y todos los hijos heredarían el genotipo causante de la enfermedad.

El tercer caso son enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, lo cual quiere decir que si la futura madre porta dos alelos causantes de la enfermedad (homocigoto afectado) y el padre porta un alelo causante de la enfermedad en su único cromosoma X (homocigoto afectado), toda la descendencia se vería afectada.

Ahora bien, el médico les explica el proceso, el cual consiste en la edición genética de células germinales –óvulos y espermatozoides– o cigotos, es decir, se editan las células germinales que tengan la enfermedad genética y posteriormente se crea un cigoto, al cual se le realiza un diagnóstico preimplantatorio y si se considera que está libre de la enfermedad se implanta en el útero de la futura madre con la intención de que el embarazo llegue a término; o se crea un cigoto con células germinales de los futuros padres, se elimina la enfermedad de dicho cigoto, se realiza un diagnóstico preimplantatorio y si el diagnóstico arroja resultados positivos se implanta en el útero de la futura madre, esperando que llegue a término y nazca su hijo sin la enfermedad genética que se identificó en Antonio.

En el caso de Antonio y Cleopatra, se tendrían que editar genéticamente las células germinales de Antonio para eliminar el gen responsable de la enfermedad de Huntington; o se fecundarían varios óvulos de Cleopatra con espermatozoides de Antonio, y cuando se formen cigotos se intervendrían genéticamente para eliminar el gen responsable de la enfermedad.

Se hace un diagnóstico genético preimplantatorio para confirmar que el gen responsable de la enfermedad no está presente en el genoma del cigoto intervenido o que se formó con células germinales de Antonio, y se implanta el embrión con la intención de que se desarrolle un embarazo normal y llegue a término.

A pesar de que la edición del genoma humano heredable parece ser una buena opción para tener hijos sin enfermedades genéticas identificadas, el médico señala que Antonio y Cleopatra pueden optar por otras opciones reproductivas: donación de espermatozoides ya que Antonio es quien padece la enfermedad; donación de

embriones a los que se les puede realizar un diagnóstico preimplantatorio para confirmar que no tengan enfermedades genéticas, entre ellas Huntington; o adopción de bebés, niños o adolescentes. Estas tres alternativas les darían la oportunidad de ser padres, pero no tendrían hijos genéticamente relacionados con uno o los dos (con la donación de espermatozoides Antonio no sería el padre biológico, con la donación de embriones ninguno de los dos lo sería, aunque Cleopatra podría experimentar el embarazo, y en el caso de la adopción no tendrían ninguna de estas opciones).

Para ambos es importante que su hija esté genéticamente relacionada con los dos, así que continúan interesados en la edición del genoma humano heredable.

Ahora bien, es importante resaltar que se trata de una intervención que no se ha realizado anteriormente en seres humanos, por lo que no se sabe cuáles son las consecuencias que se pueden presentar en la hija que buscan tener, ni en los descendientes de la misma.

Si bien es cierto que para poder llegar a proponer la edición del genoma humano heredable fue necesario realizar estudios preclínicos, es decir, estudios en animales para comprobar la seguridad y resultados de la técnica, también es cierto que se trata de una técnica que tiene consecuencias permanentes en quienes nazcan como resultado de ella y los resultados con animales no arrojan suficiente información como para poder afirmar que es seguro realizarla en seres humanos.

El problema radica en que no se pueden saber los resultados de aplicarlo en seres humanos, sino hasta que nazca un individuo después de esta intervención, e incluso en el momento del nacimiento no se tendrá toda la información, pues se podría presentar más adelante en la vida de la hija de Antonio y Cleopatra, en sus nietos, o siguientes generaciones, y cuando los efectos adversos se presenten no se podrá hacer algo para solucionarlos, se podrán proponer opciones paliativas, pero no soluciones ya que se trata del genoma humano heredable, el cual no se puede intervenir en una persona.

Esto nos habla de incógnitas desconocidas, es decir, incógnitas que no se encuentran en el imaginario de las personas, no se puede vislumbrar qué podrán afectar ni el impacto que lleguen a tener. No sabemos qué no sabemos, y solo podremos tener la información cuando se presente el efecto adverso, pero sin posibilidad de resolverlo o solucionarlo, sino simplemente tratarlo de manera paliativa.

Esto nos obliga a dejar de hablar de riesgos, puesto que el riesgo se refiere a un modo de representación basado en probabilidades, y en el caso de la edición del genoma humano heredable no se tiene la información que permita hablar de probabilidades, por lo que no se puede hablar de riesgo propiamente dicho.

Esto lleva a abordar el tema de la edición del genoma humano heredable desde el concepto de vulnerabilidad, la cual no desaparece cuando se elimina el gen responsable de la enfermedad monogénica en cuestión, en primer lugar, porque la vulnerabilidad se trata de una condición ontológica propia del ser humano, y en segundo lugar porque se sustituye por una vulnerabilidad resultado de la intervención a su genoma y las incógnitas desconocidas que conlleva.

Ahora bien, basándonos en el trabajo de Turner II *et al.*, se puede realizar un análisis de la vulnerabilidad. Estos autores plantean que la vulnerabilidad se registra por la exposición a peligros, sensibilidad y resiliencia del sistema frente a tales peligros. En el caso de la edición del genoma humano heredable, la exposición sería la intervención al genoma con miras a eliminar el gen responsable de una enfermedad monogénica específica; la sensibilidad serían las posibles reacciones, las cuales, de acuerdo con la limitada evidencia pueden ser la integración de la modificación genética, el reordenamiento del genoma intervenido, la activación o inactivación de genes, o la eliminación de genes. La resiliencia sería las respuestas que se presenten, las cuales son la aceptación de la modificación genética, efectos adversos, e incógnitas desconocidas.

De acuerdo con las respuestas que se presenten, se tiene una última fase: si se integra la modificación genética se propone un seguimiento, y si se presentan efectos adversos o se descubre que se trataba de incógnitas desconocidas, se debe continuar investigando en torno a la técnica utilizada, los resultados que se vayan presentando, y también se debe dar un seguimiento al individuo.

Ahora bien, regresando al caso de Antonio y Cleopatra, ellos buscan evitar la enfermedad de Huntington, la cual usualmente se presenta entre los treinta y cuarenta años de edad, y afecta la capacidad de caminar, hablar, tragar, la personalidad, las habilidades del pensamiento y razonamiento, e implica movimiento involuntarios y problemas de coordinación. Todo esto es doloroso y el desarrollo de la enfermedad se

da a lo largo de 15 a 20 años, así que indudablemente considerar opciones para evitar que la hija de Antonio la padezca se considera algo deseable. Sin embargo, no en todos los casos es sencillo determinar si el riesgo que implica eliminar una enfermedad es equiparable a los efectos adversos e incógnitas desconocidas que se pueden presentar.

Cuando se tiene que tomar una decisión bajo incertidumbre –como es el caso de la edición del genoma humano heredable gracias a las incógnitas desconocidas y la falta de evidencia en personas— el principio precautorio (PP) es una herramienta útil, ya que se centra en un daño moralmente inaceptable y que es científicamente posible pero incierto, y busca reducir o evitar el daño.

Sin embargo, para poder aplicar el PP es necesario asignar probabilidades a los posibles resultados de las acciones, lo cual, como ya se señaló, no es posible en el caso de la edición del genoma humano heredable.

Para solucionar este problema Koplin *et al.* presentan el principio precautorio suficientista, de acuerdo con el cual se debe elegir la opción que tenga al mayor número de personas sobre el nivel de un umbral de suficiencia, un nivel suficiente de bienestar. El problema está en determinar el umbral de suficiencia.

Sin asignar valores numéricos, este umbral se determina por una vida sin enfermedades potencialmente mortales ni discapacitantes, en decir, sin enfermedades que terminen con la vida de las personas que las padecen, que no impliquen deficiencias, limitaciones de actividades cotidianas y restricciones de participación social.

Considerando todas estas condiciones y las características de la enfermedad de Huntington, se justifica la edición del genoma heredable de la futura hija de Antonio y Cleopatra, dado que podemos considerar a la enfermedad como discapacitante y mortal.

Ahora bien, es importante mencionar que el médico que atiende a Antonio y Cleopatra cuando buscan información sobre la edición del genoma heredable de su futura hija no es el único involucrado, si deciden llevar a cabo el procedimiento no se podría señalar al médico como al único responsable del proceso, sino que se estaría tratando de una responsabilidad colectiva y de consecuencias acumulativas, ya que no se trata únicamente de la hija que buscan tener, sino que también estarían afectando a los descendientes de su hija.

Lo que Jonas propone es una ética orientada al futuro y partir del temor frente a las consecuencias que se puedan presentar, es decir, asumir como experimentadas las consecuencias negativas que se puedan dar, así como las incógnitas desconocidas.

Ahora bien, cuando se habla de responsabilidad se refiere a que aquello por lo que se es responsable es independiente de quien lleva a cabo la acción, es decir, los involucrados en la edición del genoma heredable de la futura hija de Antonio y Cleopatra son responsables de ella, en tanto tienen la capacidad para intervenir en las células germinales o cigoto que dará lugar a su existencia; la capacidad de afectación implica la responsabilidad para con quien se encuentra dentro del campo de acción del agente.

Retomando la noción de responsabilidad colectiva, esta se refiere a una actividad cooperativa compartida que llevan a cabo las personas involucradas en la edición del genoma heredable, la cual busca que la responsabilidad no se diluya entre los participantes, sino que todos asuman su responsabilidad y realicen las actividades que les corresponden de acuerdo con la misma.

Ahora bien, un punto importante es el papel que Antonio y Cleopatra juegan cuando se habla de responsabilidad colectiva, ya que ellos no participan dentro de la edición del genoma heredable, Antonio es curador de arte y Cleopatra es arquitecta, lo cual quiere decir que su conocimiento sobre edición genética es limitado. Sin embargo, esto no quiere decir que los exima de la responsabilidad ligada a la edición del genoma heredable de su futura hija. Su responsabilidad recae en la decisión de recurrir a la edición genética como alternativa para tener una hija sana desde una perspectiva genética, sabiendo que existen alternativas más seguras que también les permitirían ser padres, y en la responsabilidad que tienen de informarse en torno al procedimiento, el hecho de no tener la formación no los excusa, sino que no buscar informarse los hace incurrir en ignorancia culpable.

Esto da lugar a siete recomendaciones que buscan que las personas involucradas se hagan responsables de sus actos y que el interés central sea el cuidado de la hija de Antonio y Cleopatra.

La primera consiste en la creación de un acuerdo internacional jurídicamente vinculante, que busque que la investigación y posterior aplicación de la técnica de edición

del genoma humano heredable, se lleve a cabo buscando el bienestar y seguridad de quien nacerá como resultado de la intervención.

La segunda recomendación es una base de datos internacional en la que se recopile toda la información en torno a la edición del genoma humano heredable, las técnicas que se perfeccionen y desarrollen para lograrlo, los resultados que se obtengan de ensayos preclínicos, resultados positivos y negativos, y cuando se implante un embrión intervenido genéticamente, la información en torno al desarrollo del embarazo, el estado de salud del bebé al nacer y su desarrollo a lo largo de los años. La intención de esto es que más personas puedan participar y se tengan más puntos de vista que enriquezcan la investigación.

La tercera recomendación es un seguimiento intergeneracional permanente, con miras a monitorear la salud de las personas que nazcan con un genoma heredable intervenido y poder tratarlas de la mejor manera posible en caso de presentarse efectos adversos. Si bien es cierto que muchas veces se cuestiona la confidencialidad de estas personas, también es cierto que vivimos en una época en la cada vez menos cosas son confidenciales, y mucha de nuestra información está en manos de personas a las que no conocemos y no somos conscientes de ello, la diferencia en este caso es que el manejo de la información busca el cuidado de las personas con un genoma heredable intervenido y continuar perfeccionando el proceso.

La cuarta recomendación es la inclusión en el debate de personas actualmente afectadas por las enfermedades monogénicas que se busca eliminar del genoma heredable, ya que muchas veces las personas dialogando sobre su implementación no las padecen, e incluir a quienes viven con las enfermedades permitiría incorporar un punto de vista sobre lo que están dispuestos a hacer sopesando las condiciones que se les presentan y su estado de salud.

La quinta recomendación es la creación de herramientas para posibles futuros usuarios, es decir, herramientas que les permitan a Antonio y Cleopatra acceder a información sobre edición genética accesible y entender cuáles son los riesgos, el estado en el que se encuentra la investigación, y así permitirles tomar una decisión realmente informados.

La sexta recomendación es señalar las características que debería incluir el consentimiento informado que se le presente a Antonio y Cleopatra, en el que se les expliquen las alternativas reproductivas disponibles independientemente de la edición del genoma heredable, los riesgos propios de la reproducción asistida que se sumarían a los que conllevaría la edición genética, la posibilidad de malformaciones o problemas de salud durante el embarazo, la importancia del seguimiento, los problemas de confidencialidad que puede haber dado el interés que hay en torno a la técnica, la existencia de incógnitas desconocidas, y la aclaración de que el procedimiento es experimental en seres humanos y sin la posibilidad de solucionar problemas que se presenten, sino solamente tratamientos paliativos.

La séptima y última recomendación se refiere a la hija de Antonio y Cleopatra, la atención médica y psicológica que se le debe dar, siempre con miras a procurar su bienestar de la mejor manera posible dadas sus características, así como la atención psicológica para los padres por saberse responsables de la decisión que dio como resultado el estado de salud de su hija y posteriores descendientes.

Lo que se busca no es limitar el desarrollo de la edición del genoma humano heredable, indudablemente puede tener grandes beneficios en situaciones en las que tener hijos genéticamente relacionados con los padres se considera importante, pero es importante tener presente que quienes pueden resultar más afectados son quienes no tenían capacidad de decisión al momento de optar por la edición del genoma humano heredable porque no existían, y tampoco es un procedimiento estrictamente necesario ya que existen otras opciones reproductivas. Si se va a realizar una intervención que no se sabe cómo puede afectarlos, es importante asumir la responsabilidad que se tiene para con ellos y procurar su cuidado de la mejor manera posible.

Referencias

- o Adger, W. N. (2006). Vulnerability. *Global Environmental Change*, 16(3), 268–281.
- o Anderson, W. F., Blaese, R. M., y Culver, K. (1990). The ADA human gene therapy clinical protocol: Points to Consider response with clinical protocol, July 6, 1990. *Human gene therapy*, 1(3), 331–362. <https://doi.org/10.1089/hum.1990.1.3-331>
- o Anzalone, A. V., Randolph, P.B., Davis, J. R., Sousa, A. A., Koblan, L. W., Levy, J. M., Chen, P.J., Wilson, C., Newby, G. A., Raguram, A., y Liu, D. R. (2019). Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*, 576(7785), 149–157. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>
- o Arriaga Arellano, Elena (2012): El principio precautorio y las nuevas tecnologías. En: Fernando Cano Valle (ed.): El principio precautorio. 37 tomo (Ensayos jurídicos), pág. 155–201.
- o Baillie D. W. (2011). Phantom vibration syndrome. Sixty-eight per cent of us hallucinate. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d299. <https://doi.org/10.1136/bmj.d299>
- o Baltimore, D. (2012). Renato Dulbecco (1914-2012). *Science*, 335(6076), 1587. <https://doi.org/10.1126/science.1221692>
- o Baltimore, D., Berg, P., Botchan, M., Carroll, D., Charo, R. A., Church, G., Corn, J. E., Daley, G. Q., Doudna, J. A., Fenner, M., Greely, H. T., Jinek, M., Martin, G. S., Penhoet, E., Puck, J., Sternberg, S. H., Weissman, J. S., y Yamamoto, K. R. (2015). Biotechnology. A prudent path forward for *genomic engineering and germline gene modification*. *Science (New York, N.Y.)*, 348(6230), 36–38. <https://doi.org/10.1126/science.aab1028>
- o Batshaw, M. L., Wilson, J. M., Raper, S., Yudkoff, M., y Robinson, M. B. (1999). Recombinant adenovirus gene transfer in adults with partial ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD). *Human gene therapy*, 10(14), 2419–2437. <https://doi.org/10.1089/10430349950017068>
- o BBC News. (23 de enero de 2017). *Samsung confirms battery faults as cause of note 7 fires*. <https://www.bbc.com/news/business-38714461>

- o Beauchamp, T. L., y Childress, James, F. (2012). *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press.
- o Beck, U. (2002). *La Sociedad del Riesgo Global*. Siglo Veintiuno de España Editores, S.A.
- o Begley, S. (16 de julio de 2018). *Potential DNA damage from CRISPR has been 'seriously underestimated,' study finds*. STAT. <https://www.statnews.com/2018/07/16/crispr-potential-dna-damage-underestimated/>
- o Begley, S. (6 de noviembre de 2019). *You had questions for David Liu about CRISPR, prime editing, and advice to young scientists. He has answers*. STAT. <https://www.statnews.com/2019/11/06/questions-david-liu-crispr-prime-editing-answers/>
- o Berg, P., Baltimore, D., Brenner Sydney, Roblin, R. O., y Singer, M. F. (1975). Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(6), 1981–1984. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.6.1981>
- o Blaese, R. M., Culver, K. W., Miller, A. D., Carter, C. S., Fleisher, T., Clerici, M., Shearer, G., Chang, L., Chiang, Y., Tolstoshev, P., Greenblatt, J. J., Rosenberg, S. A., Klein, H., Berger, M., Mullen, C. A., Ramsey, W. J., Muul, L., Morgan, R. A., y Anderson, W. F. (1995). T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science* (New York, N.Y.), 270(5235), 475–480. <https://doi.org/10.1126/science.270.5235.475>
- o Blakeslee, S. (18 de mayo de 1993). *Treatment for 'bubble boy disease'*. The New York Times. <https://www.nytimes.com/1993/05/18/science/treatment-for-bubble-boy-disease.html>
- o Board of the European Society of Gene and Cell Therapy, Executive Committee of the Clinigene Network of Excellence, y Executive of the Concert Integrated Project (2008). Case of Leukaemia Associated with X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Gene Therapy Trial in London. *Human Gene Therapy*, 19(1), 3–4. <https://doi.org/10.1089/hum.2007.1221>

- o Bratman, M. E. (1992). Shared Cooperative Activity. *The Philosophical Review*, 101(2), 327–341. doi:10.2307/2185537
- o Brena Sesma, I., y Romeo Casabona, C. M. (compiladores). (2006a). *Código de leyes sobre genética. Tomo I*. Instituto de Investigaciones Jurídicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
- o Brena Sesma, I., y Romeo Casabona, C. M. (compiladores). (2006b). *Código de leyes sobre genética. Tomo III*. Instituto de Investigaciones Jurídicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
- o Candotti, F. (30 de septiembre de 2019). *Gene Therapy*. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene-Therapy>
- o Centers for Disease Control and Prevention. (01 de noviembre de 2018). Differences in Hospital Costs and Length of Stay Among Children with Down Syndrome. <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/features/hospital-cost-downsyndrome.html>
- o Check, E. (2002). A tragic setback. *Nature*, 420, 116–118. <https://www.nature.com/articles/420116a>
- o Cho, S. W., Kim, S., Kim, Y., Kweon, J., Kim, H. S., Bae, S., y Kim, J.-S. (2014). Analysis of off-target effects of CRISPR/Cas-derived RNA-guided endonucleases and nickases. *Genome Research*, 24, 132–141. <https://doi.org/10.1101/gr.162339.113>
- o Church, G., y Regis, E. (2012). *Regenesis. How Synthetic Biology Will Reinvent Nature and Ourselves*. Nueva York: Basic Books, Edición Kindle.
- o Coeckelbergh, M. (2013). *Human Being @ Risk: Enhancement, Technology, and the Evaluation of Vulnerability Transformations*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6025-7>
- o Collingridge, D. (1980). *The social control of technology*. Frances Pinter (Publishers).
- o Comisión Nacional de Bioética. (2018). *Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación*. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/414149/Guia_CEI_2018.pdf

- o Commission of the European Communities. (2000). *Communication from the Commission on the Precautionary Principle*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52000DC0001#document1>
- o Consejo de Europa. (1996). *Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina* (aprobado por el comité de ministros el 19 de noviembre de 1996). <http://salud.edomex.gob.mx/salud/documentos/acercade/cobiem/CNB/Convenio%20para%20la%20proteccion%20de%20Derechos%20Humanos.pdf>
- o Consejo de Europa. (2012). *Guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación*. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/ComitesEtica/CEI/Documents/Guia-para-los-miembros-de-los-Comites-de-Etica-de-Investigacion-CoE-2011.pdf>
- o Council for International Organizations of Medical Sciences, & World Health Organization. (2016). *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- o Council of Europe. (1997). *Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine*. <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007cf98>
- o Cwik, B. (2020). Days of Future Past: Reply to Open Peer Commentaries on “Revising, Correcting, and Transferring Genes”. *The American Journal of Bioethics*, 20(8), W1-W3. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1792581>
- o Cyranoski, D., y Reardon, S. (2015). Chinese scientists genetically modify human embryos. *Nature*. <https://www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically-modify-human-embryos-1.17378>
- o Declaración Ibero-Latinoamericana sobre Derecho, Bioética y Genoma Humano. Declaración de Manzanillo de 1996, revisada en Buenos Aires en 1998 y en Santiago en 2001.

- o Diario Oficial de las Comunidades Europeas. (2000). *Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea*. https://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_es.pdf
- o European Commission (2000). *First report on the harmonisation of risk assessment procedures*. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_ssc_out83_en.pdf
- o Fedford, H. (2017). CRISPR fixes disease gene in viable human embryos. *Nature*, 548, 13-14. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.22382>
- o Fisher, Ginny. (27 de enero de 2020). *Zolgensma And Gene Therapy: What Is The Cost*. Summit Re. <http://www.summit-re.com/blog/2020/1/27/zolgensma-and-gene-therapy-what-is-the-cost>
- o Friedmann, T., y Roblin, R. (1972). Gene Therapy for Human Genetic Disease?: Proposals for genetic manipulation in humans raise difficult scientific and ethical problems. *Science*, 175(4025), 949–955. DOI: 10.1126/science.175.4025.949
- o Gay Stolberg, S. (28 de noviembre de 1999). *The Biotech Death of Jesse Gelsinger*. The New York Times. <https://www.nytimes.com/1999/11/28/magazine/the-biotech-death-of-jesse-gelsinger.html?searchResultPosition=1>
- o GenÈtica comunicaci3n. (2021). <http://geneticacomunicacion.com/>
- o Google Nest Help (Ed.). (2017). *Google nest help*. <https://support.google.com/googlenest/forum/AAAAXWcshA02uX6fX3MwTY?hl=en&gpf=%23!topic%2Fgooglehome%2F2uX6fX3MwTY%3Bcontext-place%3Dforum%2Fgooglehome>
- o Harremoës, P. (2001). Late lessons from early warnings: The precautionary principle, 1896-2000. Environmental issue report: no. 22. European Environment Agency.
- o Harris, J. (6 de mayo de 2016). *It's time to extend the 14-day limit for embryo research*. The Guardian. <https://www.theguardian.com/commentisfree/2016/may/06/extend-14-day-limit-embryo-research>
- o Hey Google. *Descubre Asistente de Google*. <https://assistant.google.com/>

- o History.com Editors. (6 de noviembre de 2020). *The Great Northeast Blackout*. History. <https://www.history.com/this-day-in-history/the-great-northeast-blackout>
- o Hurlbut, J. B. (2015). Limits of Responsibility: *Genome Editing, Asilomar, and the Politics of Deliberation*. *The Hastings Center Report*, 45(5), 11–14. <https://doi.org/10.1002/hast.484>
- o International Society for Stem Cell Research. (Mayo 2021). *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/2021-guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation-2021.pdf?sfvrsn=979d58b1_4
- o Jaipaul, N. (Diciembre 2019). *Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD)*. Manual MSD, Versión para profesionales. <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-urogenitales/enfermedad-qu%C3%ADstica-renal/enfermedad-renal-poliqu%C3%ADstica-autos%C3%B3mica-dominante-erpad>
- o Jasanoff, S. (2016). *The Ethics of Invention: Technology and the Human Future*. W.W.Norton.
- o Jonas, H. (1997). *Técnica, medicina y ética: La práctica del principio de responsabilidad*. Paidós.
- o Jonas, H. (2014). *El principio de responsabilidad: Ensayo de una ética para la civilización tecnológica*. Barcelona: Herder, Edición Kindle.
- o Kang, E., Park, A. -R., Kim, D., Kim, S.-T., Gong, J., Gu, Y., Gu, Y., Xu, X., Battaglia, D., Krieg, S. A., Lee, D. M., Wu, D. H., Wolf, D. P., Heitner, S. B., Izpusia Belmonte, J. C., Amato, P., Kim, J.-S., y Mitalipov, S. (2017). Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*. 548, 413–419. <https://doi.org/10.1038/nature23305>
- o Kermisch, C. (2012). Risk and responsibility: A complex and evolving relationship. *Science and Engineering Ethics*, 18(1), 91–102. <https://doi.org/10.1007/s11948-010-9246-y>
- o Kohn, D. B., Weinberg, K. I., Nolta, J. A., Heiss, L. N., Lenarsky, C., Crooks, G. M., Hanley, M. E., Annett, G., Brooks, J. S., El-Khoureiy, A., Lawrence, K., Wells, S., Moen, R. C., Bastian, J., Williams-Herman, D. E., Elder, M., Wara, D., Bowen,

- T., Hershfield, M. S., Mullen, C. A., Blaese, R. M., y Parkman, R. (1995). Engraftment of gene–modified umbilical cord blood cells in neonates with adenosine deaminase deficiency. *Nature Medicine*, 1, 1017–1023. <https://doi.org/10.1038/nm1095-1017>
- o Komor, A. C., Kim, Y. B., Packer, M. S., Zuris, J. A., y Liu, D. R. (2016). Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature*, 533(7603), 420–424. <https://doi.org/10.1038/nature17946>
 - o Koplin, J. J., Gyngell, C., y Savulescu, J. (2020). Germline gene editing and the precautionary principle. *Bioethics*, 34(1), 49–59. <https://doi.org/10.1111/bioe.12609>
 - o Kosicki, M., Tomberg, K., y Bradley, A. (2018). Repair of double-strand breaks induced by crispr-cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology*, 36(8), 765–771. <https://doi.org/10.1038/nbt.4192>
 - o Lehrer, J. (2009). Neuroscience: Small, furry ... and smart. *Nature*, 461, 862–864. doi:10.1038/461862a
 - o LeMieux, J. (16 de julio de 2018). *Another “CRISPR Calamity”? U.K. Team Reports CRISPR-Induced Gene Rearrangements*. Genetin Engineering & Biotechnology News. <https://www.genengnews.com/insights/another-crispr-calamity-u-k-team-reports-crispr-induced-gene-rearrangements/>
 - o Ley de los Institutos Nacionales de Salud. 26 de mayo de 2000, última reforma publicada DOF 16-02-2018.
 - o Ley General de Salud. 7 de febrero de 1984, última reforma publicada DOF 12-07-2018.
 - o Liang, M. (2018). Oncorine, the World First Oncolytic Virus Medicine and its Update in China. *Current Cancer Drug Targets*, 18(2), 171–176. DOI: 10.2174/1568009618666171129221503
 - o Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., Lv, J., Xie, X., Chen, Y., Li, Y [Yujing], Sun, Y., Bai, Y., Songyang, Z., Ma, W., Zhou, C., y Huang, J. (2015). Crispr/cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & Cell*, 6(5), 363–372. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0153-5>

- o Linares, J. E. (2008). *Ética y mundo tecnológico*. Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad Nacional Autónoma de México, y Fondo de Cultura Económica.
- o Lino, M. (18 de febrero de 2020). The cost of raising a child. *U.S. Department of Agriculture*. <https://www.usda.gov/media/blog/2017/01/13/cost-raising-child>
- o Lovell-Badge, R. (2021). Stem-cell guidelines: Why it was time for an update. *Nature*, 593, 479. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01387-z>
- o Luria, S. E. (1968). The microbiologist and his times. *Bacteriological Reviews*, 32(4), 401–403.
- o Ma, H., Marti-Gutierrez, N., Park, S.-W., Wu, J., Lee, Y., Suzuki, K., Koski, A., Ji, D., Hayama, T., Ahmed, R., Darby, H., van Dyken, C., Li, Y [Ying],
- o Mackenzie, C., Rogers, W., y Dodds, S. (2014). *Vulnerability: New essays in ethics and feminist philosophy*. Oxford University Press.
- o Mark, S. (1982). Confidentiality in medicine. A decrepit concept. *The New England Journal of Medicine*, 307, 1518-1521.
- o Marshall, E. (2003). Second Child in French Trial Is Found to Have Leukemia. *Science*, 299(5605), 320. <https://doi.org/10.1126/science.299.5605.320>
- o Martuzzi, M., y Tickner, J. A. (2004). The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children.
- o Medline Plus. (1 de junio de 2016). *Leigh syndrome*. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/leigh-syndrome>
- o Medline Plus. (18 de agosto de 2020a). *Huntington disease*. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/huntington-disease/>
- o Medline Plus. (6 de noviembre de 2020b). *Ictericia*. <https://medlineplus.gov/spanish/jaundice.html>
- o MedlinePlus Genetics. (1 de septiembre de 2021). *Talasemia*. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000587.htm>
- o MedlinePlus Genetics. (11 de septiembre de 2020c). *Ornithine transcarbamylase deficiency*. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/ornithine-transcarbamylase-deficiency/>
- o Mukherjee, S. (2017). *El Gen: Una historia personal*. Debate.

- o Myhr, A. I., y Myskja, B. K. (2011). Precaution or Integrated Responsibility Approach to Nanovaccines in Fish Farming? A Critical Appraisal of the UNESCO Precautionary Principle. *NanoEthics*, 5, 73–86. <https://doi.org/10.1007/s11569-011-0112-4>
- o Naciones Unidas. (3 al 14 de junio de 1992). *Declaración de rio sobre el medio ambiente y el desarrollo*. <https://www.un.org/spanish/esa/sustdev/agenda21/riodeclaration.html>
- o National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). *Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations*. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/21871>
- o National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, y The Royal Society. (2020). *Heritable Human Genome Editing*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25665>
- o National Center for Advancing Translational Sciences. (27 de diciembre de 2015). *Dominant optic atrophy*. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/11972/dominant-optic-atrophy>
- o Nature Videos. (19 de diciembre de 2011). *Methods of the year 2011: Gene-editing nucleases*. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=zDkUFzZoQAs>
- o NCBI. (1998). *Severe combined immunodeficiency*. National Center for Biotechnology Information (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22254/>
- o New England Historical Society. *The Great Northeastern Blackout of 1965*. <https://www.newenglandhistoricalsociety.com/great-1965-northeastern-blackout/>
- o Office of NIH History and Stetten Museum. *The Nuremberg Code*. <https://history.nih.gov/display/history/Nuremburg+Code>
- o Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. (11 de noviembre de 1997a). *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. Instrumentos Normativos*. http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

- o Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. (29 de abril de 1997b). *Proyecto de declaración sobre la protección de las generaciones futuras*.
- o Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. (19 de octubre de 2005). *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*. Instrumentos Normativos. http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
- o Organización Mundial de la Salud. (12 de julio de 2021). *La OMS publica nuevas recomendaciones sobre la edición del genoma humano en pro de la salud pública*. <https://www.who.int/es/news/item/12-07-2021-who-issues-new-recommendations-on-human-genome-editing-for-the-advancement-of-public-health>
- o Organización Mundial de la Salud. *Discapacidad*. <https://www.who.int/topics/disabilities/es/>
- o Regalado, A. (16 de julio de 2018b). *Turns out CRISPR editing can also vandalize genomes*. MIT Technology Review. <https://www.technologyreview.com/f/611659/turns-out-crispr-editing-can-also-vandalize-genomes/>
- o Regalado, A. (25 de noviembre de 2018a). *Exclusive: Chinese scientists are creating CRISPR babies*. MIT Technology Review. <https://www.technologyreview.com/s/612458/exclusive-chinese-scientists-are-creating-crispr-babies/>
- o Regalado, A. (3 de diciembre de 2019b). *Why the paper on the CRISPR babies stayed secret for so long: the report describing the creation of the world's first gene-edited babies creates an ethical quandary for scientific journals*. MIT Technology Review. <https://www.technologyreview.com/s/614761/nature-jama-rejected-he-jiankui-crispr-baby-lulu-nana-paper/>
- o Regalado, A. (3 de julio de 2019a). *A third CRISPR baby May have already been born in China*. MIT Technology Review. <https://www.technologyreview.com/s/613890/a-third-crispr-baby-may-have-already-been-born-in-china/>

- o Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. 6 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014.
- o Rodden Robinson, T. (2010). *Genetics for Dummies*. Wiley Publishing, Inc.
- o Rogers, W., Mackenzie, C., y Dodds, S. (2012). Why bioethics needs a concept of vulnerability. *International Journal of Feminist Approaches to Bioethics*, 5(2), 11–38. <https://doi.org/10.2979/intjfemappbio.5.2.11>
- o Samsung. (2017). *Programa de sustitución note7*. <https://www.samsung.com/es/note7exchange/>
- o Sarewitz, D., Pielke, R., y Keykhah, M. (2003). Vulnerability and risk: Some Thoughts from a Political and Policy Perspective. *Risk Analysis*, 23(4), 805–810. <https://doi.org/10.1111/1539-6924.00357>
- o Savulescu, J. (2001). Harm, ethics committees and the gene therapy death. *Journal of Medical Ethics*, 27(3), 148–150. <https://doi.org/10.1136/jme.27.3.148>
- o Savulescu, J. (2012). *¿Decisiones Peligrosas?: Una Bioética Desafiante*. Tecnos.
- o Secretariat of the Convention on Biological Diversity. (2000). *Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity*. Secretariat of the Convention on Biological Diversity.
- o Sjöberg, L. (2000). The methodology of risk perception research. *Quality & Quantity*, 34, 407–418. <http://dx.doi.org.ezproxy.usal.es/10.1023/A:1004838806793>
- o Smith, H. (1983). Culpable ignorance. *The Philosophical Review*, 92(4), 543–571.
- o Smolenski, J. (2015). CRISPR/Cas9 and Germline Modification: New Difficulties in Obtaining Informed Consent. *The American Journal of Bioethics*, 15(12), 35–37. <https://doi.org/10.1080/15265161.2015.1103816>
- o Subbaraman, N. (2021). Limit on lab-grown human embryos dropped. *Nature*, 594, 18–19. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01423-y>
- o Taanman, J-W., y Kroon, A. M. (2019). Mitochondrial DNA: Structure, Genetics, Replication and Defects. En Béatrice Morio, Luc Pénicaud y Michel Rigoulet (Ed.), *Mitochondria in obesity and type 2 diabetes* (pp.127–152). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811752-1.00005-5>

- o Terheggen, H. G., Lowenthal, A., Lavinha, F., Colombo, J. P., y Rogers, S. (1975). Unsuccessful trial of gene replacement in arginase deficiency. *European Journal of Pediatrics*, 119(1), 1–3. <https://doi.org/10.1007/BF00464689>
- o The He Lab. (2018). *About Lulu and Nana: Twin Girls Born Healthy After Gene Surgery as Single-Cell Embryos*. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=th0vnOmFltc>
- o The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. (2018). Second International Summit on Human Genome Editing: Continuing the Global Discussion. <https://doi.org/10.17226/25343>
- o The National Academy of Sciences Engineering, and Medicine. (3 de diciembre de 2015). *On Human Gene Editing: International Summit Statement*. <https://www.nationalacademies.org/news/2015/12/on-human-gene-editing-international-summit-statement>
- o The Nobel Foundation. (18 de febrero de 2020). *Renato Dulbecco*. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1975/dulbecco/facts/>
- o The Royal Society. (4 de octubre de 2016). *What is gene editing and how does it works?* Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=XPDb8tqgfjY>
- o Turner II, B. L., Kasperson, R. E., Matson, P.A., McCarthy, J. J., Corell, R. W., Christensen, L., Eckley, N., Kasperson, J. X., Luers, A., Martello, M. L., Polsky, C., Pulsipher Alexander, y Schiller, A. (2003). A framework for vulnerability analysis in sustainability science. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14), 8074–8079. <https://doi.org/10.1073/pnas.1231335100>
- o United States Nuclear Regulatory Commission. (4 de enero de 2018). *Risk assessment in regulation*. <https://www.nrc.gov/about-nrc/regulatory/risk-informed.html#TheNRCsConceptofRisk>
- o United States Parachute Association. *Skydiving safety*. <https://uspa.org/Discover/FAQs/Safety>
- o van Gool, K., Norman, R., Delatycki, M. B., Hall, J., y Massie, J. (2013). Understanding the Costs of Care for Cystic Fibrosis: An Analysis by Age and

- Health State. *Value in Health*, 16(2), 345–355.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.12.003>
- o Wehner, M. (5 de junio de 2017). *Google home outage hits users, '100 percent failure rate' reported*. BGR. <https://bgr.com/2017/06/05/google-home-outage-2017-assistant/>
 - o Whitwam, Ryan. (5 de junio de 2017) *[Update: Fixed] It's not just you—there's a widespread Google Home outage*. Android Police. <https://www.androidpolice.com/2017/06/05/not-just-theres-widespread-google-home-outage/>
 - o Wirth, T., Parker, N., y Ylä-Herttuala, S. (2013). History of gene therapy. *Gene*, 525(2), 162–169. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.137>
 - o Wolf, S. M., y Borgida, J. S. (2020). It is time to consult the children: A mother who faced mitochondrial replacement and her son consider the limits of genetic modification. *The American Journal of Bioethics*, 20(8), 41–43. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1782519>
 - o World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology. (Marzo 2005). *The Precautionary Principle*.
 - o World Health Organization. (2019). Human Genome Editing (HGE) Registry. <https://www.who.int/groups/expert-advisory-committee-on-developing-global-standards-for-governance-and-oversight-of-human-genome-editing/registry>
 - o World Health Organization. *International Clinical Trials Registry Platform*. <https://origin-apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx?SearchTermStat=1&SearchTermFlag=2&ReturnUrl=~/ListBy.aspx?TypeListing=0>
 - o World Medical Association. (9 de julio de 2018). Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
 - o Zhang, J., Liu, H., Luo, S., Lu, Z., Chávez-Badiola, A., Liu, Z., Yang, M., Merhi, Z., Silber, S. J., Munné, S., Konstantinidis, M., Wells, D., Tang, J. J., y Huang, T. (2017). Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial

disease. *Reproductive Biomedicine Online*, 34(4), 361–368.
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.013>

- o Zhang, S.-Y., Lu, Y.-Y., y Peng, Z.-H. (2012). Recombinant Adenoviral-p53 Agent (Gendicine®): Quality Control, Mechanism of Action, and Its Use for Treatment of Malignant Tumors. En Xin-Yuan Liu, Sidney Pestka y Yu-Fang Shi (Ed.), *Recent Advances in Cancer Research and Therapy* (pp. 215–243). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397833-2.00010->