



Niños procreados de tres progenitores biológicos

Mario Castañeda-Morales¹

¹Cor. M.C. Ret., Doctor en Bioquímica

RESUMEN

Hasta la fecha son intratables las enfermedades genéticas humanas de origen mitocondrial. La mujer afectada se ve forzada a decidir entre no tener hijos biológicamente propios o tenerlos por medio de la adopción. Sin embargo, los avances en biología molecular y en fertilización *in vitro* empiezan a abrir la puerta por medio del llamado “reemplazo mitocondrial”, donde un oocito con mitocondrias sanas y sin genoma nuclear se utiliza como receptor del genoma nuclear de la pareja afectada. Debido a que el material procede de la línea germinal humana, los problemas éticos despertados por esta manipulación genética han sido – y seguirán siendo – resueltos por organizaciones formales, nuevas y *ad hoc*, en Inglaterra y Estados Unidos.

Palabras clave: mutaciones mitocondriales, línea germinal humana, manipulación genética.

Three-parents babies

ABSTRACT

Mitochondrial human genetic diseases lack any medical treatment. Nevertheless, progress in Molecular Biology and *In Vitro* Fertilization is beginning to offer a solution: Mitochondrial Replacement. The procedure involves the utilization of a donated oocyte with non-mutagenic variations and without nuclear genome as a receptor of the nuclear genome of the affected parents. The ethical problems inherent to this human germline genetic manipulation are being addressed by the inception of *ad hoc* authorities in England and U.S.

Key words: Mitochondrial replacement, human germline genetic manipulation.

Recibido: 3 de noviembre 2015

Aceptado: 9 de febrero 2016

Correspondencia

Cor. M.C. Ret. Doctor en Bioquímica Mario Castañeda Morales

Flores Magón 1711

91910, Veracruz, Veracruz.

marjorcast@att.net

La biomedicina se ha enriquecido enormemente debido al gran desarrollo que ocurre desde el siglo pasado, primero conceptual y luego técnico, dentro de la biología molecular¹ y sus áreas afines. La demostración de las bases moleculares de la herencia, los mecanismos del flujo de información y regulación genética, la manipulación de bloques de secuencias nucleotídicas, secuenciación de diversos genomas (incluido el humano) y la modificación de secuencias de bases en genes de interés para la industria y la medicina, han puesto al alcance del médico y el paciente intervenciones específicamente dirigidas a enfermedades hereditarias, cancerosas (disponiendo por fin de los mecanismos inmunitarios y ayudados por virus oncolíticos) o reumatoides (con el bloqueo del factor de necrosis tumoral como prototipo). Las enfermedades transmitidas por el genoma mitocondrial (mtADN) se han visto rezagadas por su enorme complejidad; sin embargo, debido a la actual experiencia en fertilización *in vitro*, este campo de herencia mitocondrial se encuentra al alcance de medidas intervencionistas a nivel técnico.

Con ello, la biomedicina sigue compitiendo cada vez más fuerte y rápidamente con la evolución natural del humano. Las tragedias biológicas, como las plagas por infecciones (tuberculosis y SIDA con 1.5 y 1.2 millones en 2014, respectivamente, representaron las principales causas de muerte por enfermedades infecciosas en todo el mundo, según el reporte de la OMS en 2015), la fiebre puerperal (el primer ejemplo del uso exitoso de estadística en medicina), entre otras enfermedades (cardíacas), están siendo mejor tratadas y las terapias basadas en evidencia, y no en opinión, siguen tomando su lugar. Actualmente la manipulación humana de su propia herencia es un campo fascinante y preocupante a la vez.

La transferencia de material genético siempre ha existido en la naturaleza. Es común en vi-

rus y bacterias (procariotes), que además de transmitirlos verticalmente (de padres a hijos) lo hacen entre ellos mismos de manera lateral. En organismos eucariotes (células con núcleo anatómicamente definido), la transmisión es fundamentalmente vertical, aunque estas células son en realidad híbridos entre bacterias y procariotes originales. Este suceso apareció hace más de mil millones de años y se conserva hasta la fecha. Las mitocondrias (organelos de células eucariotas animales) son estructuras de origen bacteriano que fueron asimiladas por el proceso de endosimbiosis. Lo mismo sucedió con los cloroplastos de las células vegetales. Durante ese proceso de vida unitaria, la mayor parte de los genes originales de la mitocondria han migrado al núcleo eucariote, que recíprocamente suple con sus genes nucleares las funciones importantes de la mitocondria, con la finalidad de formar una unión indisoluble, es decir, una unión de interdependencia mutua.

Las mutaciones patogénicas de la función mitocondrial se originan en los genes localizados en la mitocondria y el núcleo eucariote, y representan el grupo más complejo de enfermedades hereditarias.² Por si fuera poco, no existe una sola mitocondria por célula, sino miles de ellas; además, cada una contiene incluso una decena de copias de mtADN y no todas las copias contienen secuencias nucleotídicas iguales (homoplasmia), sino diferentes dentro de una misma célula (heteroplasmia) y entre diferentes células del organismo. Esta es la razón de que hasta ahora no exista una opción clínica viable para evitar la transmisión vertical de dichos padecimientos a la progenie. Las únicas opciones, sobre todo en mutaciones homoplásticas, se limitan a la donación de óvulos o la adopción. Cuando las mutaciones permiten llegar a la etapa adulta de la persona, solo es posible controlar las complicaciones cardíacas, diabéticas y epilépticas. La mayor parte son fatales en etapas tempranas, debido a la alteración de la síntesis de



proteínas en las mitocondrias y la replicación de su ADN. Cuando el defecto se localiza en el proceso de fosforilación oxidativa, específicamente relacionado con ubiquinona (otro acarreador de electrones), entonces puede indicarse su suplementación en la dieta. Hasta el momento no han sido confiables las investigaciones que han intentado aumentar la función mitocondrial en modelos animales.

Los trasplantes han representado una opción viable dentro de la medicina; por ejemplo, el de órganos corporales (riñón, hígado o corazón) por lesiones y disfunción, células hematopoyéticas en pacientes con cáncer sanguíneo, incluso el de miembros y cara en situaciones o accidentes complejos.

Ante este panorama surgen diversas preguntas:

¿Pueden trasplantarse los organelos mitocondriales del óvulo? 1) desde luego, pero es necesario deshacerse de todas y cada una de las mitocondrias, 2) es difícil identificar y localizar a las que contienen el mtADN patogénico, y 3) aún si fuera posible, el daño infligido al óvulo sería grande. Quizá lo más conveniente sea extraer el núcleo sano del óvulo o del pronúcleo del cigoto y colocarlo “en casa nueva”, sin inquilinos, claro. Es decir, para esto se requiere de la célula germinal índice (primer progenitor), de la fecundación espermática (segundo progenitor) y de una donación a la madre, de otra femenina con mtADN no patogénico y sin información genética nuclear (tercer progenitor). En caso de utilizar el cigoto de la paciente, la manipulación se inicia en dos vías paralelas: a) el oocito es fertilizado para obtener el cigoto, y b) el óvulo donado, previamente fertilizado y en etapa de pronúcleo, es enucleado. Posteriormente: c) el pronúcleo de a) es transferido al cigoto enucleado de b). Estos ensayos, conocidos como reemplazo mitocondrial, se han realizado en oocitos humanos.^{3,4}

¿Esta opción ofrece un “final feliz” para las madres y las parejas afectadas, incluso para la sociedad en general y la médica en particular? La vida y la medicina son entidades complejas. Las “soluciones” son parciales y presentan complicaciones inherentes; por ejemplo: en pacientes con infarto cerebral ¿debe omitirse la prescripción de anticoagulantes o indicar tratamiento con rtPA durante las primeras 3 a 4 horas y provocar la hemorragia cerebral?

Desde el punto de vista biológico, el genoma humano incluye al mtADN. Si bien es cierto que cada molécula de mtADN contiene solo 17,000 pares de bases y 37 genes *versus* la nuclear de 3,000 millones de pares de bases y casi 20,000 genes, entonces deducimos que 1,500 genes nucleares están implicados en la función mitocondrial y, viceversa, el intercambio mitocondrial en dos cepas de *Drosophila melanogaster* (moscas de la fruta) afecta a 1,000 genes nucleares. Incluso en ratones se obtienen resultados semejantes.

Si todo progresara bien, ¿Esta opción es favorable para realizar una mayor manipulación del genoma humano? y ¿Abrirá un camino hacia la eugenesia? La sociedad actual maneja bien la eufenesia, es decir, la cirugía plástica facial, la remodelación de senos, cadera y glúteos, hasta la liposucción; todo ello sin una buena regulación. Aunque implica sólo un cambio estético para obtener un fenotipo visual particular, no se tienen problemas éticos con este abordaje; sin embargo, el fantasma de la eugenesia es un asunto serio que debemos reconocer y tomarlo en cuenta. También es importante considerar qué hacer si la ética es un pensamiento y una actividad de carácter reactivo, que se activa en respuesta a los nuevos sucesos, sobre todo en procesos biológicos donde a pesar de una constante exploración del panorama “la liebre salta donde menos se espera”.

Los riesgos encontrados en la mosca y el ratón tienen la gran objeción de tratar con organismos altamente consanguíneos que resultan de la selección humana, con el objeto de obtener cepas "puras" y eliminar variaciones individuales en la explicación de resultados experimentales. Esta situación favorece los resultados de combinaciones incompatibles.

Teórica y prácticamente tienen poca importancia en el humano. Hace 40,000-50,000 años tuvimos apareamientos sexuales con *Homo neanderthalensis*. Actualmente, 5 a 10% de nuestro ADN proviene de ellos. Las poblaciones humanas han seguido entremezclándose y no se ha identificado ninguna alteración de incompatibilidad mitocondria-núcleo.

Estos y más aspectos detallados se han consultado, durante varios años, con investigadores y el público en Inglaterra a través del *UK Human Fertilisation and Embryology Authority*. Como resultado, el Parlamento Inglés aprobó a principios del 2015 el procedimiento de reemplazo mitocondrial en el humano. Su aplicación es específica y sólo para evitar enfermedades serias; queda prohibido como tratamiento de infertilidad o para editar y cambiar secuencias nucleotídicas. Los centros de reproducción que realicen el procedimiento serán aprobados con una licencia que garantice su competencia y cada paciente tendrá que seleccionarse individualmente. Además, dichos centros estarán

obligados al monitoreo clínico de los niños nacidos. El cálculo de mujeres elegibles es aproximadamente de 150 por año en Inglaterra y de 800 por año en Estados Unidos, evaluadas a través del Instituto de Medicina y la FDA.

Esas disposiciones y su puesta en práctica servirán de referencia para futuras intervenciones del ADN. Las técnicas moleculares para realizar la cirugía fina en sitios precisos del ADN existen desde hace algunos años. Su aplicación en humanos es profesionalmente adecuada y superior a las opciones actuales, además de ser éticamente aceptables. Por ejemplo, ¿acaso es preferible someter a una paciente con mutaciones patogénicas en sus genes BRCA1/BRCA2 a mastectomía bilateral e implantes posteriores, en lugar de editar dichas secuencias? El futuro es, sin duda, más interesante y complejo, o simplemente complejo y por ello más interesante.

REFERENCIAS

1. Castañeda, M. Antología de biología molecular. 2ª ed. México: UNAM, 1985.
2. Lightowlers R, Taylor R y Turnbull D. What is new in mitochondrial disease, and what challenges remain? *Science* 2015;349:1494-1499.
3. Tachibana M, Amato P, Sparman M, Woodward J, Sanchis DM, Ma H, et al. Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature* 2013;493:629-631.
4. Paull D, Emmanuele V, Weiss KA, Treff N, Stewart L, Hua H, et al. Nuclear genome transfer in human oocytes eliminates mitochondrial DNA variants. *Nature* 2013;493:632-637.