

## Clonació i teràpies gèniques

### *Clonación y terapias génicas*

### *Cloning and gene therapies*

**Núria Golet Pascual**

*Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona*

*E-mail: Núria Golet Pascual (nuriagolet@hotmail.com)*

#### **Resum:**

Quan parlem de fills triparentals parlem de transferència d'ADN mitocondrial d'un donador, aquesta tècnica es vol utilitzar per erradicar malalties mitocondrials en nounats, ja que aquestes solen tenir unes conseqüències fatals. Però es possible? Quins debats morals hi ha al respecte?

La clonació humana sempre ha sigut tema de debat des de que van començar a sortir les tècniques amb cèl·lules mare, però és ètica la seva obtenció i manipulació? Es possible crear un clon de la nostra espècie? Aquestes són algunes de les preguntes que es plantegen però darrere d'aquestes preguntes hi ha moltes altres respostes morals que hauríem d'obtenir, com el perquè de la seva creació i els drets humans que tindria aquest clon. També es planteja el debat de si seria una bona idea clonar espècies extintes com un neandertal, però un altre cop darrere d'aquest debat hi ha una immensa quantitat de preguntes ètiques per fer-se al respecte.

L'edició gènica d'embrions humans està cada vegada més a prop. Actualment s'està perfeccionant la tècnica de CRISPR-Cas9, la qual permet l'edició gènica cel·lular, però es podrien fer bebès a la carta? Seria moralment correcte editar les característiques d'un embrió? I si fos per erradicar malalties gèniques? Alguns autors plantegen que hem d'aturar-nos, altres que és correcte únicament per erradicar malalties. T'invitem a reflexionar davant dels debats que es plantegen.

**Paraules clau:** Fills triparentals, malalties mitocondrials, clonació, edició gènica i CRISPR-Cas9

#### **Resumen:**

Cuando hablamos de hijos triparentales hablamos de transferencia de ADN mitocondrial de un donador, esta técnica se quiere utilizar para erradicar enfermedades mitocondriales en recién nacidos, ya que estas suelen tener unas consecuencias fatales. Pero ¿es posible? ¿Qué debates morales hay al respecto?

La clonación humana siempre ha sido tema de debate desde que empezaron a salir las técnicas con células madre, pero ¿es ética su obtención y manipulación? ¿Es posible crear un clon de nuestra especie? Estas son algunas de las preguntas que se plantean, pero detrás de estas

preguntas hay muchas otras respuestas morales que deberíamos obtener, como el porqué de su creación y los derechos humanos que tendría este clon. También se plantea el debate de si sería una buena idea clonar especies extintas como un neandertal, pero otra vez detrás de este debate hay una inmensa cantidad de preguntas éticas para hacerse al respecto.

La edición génica de embriones humanos está cada vez más cerca. Actualmente se está perfeccionando la técnica de CRISPR-Cas9, la cual permite la edición génica celular, pero ¿se podrían hacer bebés a la carta? ¿Sería moralmente correcto editar las características de un embrión? ¿Y si fuera para erradicar enfermedades génicas? Algunos autores plantean que debemos detenernos, otros que es correcto únicamente para erradicar enfermedades. Te invitamos a reflexionar ante los debates que se plantean.

**Palabras clave:** Hijos triparentales, enfermedades mitocondriales, clonación, edición génica y CRISPR-Cas9

### Summary:

When we talk about triparental children we are talking about mitochondrial DNA transfer from a donor, this technique is intended to be used to eradicate mitochondrial diseases in newborns, since these usually have fatal consequences. But is it possible? What moral debates are there about it?

Human cloning has always been a topic of debate since stem cell techniques began to come out, but is it ethical to obtain and manipulate them? Is it possible to create a clone of our species? These are some of the questions that arise but behind these questions there are many other moral answers that we should obtain, such as the reason for its creation and the human rights that this clone would have. The debate also arises as to whether it would be a good idea to clone extinct species such as a Neanderthal, but again behind this debate there are an immense number of ethical questions to ask about it.

Gene editing of human embryos is getting closer and closer. The CRISPR-Cas9 technique, which allows cell gene editing, is currently being perfected, but could babies be made on demand? Would it be morally correct to edit the characteristics of an embryo? What if it were to eradicate gene diseases? Some authors argue that we must stop, others that it is correct only to eradicate diseases. We invite you to reflect on the debates that arise.

**Keywords:** Triparental children, mitochondrial diseases, cloning, gene editing and CRISPR-Cas9

## Introducció

Les tècniques que utilitza la ciència amb l'objectiu d'editar l'ADN humà, des dels seus inicis, ha sigut tema de controvèrsia i polèmica per a molts col·lectius. En aquest article mencionarem diferents tècniques genètiques i explicarem possibles utilitats d'aquestes amb alguns dels debats morals associats.

Per poder entrar a un punt de vista crític, fet que pretén fomentar aquest escrit, cal plantejar-se i entendre diferents qüestions: Quina necessitat estarà suplint l'estudi realitzat pels científics? O millor dit, quina es la finalitat de l'estudi o experiment? Quines seran les conseqüències de l'aplicació de l'estudi? Tindrà efectes perjudicials? Aquestes i altres preguntes ens les anirem plantejant al llarg de l'article.

Aquest article es basa en els Treballs de Tutorització per grups impartits a l'assignatura de Biologia del Desenvolupament, al grau de ciències biomèdiques de la UB, amb el nom de "Sexe, Desenvolupament i Rock'n'roll", impartits pel Dr. David Bueno.

## Fills triparentals? Tres pares?

Fills triparentals? Què és això? Tres pares? Sona una bogeria que un nounat pugui tenir tres progenitors, però aquest fet està cada vegada més a prop. Ens referim a fills triparentals a aquells zigots els quals tindran el ADN nuclear matern i patern i l'ADN mitocondrial d'un donador, per tant parlem de transferència de mitocondris (transferir mitocondris d'una cèl·lula a una altra).

Actualment hi ha varies tècniques de transferència mitocondrial, l'ús d'aquesta tècnica com a procediment clínic està cada vegada més a prop de ser una realitat, tot i així hi han varies preguntes que es plantegen al respecte fent que aquest tema encara sigui objecte de debat davant dels professionals.

Un dels temes més importants al respecte plantejats són les raons per les quals unes tècniques són més adequades que altres per a la prevenció de malalties mitocondrials i les inquietuds respecte els afectes adversos que poden tenir els embrions i les criatures resultants, a banda de possibles incompatibilitats entre el genoma nuclear i el mitocondrial.

Tot i això aquesta tècnica proposa una teràpia per malalties mitocondrials en embrions, a més a més de millorar la fertilitat en dones d'edat avançada o que pateixen diabetis. Però, què són aquestes malalties mitocondrials?

### **Malalties mitocondrials**

Les mutacions en el ADN mitocondrial s'hereten de la mare (ja que és la que dona el citoplasma de la cèl·lula durant la formació del zigot). Aquestes mutacions poden tenir unes conseqüències fatals o molt greus als nounats; la gravetat de la malaltia depèn de la mutació del gen específic i la proporció d'ADN mutat, en cada cèl·lula i teixit. Aquestes mutacions afecten a un gran nombre de nens i nenes nascudes cada any, i per tant el fet de poder erradicar-les amb aquestes tècniques podria millorar la vida de moltíssimes persones. Encara que això soni molt idíl·lic,

encara presenta moltes controvèrsies ja sigui pel fet de la edició d'embrions o per incompatibilitats entre els genomes del donador i qui rep la transferència.

Les estratègies actuals per prevenir la transmissió de malalties mitocondrials a la descendència inclouen tècniques conegudes com el recanvi de mitocondries i l'edició de gens mitocondrials. Tot i que aquesta tecnologia hagi estat utilitzada i actualment ja hagi nascut el primer humà amb mitocondries d'un donant, aquestes tècniques presenten diferents aspectes a discutir, com problemes de seguretat en relació a possibles desajustaments entre l'ADN nuclear i el mitocondrial o l'anomenat *fenomen de reversió*. Encara que hi hagin tècniques que puguin semblar més òptimes des d'un punt de vista ètic, alguns experts afirmen que aquestes no estan preparades encara per a ser aplicades en clínica.

### Debats ètics

Un tema comú de debat sobre la millora humana és si hi ha diferència moral entre les intervencions terapèutiques genètiques prenatales i les intervencions de millora genètica prenatal. Respecte aquest tema s'argumenta que no hi ha diferència moral entre els dos tipus d'intervencions, i per tant si s'accepta un s'haurien d'acceptar els dos com a èticament correctes. Contràriament a aquest punt, es podria dir que sí que hi ha una distinció moral entre les intervencions terapèutiques genètiques prenatales i les intervencions de millora genètica prenatal, acceptant la primera com a moralment correcta i sota certes circumstàncies, tal com afirmen els punts de vista més bioconservadors. La segona condició que hauria de complir-se per a tal de que sigui moralment correcta és poder suposar el consentiment de l'embrió, entrant en debat quin seria el grau del problema per tal de poder suposar l'acceptació.

## Clonació humana? És possible?

El concepte de *clon* fa referència a un individu amb la mateixa dotació genètica que un altre. Primerament en centrarem en el grau cel·lular i entendre correctament que és una cèl·lula mare, la seva obtenció i els problemes ètics que presenten. Les cèl·lules mares són aquelles capaces de transformar-se en qualsevol teixit de l'individu i per tant són el concepte clau de la clonació, però d'on s'obtenen aquestes cèl·lules mare?

La manera més tradicional i que crea més controvèrsia és l'obtenció de cèl·lules mare embrionàries. Tot i això recentment s'ha aconseguit obtenir cèl·lules mare induïdes a partir de cèl·lules d'altres teixits, fent que l'ús de les primeres en investigació sigui redundant.

La utilització de cèl·lules mare en investigació és un tema que crea molta polèmica i debat. Punts de vista més conservadors afirmen que allò que té potencial per a convertir-se en un individu sencer ha de tenir els mateixos drets que una persona; en canvi, altres punts de vista afirmen que només perquè quelcom tingui el potencial de convertir-se en una altre diferent no ha de ser tractat com allò al que dona el seu potencial. L'argument més comú que demostra la diferència moral entre les cèl·lules mare embrionàries i les induïdes és que aquestes per si soles no poden donar un organisme adult, ja que necessiten molts altres factors que intrínsecament no tenen.

Quan es parla del propòsit de clonació d'individus adults alguns autors argumenten que s'hauria de prohibir, ja que la vida del clon es veuria molt condicionada, l'autonomia d'aquestes persones clonades i manipulades genèticament es veuria condicionada per el coneixement de les

persones que han creat aquest clon, fet que aquest no pugui assumir la plena responsabilitat dels seus actes. A banda d'això es veuria una clara violació dels drets humans, tot i que no hi han evidències d'aquests fets.

### ***Es podria reviure un neandertal?***

Al 1997 es va realitzar la primera clonació en mamífers, la ovella Dolly. Aquest fet va demostrar que es podia clonar i editar genèticament, a més a més de crear molta controvèrsia i debat, la única àrea ètica d'acord amb aquest tema és que no hem de tractar de crear nous essers humans amb aquestes tècniques, mentre que els especialistes en ètica tenen preferències per reduir la llibertat amb restriccions externes i altres qüestionen l'enfoc per motius més aviat religiosos i morals més profunds.

Una vegada demostrat que els mamífers es podien clonar sorgeixen moltes altres preguntes com per exemple, per a què podríem utilitzar la clonació? Podríem reviure espècies extintes? Quins problemes podria portar això?

Al 2010 es va seqüenciar el ADN dels neandertals de manera completa, tenint aquesta informació es va plantejar si amb les tècniques d'edició gènica una mare humana o ximpanzé podria gestar un clon neandertal, però quines conseqüències ètiques podria portar això? Podríem reviure la espècie? En alguns articles es discuteix aquest tema i s'arriba a la conclusió que podria causar un efecte de coll d'ampolla (una població és creada a partir de pocs individus fet que dona molt poca variabilitat genètica) a més a més de la poca viabilitat de l'embrió. Fa uns anys es va intentar clonar una espècie de cabres extintes, dels 439 òvuls creats només 57 es van convertir en embrions i únicament un va néixer. També s'han de considerar totes les implicacions ètiques al respecte i com seria l'adaptació al medi d'aquesta espècie ja extinta.

### **Edició gènica d'embrions humans, bebès a la carta?**

L'edició gènica d'embrions humans és un tema molt parlat i estudiat avui en dia, però en quin punt estem? És una realitat? Els estudis comparatius s'han vist impulsats pels recents avanços tecnològics en l'anàlisi unicel·lular, permetent l'anàlisi en profunditat de l'embrió humà. Aquest camp podria cobrar més impuls ja que les noves tecnologies d'edició del genoma podrien permetre estudis genètics funcionals del genoma humà, com podria ser el sistema d'edició del genoma per CRISPR-Cas9.

CRISPR-Cas9 és una tècnica que permet editar el genoma de la cèl·lula hoste utilitzant virus creats a partir de processos biotecnològics. Tot i que l'edició d'embrions humans porti molta polèmica s'han fet molts estudis respecte el CRISPR podent afirmar que encara no és suficientment segura o eficient com per aplicar-se terapèuticament. Malgrat l'edició de la línia germinal basada en aquesta tècnica actualment estigui lluny de ser suficientment eficient, es creu que aquesta tecnologia podria ser extremadament útil en investigació bàsica en el desenvolupament humà, ja que en investigació no és tan important la viabilitat de l'embrió i l'eficiència.

### Hem d'aturar-nos?

Alguns experts demanen que s'aturi la investigació per resoldre problemes de seguretat i ètica degut als rumors de que s'han utilitzat tècniques d'edició de gens de precisió per modificar l'ADN humà, els investigadors demanen una moratòria sobre l'ús d'aquestes tècniques reproductives. Preocupa que una protesta pública sobre una violació ètica d'aquest tipus pugui obstaculitzar una àrea en desenvolupament terapèutic. Ja s'han utilitzat procediments d'edició de gens per corregir defectes genètics en persones (com l'edició de glòbuls blancs), hi ha el neguit de la possibilitat de produir bebès de disseny.

Altres científics no estan d'acord amb aquesta postura i creen que el potencial per eliminar malalties hereditàries ha de continuar en constant investigació.

### Per concloure...

Hem de tenir en compte que totes aquestes tècniques mencionades estan en constant evolució, ja sigui per un ús terapèutic o per investigació. Tot i això els problemes ètics relacionats són una gran font de debat i amb molts objectors darrere. També hem de pensar que tota investigació planteja certes preguntes que responen el perquè i el impacte que poden generar. Aquestes són les respostes que hauria d'obtenir tot investigador abans d'iniciar el seu projecte.

### Bibliografia:

Reznichenko, A., Huyser, C. & Pepper, M. (2016). Mitochondrial transfer: Implications for assisted reproductive technologies. *Applied & Translational Genomics*, 11, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.atg.2016.10.001>

Kang, E., Wu, J., Gutierrez, N. M., Koski, A., Tippner-Hedges, R., Agaronyan, K., Platero-Luengo, A., Martinez-Redondo, P., Ma, H., Lee, Y., Hayama, T., Van Dyken, C., Wang, X., Luo, S., Ahmed, R., Li, Y., Ji, D., Kayali, R., Cinnioglu, C., . . . Mitalipov, S. (2016). Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Nature*, 540(7632), 270-275. <https://doi.org/10.1038/nature20592>

Gómez-Tatay, L., Hernández-Andreu, J. & Aznar, J. (2017). Mitochondrial Modification Techniques and Ethical Issues. *Journal of Clinical Medicine*, 6(3), 25. <https://doi.org/10.3390/jcm6030025>

Palacios-González, C. (2016). Ethics of Mitochondrial Replacement Techniques: A Habermasian Perspective. *Bioethics*, 31(1), 27-36. <https://doi.org/10.1111/bioe.12307>

Devolder, K. (2009). To be, or not to be? *EMBO reports*, 10(12), 1285-1287. <https://doi.org/10.1038/embor.2009.244>

Mameli, M. (2007). Reproductive cloning, genetic engineering and the autonomy of the child: the moral agent and the open future. *Journal of Medical Ethics*, 33(2), 87-93. <https://doi.org/10.1136/jme.2006.016634>

Häyry, M. (2018). Ethics and cloning. *British Medical Bulletin*, 128(1), 15-21. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy031>

May, J. (2015). Emotional reactions to human reproductive cloning. *Journal of Medical Ethics*, 42(1), 26-30. <https://doi.org/10.1136/medethics-2015-102738>

Fiester, A. (2005). Ethical Issues in Animal Cloning. *Perspectives in Biology and Medicine*, 48(3), 328-343. <https://doi.org/10.1353/pbm.2005.0072>

Plaza Reyes, A. & Lanner, F. (2017). Towards a CRISPR view of early human development: applications, limitations and ethical concerns of genome editing in human embryos. *Development*, 144(1), 3-7. <https://doi.org/10.1242/dev.139683>

Cyranoski, D. (2015). Scientists sound alarm over DNA editing of human embryos. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature.2015.17110>