

Ética, embriones y mitocondrias

En el número del pasado 17 de septiembre, *Nature* publicó el trabajo de Tachinaba *et al.*, titulado Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells (*Nature* 2009;461:367-372). Para que no pasara inadvertido, aparecía precedido de un comentario de E A Shoubridge (Asexual Healing. *Nature* 2009;461:354-355). Para hacer patente la importancia del artículo de Tachibana, la revista lo había divulgado anticipada, en versión virtual, el 27 de agosto. Y para llamar la atención sobre él, incluía un artículo editorial en la edición ordinaria de ese día (The ethics of egg manipulation. *Nature* 2009;460:1057).

Ese despliegue informativo despertó lógicamente un interés intenso, aunque fugaz, en los medios de comunicación. Sería desacertado dejar pasar sin comentario tanto lo que el artículo dice en sí, como la forma en que la “noticia” fue presentada al público en los medios de comunicación. Ambos aspectos (el trabajo publicado y su difusión social) nos ofrecen la oportunidad de practicar y difundir la lectura de la información científica.

1. Un experimento animal sin tacha

El proyecto de los investigadores del Centro Nacional de Investigación en Primates y de la Universidad de Ciencias y Salud, de Oregon, iba dirigido a probar la posibilidad de una nueva vía terapéutica para las enfermedades causadas por mutaciones del mtDNA. Por trabajos anteriores, tenían experiencia de que el complejo huso mitótico-cromosomas del ovocito recién ovulado, cuando entra en metafase II, constituye un bloque que se puede aspirar en una micropipeta. Lo importante es que el complejo aparece en estado muy puro, es decir, sin contaminación de orgánulos citoplasmáticos, en particular, sin mitocondrias. Eso les llevó a concebir la idea ofrecer a las mujeres afectadas por mutaciones del mtDNA una opción reproductiva que evitara la transmisión de enfermedad a sus hijos. Se trataría de sustituir el genoma mitocondrial enfermo por otro sano, mediante la transferencia del complejo huso mitótico-cromosomas mutado (ST: spindle-chromosomal complex transfer) al citoplasto (citoplasma enucleado) de un ovocito con mtDNA sano.

El trabajo corresponde a un experimento exploratorio de factibilidad, llevado a cabo en animales sanos, libres de enfermedad mitocondrial. No se trata de ensayo terapéutico. Los investigadores se propusieron demostrar si era posible poner en práctica la ST en primates no humanos con técnicas no lesivas y con la garantía de no *infectar* el citoplasto receptor con mitocondrias dañadas. (Hay ya no pocos trabajos que han aplicado la ST en experimentación reproductiva humana y veterinaria: una búsqueda en Google de “Metaphase-II karyoplast transfer” da casi 3000 respuestas).

El estudio resultó impecable; para mi gusto, demasiado perfecto. La producción de ovocitos ST y la fecundación de éstos funcionaron cabalmente. Los embriones ST

resultantes demostraron poseer una capacidad de desarrollo tan buena o mejor que la de los embriones testigo, tal como revelaron dos pruebas distintas: fueron capaces, de un lado, de dar origen a dos líneas estables de células troncales embrionarias; y, de otro, de ser gestados a término. De 15 embriones ST transferidos a la trompa de macacas nacieron cuatro animales, dos de ellos resultado de una gestación gemelar. Una escrupulosa investigación, con las técnicas más avanzadas de la genética molecular, no pudo detectar, ni en los cultivos de células troncales embrionarias, ni en los cuatro animales nacidos, indicios del mtDNA de los citoplastos donantes.

El trabajo, abastecido de una información suplementaria convincente, por no decir que apabullante, es una exhibición de virtuosismo técnico. Lo único que falló a los investigadores fue el intento de usar la técnica de electrofusión para introducir el carioplasto (complejo huso mitótico-cromosomas con membrana celular) en los citoplastos receptores, pues provocaba una alteración de la fase final de la mitosis II. Con reticencia, hubieron de emplear los investigadores un extracto de virus Sendai, que resultó plenamente satisfactorio: no sólo fusionaba carioplasto y citoplasto, sino que consentía que la mitosis se reanudara, como es lo normal, sólo tras la fecundación in vitro (no después de la ICSI, que, curiosamente, inhibía el desarrollo de los embriones a blastocisto).

Tachinaba y sus colegas, bajo el liderazgo del investigador principal, Shoukhrat Mitalipov, vieron así confirmadas brillantemente sus expectativas. Pero su proyecto, sin embargo, no ha hecho más que empezar. Está incompleto. Antes de llegar a conclusiones firmes, es necesario observar, durante un plazo largo, de años, el desarrollo de un número suficiente de animales nacidos mediante ST.

2. Implicaciones para la medicina

Pero, en fin de cuentas, se trata de un estudio que mira a la prevención de las enfermedades por mutación del mtDNA en el ser humano. Y eso lo carga ya ahora de una fuerte tensión ética. Un proceder al que no se han de oponer objeciones éticas significativas en experimentación animal, ha de ser objeto de rechazo cuando afecta a la vida y la dignidad humanas.

“Todos los procedimientos sobre los animales fueron aprobados por el Comité Institucional de Cría y Uso de Animales”: en esas pocas palabras expresan Tachibana *et al.* toda la ética explícita de su artículo, una ética “administrativa”, aceptable cuando experimentamos sobre animales, aunque se tratara de primates no-humanos; pero insuficiente cuando estamos al otro lado de la frontera hombre-animal, tan borrosa en este Darwin’s Year 2009.

La solución de la ST, ¿es aplicable directamente al hombre? Los autores nos dicen que su intención es trasladar la ST a la clínica humana, pues estiman que, ante la escasa eficacia de los tratamientos ahora disponibles, la técnica descrita debe usarse para

conseguir dar a ciertas mujeres niños libres de las enfermedades debidas a mutaciones de su DNA mitocondrial ovocitario: "Para tal fin, podría extraerse, de un ovocito de la paciente con mutaciones del mtDNA, el material genético nuclear para trasplantarlo a un ovocito enucleado que, donado por una mujer sana, tenga su mtDNA normal".

3. Problemas éticos

Dejando a un lado, como ya he dicho, la ética sustantiva del respeto a la vida y a la dignidad del embrión humano (el anónimo editorialista de Nature se lamentaba, en la maniobra disuasoria, ya habitual, de que sigan siendo muchos los que vean la producción de embriones humanos para fines de investigación como una violación de la santidad de la vida humana), el tratamiento propuesto encuentra, del lado de la ley y de la ética institucional, algunos escollos considerables.

El tratamiento conllevaría una modificación del genoma humano. El propio Mitalipov lo reconoce: "No es una simple forma de terapia génica. Es reemplazar, en la línea germinal, unos genes por otros, que por supuesto serán transmitidos a las generaciones futuras. Y eso preocupa". Los expertos, en sus comentarios a los medios sobre la ST, han hecho frecuentes alusiones a los riesgos biológicos de esta intervención sobre la línea germinal, que, además, estaría prohibida en la mayoría de los países por la legislación o por las normas ético-institucionales, como la declaración sobre el Genoma Humano de la UNESCO. Pero piensan, en su utilitarismo, que esas leyes y normas pueden cambiar: los legisladores, si la ST resulta eficaz, terminarán por autorizarla, pues los políticos y los expertos que les aconsejan son muy sensibles a los mensajes que les llegan de los pacientes.

Por otro lado, no se sabrá en bastante tiempo si el procedimiento será eficaz. Los propios autores reconocen que los procedimientos analíticos de hoy no son totalmente fiables, aunque se inclinan a pensar que su procedimiento parece libre del riesgo de transferir mitocondrias enfermas, que no *infecta* de modo apreciable al citoplasto receptor con mitocondrias anormales. Pero no se pueden excluir otros riesgos: aspirar, trasladar y transferir un huso mitótico conlleva el peligro, todavía no determinado, de producir aneuploidías de consecuencias ordinariamente trágicas.

En cualquier caso, aparecerá la dificultad de obtener ovocitos humanos en número suficiente para entrenamiento técnico y evaluación preliminar de la ST en el ser humano. La ley prohíbe en muchos países la compra-venta de ovocitos para investigación. El editorialista de Nature se lamentaba de lo difícil que es conseguir ovocitos humanos para fines experimentales, pues apenas hay mujeres que quieran donar gratuitamente ovocitos para ensayos de laboratorio, y más bien son pocas las que quieren acudir a la paradójica "donación pagada".

Los técnicos de la reproducción asistida, ¿serán capaces de respetar la prohibición del Convenio de Oviedo de producir embriones humanos para fines experimentales? Para

cumplir una norma de Helsinki, ¿esperarán para iniciar sus ensayos clínicos el tiempo necesario para reunir la necesaria, imprescindible, información preclínica? No parece probable. Oviedo y Helsinki tienen en España fuerza obligante: no pasa eso en Estados Unidos.

Una prueba: en contradicción con lo que él había afirmado en el artículo de Nature sobre la necesidad de estudios preclínicos a largo plazo, Mitalipov enfatizaba, en unas declaraciones a la BBC, que la tecnología está lista para ser aplicada al hombre y que, en consecuencia, había solicitado ya la autorización para empezar a trabajar con embriones humanos. Más aún, abriga la esperanza de que pronto pueda hacerlo con pacientes.

¿Qué hay detrás de esa premura? ¿Una mente científica, ávida de conocimientos y comprobaciones? ¿Un corazón compasivo, que arde en deseos de ahorrar sufrimientos a toda costa? ¿Una muy humana ambición de fama y prestigio? ¿La demasiado humana *auri sacra fames*? ¿Una emotivista mezcla de todo, que enturbia el análisis ético, que apetece el reconocimiento social? No se puede olvidar que, en investigación biomédica, se practica mucho el arte de apelar a los sentimientos del público, de atizar la pena que el buen pueblo siente ante el sufrimiento, en especial del de los niños. Mitalipov dijo a la BBC: “Se calcula que cada 30 minutos nace un niño con una devastadora enfermedad [mitocondrial] y pienso que deberíamos evitarlo”. La cruzada está lanzada. Pero no es fácil saber si lo dicho es cierto o es una piadosa exageración. No hay todavía datos fiables acerca de la incidencia de las mutaciones mitocondriales “devastadoras”, que, además, parecen ir precedidas de una elevadísima tasa de abortos espontáneos, de segundo y tercer trimestre. Pero que Mitalipov haya usado una cronología de alta resolución (“cada 30 minutos”, no “cada media hora”, o “más de 20 niños cada día”) presta al dato una máscara de precisión “científica” que induce al oyente a prestar su anuencia: un uso impropio de la autoridad científica.

4. La autoría del artículo y su dinámica

Tal como exige la normativa ética de la publicación científica, el artículo incluye una nota sobre lo que los diez autores han contribuido al trabajo. Comienza la nota diciendo que Shoukhrat Mitalipov y Masahito Tachinaba concibieron el estudio, diseñaron los experimentos y realizaron las micromanipulaciones para la ST. Y termina diciendo que Shoukhrat Mitalipov y Masahito Tachinaba analizaron los datos y escribieron el artículo.

Ellos dos, los autores primero y último, acaparan las funciones intelectuales y éticas más nobles, como son plantear y formular el problema, diseñar la metodología, ponderar los datos, organizar la estructura de la publicación, escoger las tablas y figuras, y redactar el texto. Los otros ocho coautores se encargaron, al parecer, de realizar las operaciones técnicas, ciertamente complejas y avanzadas, pero secundarias, que requería la metodología.

Estamos ante un ejemplo, a mi parecer, típico de lo que, con frecuencia cada vez mayor, ocurre en los grupos de investigación: una división del trabajo, muy funcional y eficiente, pero éticamente arriesgada, por no decir rechazable, que tiende a debilitar la responsabilidad individual de los colaboradores y a transferirla en exclusiva a los autores principales. Los autores menores se ven marginados de las funciones que he llamado nobles y desposeídos de una participación real en los aspectos creativos y éticos de los experimentos. ¿Son, en esas condiciones, autores verdaderos?, ¿son, como se propuso hace unos años, meros contribuidores?, ¿podría suceder sin quebranto ético que su nombre apareciera, no en la lista de los autores, sino en la sección de agradecimientos?

La coautoría implica la participación, plena y activa, en las diferentes fases del trabajo. Implica formar parte como persona libre de un grupo humano, de una comunidad ética más o menos duradera, y no como un subordinado, éticamente ciego, que cumple órdenes o ejecuta encargos. Ser coautor no se reduce a desempeñar una función técnica; no consiste en elaborar una pieza del rompecabezas y dejar que sean otros quienes lo compongan. Un concepto robusto de coautor implica que todos y cada uno de los que firman un artículo asumen - en lo científico, en lo técnico, en lo ético - su responsabilidad personal e indelegable por la totalidad del trabajo. Ese es el precio que el coautor ha de pagar para disfrutar legítimamente del crédito y prestigio que le reporta el artículo publicado.

Volviendo al caso que nos ocupa. Es fácil hoy, si se dispone de tiempo y acceso a internet, hacerse una idea bastante real de la trayectoria académica y de las publicaciones de los científicos. Buena parte de los colaboradores de Tachinaba y Mitalipov están dando los primeros pasos en su carrera investigadora. Con sus contribuciones al artículo, han demostrado ser muy buenos técnicos. Pero, según la nota de Author Contributions se han limitado a una función servil. ¡Ojalá no les falte carácter ético para afrontar, en el respeto de la vida y la dignidad del hombre, sus futuras tareas en la ST en seres humanos!

5. Lo que los nuestros medios nos contaron

En la última semana de agosto, los medios de comunicación de nuestro país dieron cuenta puntual de la noticia. Construyeron sus informaciones sobre dos apoyos: sobre el artículo de la revista *Nature*, ya fuera en su versión virtual difundida por anticipado, ya en alguna versión resumida de agencia; y sobre los comentarios que pudieron obtener de los expertos en Biología celular o Genética o que los propios periodistas científicos añadieron.

Merece la pena, a mi parecer, referirse primero al sesgado optimismo cientifista con que la noticia ha sido comunicada. No me refiero sólo a los titulares, que, para llamar la atención del lector, proclaman como realidad presente lo que es una primera tentativa

exploratoria (“Un trasplante de ADN corta la transmisión de graves enfermedades hereditarias”; “Los óvulos podrán ‘curarse’ de enfermedades maternas”; “Una nueva técnica frena la herencia de enfermedades genéticas en monos”). Tampoco me refiero a errores de datos, disculpables en las aceleradas circunstancias en que el texto de la noticia ha de ser elaborado (entre otros, los relativos al número de animales tratados y “curados”; a la confusión entre ovocitos II y pre-embryones; a la inculpción de las mutaciones del mtDNA como causa de trastornos que nada tienen que ver con ellas; sobre la residencia en el DNA nuclear de la abrumadora mayoría de los genes que regulan la síntesis de las diferentes proteínas mitocondriales, que reduce la función del mtDNA a un papel de segunda fila).

Lo sorprendente son errores de bulto sobre datos esenciales del experimento. Detrás de ellos no hay pereza o descuido, sino el difundido “prejuicio triunfalista” a favor de la investigación biomédica. Muchos periodistas, y también algunos expertos han dado, en virtud de ese prejuicio, una versión exagerada, irreal, del experimento de Oregon.

Dicen unos que en el experimento “los óvulos de una hembra portadora de la enfermedad mitocondrial recibieron un tratamiento de ‘limpieza’, fueron fecundados in vitro e implantados de forma convencional, y han dado lugar a cuatro monitos”. Dice un experto: “Lo que hicieron fue coger un ovocito con ADN mitocondrial mutado y transfirieron su ADN nuclear a otro ovocito sano”. Ese experto nos aclara a continuación que los investigadores consiguieron combinar en una sola célula el ADN nuclear sano por parte de la madre (mono A) y el ADN mitocondrial sin defectos aportado por la donante (mono B). Añade otro más: “La técnica actúa directamente sobre el óvulo, sustituyendo el ADN mitocondrial dañado por el del óvulo de una donante sana. [...] La técnica funciona y parece segura, al menos en monos. Dos macacos concebidos por esta vía han nacido y están sanos”. ¡Un milagro: la enfermedad se ha curado en monas!

Pero eso es una pifia muy seria. En ningún momento, los investigadores de Oregon han dicho que sus macacas sufrieran una mutación o enfermedad mitocondrial. Trabajaron sobre animales normales, que no transmitían enfermedad genética mitocondrial, por lo que sus crías no tenían que ser salvadas de ningún mal heredado. Ciertamente que hablan muy poco de las hembras de las que extrajeron los ovocitos. “Se obtuvieron ovocitos M-II maduros de hembras a las que se había sometido a una estimulación ovárica controlada”, dicen al resumir los métodos que emplearon, aunque no señalan cuántas emplearon en sus experimentos. Pero éstos no trataron nunca de erradicar una enfermedad inexistente, sino sólo, conviene insistir, de ver la factibilidad de una técnica. La comprobación del éxito o fracaso no se refiere en esta ocasión a comparar sanos y enfermos, sino a determinar, mediante una combinación de tres técnicas diferentes de análisis del mtDNA, si se podían detectar, en las líneas de células troncales embrionarias obtenidas y en los jóvenes macacos nacidos, mitocondrias procedentes de los citoplastos donantes que hubieran podido pasar a los ovocitos ST.

Es arriesgado ese juego de prestidigitación. Más conforme con la ética de la información es trasladar al público una visión sosegada de la marcha lenta, tanteante, de la investigación biomédica. No es bueno, porque intoxica al público, informar con prejuicio cientifista (la ciencia es capaz de solucionar los problemas de la humanidad), y hablar de tratamientos de limpieza mitocondrial, de crear ovocitos sin defectos mitocondriales, o del nacimiento de monitos libres de la enfermedad de sus madres. No es la primera vez que observo entre nuestros periodistas científicos esa entusiasta tendencia a exagerar los logros de la investigación. Los sueltos que, gracias a Internet, he podido leer en los medios de otros países sobre el trabajo de Tachinaba *et al.* muestran que, no todos, aunque sí la mayoría, los comentaristas han tratado los datos con más comedimiento y dado a sus comentarios un tono más ponderado.

6. Un comentario “sucio”

En la información ofrecida por la BBC sobre el artículo de Tachinaba *et al.*, se incluían unas declaraciones del Profesor Robin Lovell-Badge, un embriólogo británico, muy conocido por sus investigaciones sobre la genética de la determinación del sexo, en especial por haber identificado el gen SrY. Es Lovell-Badge un gran comunicador de la ciencia, que sostiene que al dirigirse al público, los científicos han de usar metáforas, y describir las cosas con palabras simples y colores vivos. No es extraño, por tanto, que a él recurran con frecuencia los medios para que comente noticias bioéticas de mucho impacto.

Dijo Lovell-Badge, a propósito de la ética de la presunta aplicación al hombre del experimento de Tachinaba: “La gente no tendría que preocuparse demasiado de las alteraciones de la línea germinal. En fin de cuentas, las mitocondrias no confieren cualidades específicamente humanas. Sería lo mismo que cambiar las bacterias de nuestros intestinos, de las que, sospecho, nadie se cuida”.

Obviamente, la comparación tiene color, es metafórica y muy original; sobre todo, impacta fuertemente. Pero, ¿es adecuada, oportuna? Creo que la bioética, hasta ahora una disciplina “encapotada”, necesita abrirse al buen humor. Conviene compensar con un poco de ironía amable la acrimonia que con tanta frecuencia contamina sus interminables debates. Los bioéticos están crónicamente necesitados de humor, socráticamente irónico, no sofisticadamente frívolo. Pero se ha de evitar que el buen humor degenera en puya irreverente, en vejación de cosas y personas.

Más allá de su carácter fecal, la metáfora de Lovell-Badge es sofista: viene a decirnos que no hay que preocuparse de las mitocondrias humanas. No era necesario que nos recordara que las mitocondrias fueron alguna vez bacterias libres que, englutidas por células de mayor tamaño, hace dos mil millones de años, vinieron a constituir las primeras células eucarióticas: eso todos lo sabemos. Pero no tiene demasiada gracia que desprecie olímpicamente la línea germinal humana, cuando en ella incluye al embrión

humano, en particular cuando su mtDNA está patológicamente mutado. El desprecio no resuelve los problemas. Nuestra cuestión no se aclara con un desplante.

Ese modo, un tanto desgarrado, de tratar los asuntos es típico de ciertos científicos. Ya Chesterton, en 1910, escribía: “Algunos hombres de ciencia pasan por encima de las dificultades tratando sólo de la parte fácil: y así, dirán del primer amor que es instinto sexual, y llamarán instinto de auto-conservación al temor a la muerte. Pero eso es escamotear la realidad [...] Que haya un fuerte elemento físico tanto en el enamoramiento como en el *Memento mori* los hace, si fuera posible, más desconcertantes que si fueran fenómenos puramente intelectuales. [...] Que estas cosas sean animales, pero no totalmente animales, es justo la razón por la que comienza el baile de las dificultades. Los materialistas analizan la parte fácil, niegan que exista la difícil, y se van a casa a tomar el té.”

En conclusión: estoy persuadido de que artículos como el aquí comentado, y su divulgación por los medios de comunicación, no deben dejarse pasar sin comentario. Es necesario hacer llegar a la gente mensajes evaluativos, bien fundados, que inviten a la lectura crítica de las noticias de contenido bioético. Con esa tarea de educación continua se podrá contrapesar el efecto de desensibilización ética que induce el cientifismo, que cree que la salvación del hombre vendrá de la ciencia

Gonzalo Herranz, Profesor honorario.

Departamento de Humanidades Biomédicas, Universidad de Navarra.