

## ***TÈCNIQUES DE SUBSTITUCIÓ MITOCONDRIAL: ASPECTES ÈTICS***

---

Estudiant: Lúdia Navarro Pozo

Grau en Biotecnologia

Correu electrònic: lidianavarropozo@gmail.com

Tutor: Eva Bussalleu Muntada

Empresa/Institució: Universitat de Girona

Vistiplau tutor (i cotutor\*):

Nom del tutor: Eva Bussalleu Muntada

Empresa/Institució: Universitat de Girona

Correu electrònic: eva.bussalleu@udg.edu

Data de dipòsit de la memòria a secretaria de coordinació: 4 de juny de 2019

## RESUM

Les malalties mitocondrials són un conjunt de desordres mitocondrials clínicament heterogenis causats per mutacions en l'ADN mitocondrial (ADNmt), que s'hereta per via materna.

Recentment, ha sorgit el mètode anomenat substitució mitocondrial (MRT, de les sigles en anglès *Mitochondrial Replacement Techniques*), que permet evitar la transmissió d'aquestes malalties de la mare a la descendència utilitzant un oòcit enucleat d'una donadora, que aporta l'ADNmt. Les MRT engloben dos mètodes: la transferència pronuclear (PNT, de les sigles en anglès *Pronuclear Transfer*) i la transferència del fus matern (MST, de les sigles en anglès *Maternal Spindle Transfer*), que han generat una gran controvèrsia ètica a la societat.

Aquest treball es basa en discutir els paràmetres ètics relacionats amb les MRT mitjançant una revisió bibliogràfica. S'ha pogut observar que les MRT aporten als progenitors uns beneficis superiors als riscos, tot i tractar-se d'una modificació de la línia germinal en el cas que es produeixi un embrió femení. També cal destacar que existeixen diferències ètiques entre els mètodes PNT i MST, però no n' existeix un de moralment preferible.

En la majoria de països del món les MRT es troben poc regulades, excepte a Xina i als Estats Units, on estan explícitament prohibides. Per tant, l'ús clínic del conjunt de MRT només està aprovat al Regne Unit, tot i que cal obtenir una llicència per poder-les realitzar.

És important destacar que la religió de cada país influeix en l'acceptació legal i social del mètode; per exemple el cristianisme i l'islam, presenten debats ètics sobre les modificacions heretables. A més, una de les principals preocupacions de la societat és la implicació de la donadora; en aquest cas, es considera que només té una mínima contribució en la genètica de la criatura.

S'està estudiant la possible aplicació del mètode en altres àmbits, com el tractament de la infertilitat o l'ajuda a parelles lesbianes. També es busquen possibles alternatives a les MRT, determinant que es tracta actualment de l'única tecnologia prou fiable que permet obtenir una descendència genèticament relacionada evitant el risc de transmetre una malaltia mitocondrial.

En conclusió, les MRT són un conjunt de tècniques innovadores amb grans beneficis però encara és necessari realitzar més recerca, per així evitar danys potencials i desenvolupar noves lleis per regular l'ús clínic d'aquestes. També cal generar una major acceptació a la societat actual.

## RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales son un conjunto de desórdenes mitocondriales clínicamente heterogéneos causados por mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt), que se hereda vía materna.

Recientemente, ha surgido el método llamado sustitución mitocondrial (MRT, de las siglas en inglés *Mitochondrial Replacement Techniques*), que evita la transmisión de estas enfermedades de la madre a la descendencia, utilizando un ovocito enucleado de una donante que aporta el ADNmt. Las MRT engloban dos técnicas: la transferencia pronuclear (PNT, de las siglas en inglés *Pronuclear Transfer*) y la transferencia de huso materno (MST, de las siglas en inglés *Maternal Spindle Transfer*), que han generado una gran controversia ética en la sociedad.

En este trabajo se discuten los parámetros éticos relacionados con las MRT usando una revisión bibliográfica. Se ha observado que las MRT aportan a los progenitores beneficios superiores a los riesgos, aun tratándose de una modificación de la línea germinal si se produce un embrión femenino. Cabe destacar que existen diferencias éticas entre la PNT y la MST, pero no existe una de moralmente preferible.

En la mayoría de países del mundo, las MRT están poco reguladas, excepto en China y los Estados Unidos, donde están explícitamente prohibidas. El uso clínico de las MRT solo está aprobado en el Reino Unido, aunque es necesario obtener una licencia para poderlas realizar.

Cabe destacar que la religión de cada país influye en la aceptación legal y social de las MRT; por ejemplo, el cristianismo y el islam, tienen debates éticos sobre las modificaciones heredables. Además, una de las principales preocupaciones de la sociedad es la implicación de la donante; en este caso, se considera que la donante tiene una mínima contribución en la genética de la criatura.

Se está estudiando la aplicación del método en otras áreas, como el tratamiento de la infertilidad o la ayuda a parejas lesbianas. También se buscan posibles alternativas a las MRT, determinando que se trata actualmente de la única tecnología suficientemente fiable que permite obtener una descendencia genéticamente relacionada evitando el riesgo de transmitir una enfermedad mitocondrial.

En conclusión, las MRT son un conjunto de técnicas innovadoras con grandes beneficios, pero aun es necesario realizar más investigaciones, para así evitar daños potenciales y desarrollar nuevas leyes para regular el uso clínico de éstas. También hay que generar una mayor aceptación en la sociedad actual.

## **ABSTRACT**

Mitochondrial diseases are a group of clinical heterogeneous mitochondrial disorders caused by DNA mitochondrial (DNAMt) mutations, which is maternally inherited.

Nowadays, a new method called mitochondrial replacement techniques (MRT) has been developed. This method avoids the transmission of mitochondrial diseases from mother to her offspring by using an enucleated oocyte from a donor. MRT include two techniques: pronuclear transfer (PNT) and maternal spindle transfer (MST), which have thrown up great ethical controversy in society.

This study is based on discussing different ethical parameters related with MRT using a bibliographic review of scientific papers. We have observed that MRT present more benefits than risks, despite the fact that a germline modification will take place if a female embryo is produced. It is also remarkable that there are ethical differences between PNT and MST, even though these doesn't make one technique morally better than the other.

In the majority of countries analysed MRT are not enough regulated, with the exception of China and the United States, where MRT are explicitly forbidden. Thus, the clinic use of MRT is only approved in the United Kingdom, where a licence is required for their use.

It should be noted that the countries' religion affects legal and social acceptance of MRT, for example, Christianity and Islam present ethic discussions about the inheritable modifications. In addition, one of the main concerns of the society is the DNAMt's donor implication. In this case, we should consider that the donor has a minimum contribution to the offspring genetics.

The potential application of the techniques in other areas such as infertility treatment of to help lesbian couples is currently being studied. The search of alternatives to MRT is also under study, despite the fact that, nowadays, they are the only technologies enough reliable that give the opportunity to obtain a genetically connected offspring and at the same time, avoiding the mitochondrial disease transmission.

In conclusion, MRT are a group of innovative techniques with many benefits but more research is needed, in order to avoid potential harm and to develop new laws to regulate the clinic use of the method. It is also needed to generate a global acceptance in currently society.

## **LLISTAT D'ABREVIATURES**

ADNmt: *ADN mitocondrial*

ADNn: *ADN nuclear*

MRT: *Mitochondrial replacement techniques*

PNT: *Pronuclear transfer*

MST: *Maternal spindle transfer*

FIV: *Fecundació in vitro*

EUA: *Estats Units d'Amèrica*

FDA: *Food and Drug Administration*

HEFA: *Human Fertilisation and Embryology Authority*

NASEM: *National Academies of Science, Engineering and Medicine*

UAE: *United Arab Emirates*

NIH: *National Institutes of Health*

NHA: *South African National Health Act*

PGD: *Preimplantation genetic diagnosis*

## ÍNDEX

1.	INTRODUCCIÓ.....	6
1.1	El mitocondri .....	6
1.2	Malalties mitocondrials.....	7
1.3	Substitució o donació mitocondrial .....	8
1.3.1	Transferència pronuclear .....	9
1.3.2	Transferència del fus matern .....	10
1.4	Antecedents .....	10
1.5	Problemes ètics i legals .....	12
2.	OBJECTIUS .....	13
3.	METODOLOGIA.....	14
4.	RESULTATS I DISCUSSIÓ .....	15
4.1	Beneficis i riscos de la substitució mitocondrial .....	15
4.2	Modificacions heretables .....	16
4.3	Diferències ètiques entre les tècniques PNT i MST.....	16
4.4	Influència de la religió .....	18
4.5	Legislació i la substitució mitocondrial.....	19
4.5.1	Europa .....	20
4.5.2	Amèrica .....	21
4.5.3	Àsia .....	22
4.5.4	Àfrica .....	23
4.5.5	Oceania.....	23
4.6	Consideracions socials.....	23
4.7	Implicació de la donadora d'ADNmt .....	24
4.8	Altres aplicacions de la substitució mitocondrial.....	25
4.9	Alternatives a la substitució mitocondrial.....	25
4.10	Reflexió ètica .....	26
5.	CONCLUSIONS .....	28
6.	BIBLIOGRAFIA.....	29



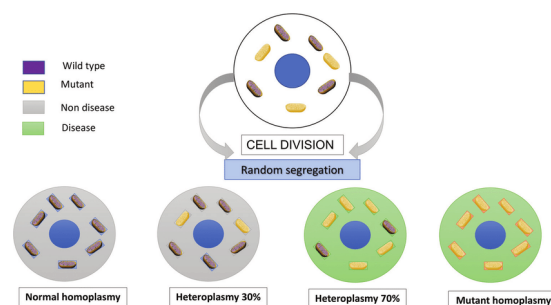
## 1.2 Malalties mitocondrials

L'ADNmt és susceptible a patir mutacions, que impedeixen que les cèl·lules funcionin de forma correcta, causant així diverses malalties anomenades malalties mitocondrials, les quals són un conjunt de desordres mitocondrials clínicament heterogenis, on els teixits i òrgans que solen trobar-se afectats són aquells que presenten una elevada demanda energètica (Alston et al., 2017). Per exemple, les malalties mitocondrials poden provocar una reducció de la producció d'ATP al mitocondri, ja que les mutacions poden afectar a les subunitats de la cadena respiratòria o a la maquinària de síntesi de proteïnes, causant així efectes importants en òrgans com el cor, el múscul i el cervell (Palacios-González, 2017).

En aquestes malalties, els símptomes es poden presentar en la infància o bé en l'edat adulta i poden afectar un únic òrgan o bé un conjunt d'ells. En general, però, no existeix una correlació entre genotip i fenotip en la majoria de malalties mitocondrials, de manera que el diagnòstic d'aquestes malalties resulta complex (Alston et al., 2017).

Les malalties mitocondrials no són causades exclusivament per mitocondris deficients, sinó també per mutacions en l'ADN nuclear, o per una combinació de mutacions dels dos tipus d'ADN (Gorman et al., 2016). Les mutacions en l'ADNmt es poden trobar en tots els mitocondris, donant lloc a l'homoplàsmia, o bé únicament en alguns mitocondris, fet anomenat heteroplàsmia. Cal destacar, però, que els mitocondris són heretats via la línia materna (Richardson et al., 2015).

Tenint en compte aquest fet, en el cas de dones amb homoplàsmia, tot l'ADNmt contindrà mutacions de manera que tots els oòcits es trobaran afectats. En canvi, els oòcits de dones amb heteroplàsmia contindran diferents proporcions de mitocondris amb deficiències (Richardson et al., 2015). En aquest últim cas cal tenir present que existeix un llindar, és a dir, un nivell on la cèl·lula pot tolerar l'ADNmt mutat. Per tant, en el cas que es doni heteroplàsmia, caldrà superar aquest llindar per tal que s'observin símptomes clínics d'una malaltia mitocondrial (Alston et al., 2017). A la **Figura 3** es mostren cèl·lules amb homoplàsmia i cèl·lules amb diferents graus d'heteroplàsmia, és a dir, amb diferents proporcions de mitocondris amb deficiències.



**Figura 3.** Homoplàsmia i heteroplàsmia mitocondrial (Ortiz et al., 2018)



De les malalties mitocondrials que existeixen, la més comuna és la Síndrome de Leigh, la qual és una malaltia neurodegenerativa que es mostra normalment entre els 3 mesos i els 2 anys de vida i pot ser causada per mutacions de fins a 75 gens diferents, alguns presents en l'ADNmt i d'altres en l'ADNn. Una altra de les malalties més conegudes és l'anomenada LHON, un desordre que es presenta en adolescents i adults, caracteritzat per una pèrdua visual (Gorman et al., 2016).

Per tant, les mutacions en l'ADNmt poden causar malalties mitocondrials hereditàries, a les quals actualment no s'ha trobat cap cura, únicament, en alguns casos, s'ha aconseguit alleujar els símptomes. Les mutacions es poden donar en nadons i també en teixits somàtics de persones adultes. En el cas d'adults s'estima una incidència de la malaltia d'1 de cada 5000, però s'ha vist que les mutacions en nadons tenen major incidència, ja que se'n detecta 1 de cada 200 naixements (Mitalipov & Wolf, 2014; Richardson et al., 2015). Aquest fet pot ser degut al fet que en molts casos s'han observat avortaments espontanis i/o morts neonatals en presència de mutacions en l'ADNmt (Saneto & Sedensky, 2013). A més, les malalties mitocondrials en nadons solen resultar severes, i en alguns casos fatals, com a conseqüència de mutacions en l'ADNmt que són presents en elevats nivells (Gorman et al., 2016).

Les malalties mitocondrials són difícils de detectar degut a l'heteroplàsmia. Per tant, reduir la càrrega d'ADNmt mutat representa una oportunitat potencial per millorar la salut dels afectats. Així doncs, en els darrers anys la recerca s'ha centrat en aquest potencial de reducció heteroplàsmica, emprant la tecnologia CRISPR-Cas9, TALEN o endonucleases per degradar el genoma portador de les mutacions mitjançant la substitució per un ADNmt no mutat. D'aquesta manera s'obtenen uns nivells suficients d'ADN sa per tal que els mitocondris puguin produir l'energia necessària per a la cèl·lula. Encara, però, no existeixen els mecanismes necessaris per realitzar aquesta teràpia de forma segura en pacients amb malalties mitocondrials (Falk et al., 2016). És per aquest motiu que actualment els científics es basen en la prevenció de la transmissió de les malalties mitocondrials, per exemple, usant la substitució mitocondrial.

### **1.3 Substitució o donació mitocondrial**

Actualment existeixen diferents mètodes per prevenir o reduir la probabilitat de transmissió de les mutacions en l'ADNmt, com per exemple l'adopció, l'ús d'una donadora d'oòcits o el diagnòstic prenatal. A més, per evitar el risc de transmetre malalties de l'ADNn s'usa el diagnòstic genètic preimplantacional (PGD, de les sigles en anglès *Preimplantation genetic diagnosis*) (Falk et al., 2016).

En els últims anys s'ha estudiat l'aplicació del mètode PGD per tal de reduir els riscos de transmetre les malalties mitocondrials (Richardson et al., 2015). Es tracta d'una opció basada en la selecció d'embrions sans creats mitjançant la fecundació *in vitro* (FIV) per tal de concebre una criatura sana i genèticament relacionada amb els progenitors. Aquest procediment permet incrementar la probabilitat de tenir descendència amb un risc reduït de malaltia en el cas de dones amb alts nivells de mutacions en l'ADNmt. Tot i això, no és apte en tots els casos, com en el cas que hi hagi homoplàsmia, motiu pel qual no està gaire estès (Russell et al., 2018).

Recentment s'ha considerat la donació o substitució mitocondrial (MRT, de les sigles en anglès *Mitochondrial replacement techniques*) com a alternativa a l'adopció i a la donació d'oòcits. Aquesta metodologia es basa en la substitució de mitocondris amb l'ADNmt mutat d'un oòcit de la mare o d'un zigot per mitocondris de donadores normals, permetent així reduir la transmissió de les mutacions de la dona portadora cap a la seva descendència (Mitalipov & Wolf, 2014).

Les MRT no només poden servir per evitar la transmissió de malalties mitocondrials, sinó que també poden ajudar a parelles lesbianes i parelles en les quals els dos membres tenen ovaris funcionals, és a dir, parelles on un membre pot ser transgènere, per tenir criatures genèticament relacionades. Per tant, el mètode permet obtenir descendència en les parelles amb una infertilitat no relacionada amb les mutacions en l'ADNmt (Cavaliere & Palacios-González, 2018).

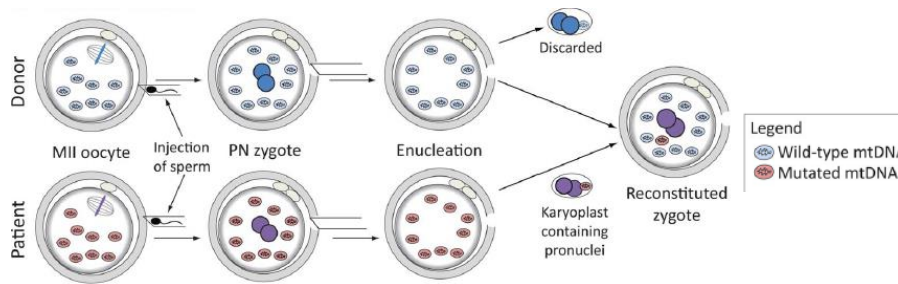
Dins la donació mitocondrial existeixen diversos mètodes, entre els quals consten la transferència pronuclear i la transferència del fus matern. Es tracta dels dos procediments que impliquen l'extracció del material genètic nuclear de la pacient i de la donadora de l'oòcit abans o després de la fecundació. El material genètic de la pacient és transferit a l'oòcit o zigot donador enucleat, resultant en un oòcit o zigot reconstruït que conté el material genètic dels progenitors i els mitocondris sans de la donadora (Russell et al., 2018).

### **1.3.1 Transferència pronuclear**

La transferència pronuclear (PNT, de les sigles en anglès *pronuclear transfer*) implica l'extracció dels pronuclis d'un zigot i la transferència a un zigot donador enucleat. Concretament, es realitza en l'estadi del zigot on els pronuclis són visibles (Russell et al., 2018).

En aquest procediment es creen dos zigots *in vitro*. Un d'aquests és creat amb l'esperma i l'oòcit dels pares (zigot 1) i l'altre és creat mitjançant l'oòcit d'una donadora i l'esperma patern (zigot 2). Després, durant les primeres 24 hores, els pronuclis són retirats dels dos zigots. En aquest moment es descarten tant els pronuclis del zigot 2 com el zigot enucleat 1, conservant-se'n d'aquest darrer els pronuclis. En canvi, els pronuclis extrets del zigot 1 són transferits a l'oòcit

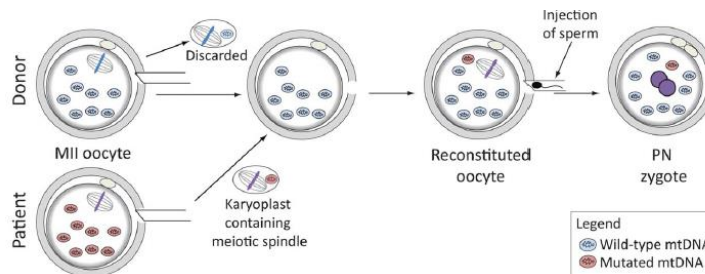
enucleat de la donadora. El zigot reconstituït és posteriorment transferit a la mare (Palacios-González, 2017). Els passos d'aquest mètode es troben representats a la **Figura 4**.



**Figura 4.** Representació de la tècnica de la transferència pronuclear (Richardson et al., 2015)

### 1.3.2 Transferència del fus matern

La transferència del fus matern (MST, de les sigles en anglès *Maternal spindle transfer*) es dona en l'estadi d'òcit madur, on l'ADN nuclear es troba en l'estadi de la metafase II, és a dir, els cromosomes es troben formant el fus meiótic. El fus meiótic de l'òcit de la dona amb els mitocondris afectats és retirat i transferit a un òcit d'una donant, al qual s'ha retirat el nucli, que és descartat juntament amb l'òcit enucleat de la pacient. Es forma així un òcit lliure d'ADNmt mutats, que podrà ser fecundat i transferit a la pacient (Mitalipov & Wolf, 2014). A la **Figura 5** es mostra el procediment d'aquesta tècnica.



**Figura 5.** Representació de la tècnica de la transferència del fus matern (Richardson et al., 2015)

L'elecció del procediment depèn de múltiples factors, com ara l'experiència de l'embrióleg que realitza el procediment i la legislació del país on es realitza (Russell et al., 2018).

## 1.4 Antecedents

La metodologia de substitució mitocondrial va ser desenvolupada en un model de ratolí l'any 1983, demostrant que es tracta d'una tècnica efectiva en la prevenció de la transmissió de les mutacions de l'ADNmt. També va ser testada en zigots humans que es van desenvolupar de forma anòmala i van ser descartats en processos de FIV (Mitalipov & Wolf, 2014).

L'any 1997 es va anunciar el primer cas mundial de manipulació mitocondrial als Estats Units (EUA). En aquest cas es va transferir el citoplasma de l'òcit (ooplasma) d'una donadora, que

contenia l'ADNmt, a l'oòcit d'un pacient per tractar un cas d'infertilitat. En els següents 4 anys, aquesta tècnica, anomenada transferència citoplasmàtica, es va realitzar a diferents pacients donant lloc a 17 naixements als EUA. D'aquest mètode en va resultar el naixement d'algunes criatures sanes, però en alguns casos els fetus van desenvolupar desordres genètics, de manera que l'organització Food and Drug Administration (FDA) dels EUA el va prohibir el 2001 (González Santos et al., 2018; Ishii & Hibino, 2018). Uns anys més tard, el 2003, es va anunciar un altre cas de manipulació mitocondrial a la Xina, usant però, el mètode PNT (Ishii & Hibino, 2018).

El febrer de 2015 el Regne Unit va ser el primer país que va regular les MRT. Concretament es va aprovar l'ús de la PNT i la MST. La llei va entrar en vigor el 31 d'octubre de 2015. Per tant, el reglament del país permet l'ús clínic de la tècnica sota llicència, és a dir, les clíniques de fertilitat poden demanar una llicència a l'organització Human Fertilisation and Embryology Authority (HEFA) del Regne Unit per realitzar tractaments de donació mitocondrial (Greenfield, 2016). Així doncs, l'ús d'aquests mètodes és legal al Regne Unit, tot i que únicament en el cas de parelles amb risc de transmetre les malalties associades a l'ADNmt (Newson et al., 2016; Cavaliere & Palacios-González, 2018).

Als EUA, l'any 2014, l'organització FDA va organitzar una reunió per poder discutir l'aplicació de les MRT, però no va trobar evidències suficients que en demostrassin la seguretat (Castro, 2016). Més endavant, el 2016 un comitè de les Acadèmies Nacionals de Ciència, Enginyeria i Medicina (NASEM, de les sigles en anglès *National Academies of Science, Engineering and Medicine*) dels EUA va considerar el conjunt de MRT com una metodologia èticament justificable degut principalment als beneficis potencials d'aquesta. Aquesta doncs, va recomanar que fos considerada per a la seva implementació clínica, sota les condicions que es realitzessin únicament en dones amb riscos de transmetre malalties mitocondrials i incloent que únicament es transfereixin els embrions masculins. Tot i això, l'organització FDA va prohibir l'ús de la tècnica (Newson et al., 2016).

Tot i que el Regne Unit fou el primer país a legalitzar les MRT, la primera criatura nascuda va ser a Mèxic, el 6 d'abril de 2016. Aquest fet va ser gràcies al Dr. John Zhang, director de la Clínica de Fertilitat New Hope de Nova York, el qual va realitzar el procediment a Mèxic, on hi ha un buit legal referent a aquest aspecte, i no als EUA, on no és legal. Va emprar la tècnica MST en cinc oòcits i posteriorment van ser fecundats mitjançant una FIV. D'aquests, quatre embrions es van desenvolupar fins a estadis posteriors però únicament un embrió presentava un nombre normal de cromosomes, el qual es va transferir evolucionant correctament fins al naixement d'una criatura (Palacios-González & Medina-Arellano, 2017).

Les MRT van permetre el 2017 el naixement d'una criatura a Ucraïna, mitjançant PNT, amb la finalitat de tractar un cas d'infertilitat (Pompei & Pompei, 2018).

### **1.5 Problemes ètics i legals**

Existeixen diverses consideracions ètiques i legals relacionades amb la substitució mitocondrial que cal tenir en compte a l'hora d'escollir-les com a teràpia.

Un fet important a destacar és que les MRT donen lloc a canvis permanents en l'ADNmt que es poden transmetre durant generacions, considerant-se així com a teràpies genètiques de la línia germinal. A més, les criatures nascudes després d'aquestes teràpies estaran relacionades genèticament amb tres progenitors, el pare, la mare i la donadora de l'ADN mitocondrial, de manera que es pot considerar que, biològicament, tenen tres progenitors. Tot i això, la contribució genètica de la donadora de l'ADNmt representa aproximadament només un 0,1% de l'ADN total (Mitalipov & Wolf, 2014).

Tot i que el conjunt de les MRT no és legal en la majoria de països del món, es tracta d'unes tècniques socialment acceptades en molts països per tal d'evitar la transmissió de malalties relacionades amb l'ADNmt de mares a fills. A més, podria ser emprada per tractar casos d'infertilitat no relacionada amb les mutacions en l'ADNmt, però, de nou, es tracta d'una aplicació no legal actualment (Cavaliere & Palacios-González, 2018). També cal considerar quines són les perspectives religioses i culturals en referència a la substitució mitocondrial.

Una de les qüestions legals que genera més controvèrsia respecte a l'ús de les MRT són la maternitat i paternitat legals. És a dir, es pot qüestionar qui són els progenitors legals, o bé a qui considerarà la criatura com a ancestres genètics. A més, cal determinar si la donadora de l'òocit pot o hauria de conèixer la criatura resultant de les MRT. Per tant, abans de realitzar-se qualsevol procediment de fecundació o substitució, cal tenir en compte que els interessos de la futura criatura nascuda són de gran importància. A més, també pot sorgir el dubte sobre si la criatura té el dret a conèixer qui són cadascun dels progenitors genètics, encara que un d'ells contribueixi únicament amb un petit percentatge d'ADN (Benston et al., 2014).

Aquest estudi es basa principalment en analitzar la substitució mitocondrial com a tècnica per evitar la transmissió de les mutacions de l'ADN mitocondrial de la mare a la descendència, i més concretament, en determinar i discutir quins són els paràmetres ètics i legals involucrats en el mètode.

## **2. OBJECTIUS**

The main objective of this work is to define and study the ethical parameters involved in the Mitochondrial Replacement Techniques (MRT). The process needed to achieve this objective requires to accomplish the following specific aims:

- Define the benefits and risks of the MRT and specify if the method represents an inheritable genetic modification.
- Describe the ethical differences between two MRT: Maternal Spindle Transfer and Pronuclear Transfer.
- Highlight the ethical and legal situation in different countries of the Asian, European and American continents.
- Express the social opinion of the MRT by exposing the main controversies caused in the society and determine if the acceptance of the technique is influenced by religion.
- Expose the DNAm's donor's involvement in the child's life, who has born after MRT procedure.
- Finally, identify if the MRT have other purposes than the one related to avoid the transmission of mitochondrial DNA diseases and outline the main alternatives to MRT in order to prevent the transmission of mitochondrial DNA diseases.

### **3. METODOLOGIA**

La metodologia emprada en aquest treball és una revisió bibliogràfica. S'ha realitzat una cerca de diferents articles científics principalment a les bases de dades PMC de NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>) i Scholar Google (<https://scholar.google.es/>). Concretament s'han buscat articles publicats en els últims 10 anys utilitzant inicialment les següents paraules clau: "Mitochondria", "Mitochondrial replacement", "Three-parent IVF", "Three-parent child", "Mitochondrial DNA", "Mitochondrial Disease".

Seguidament, per tal d'aprofundir en les tècniques s'han usat les paraules clau "Pronuclear transfer" i "Maternal spindle transfer". D'altra banda, per tal de determinar les qüestions ètiques relacionades amb les MRT s'han utilitzat com a paraules clau "Mitochondrial replacement ethics".

Finalment, per tal d'estudiar la legalitat de la metodologia en els diferents països s'usa "Mitochondrial replacement" seguit del país en qüestió, concretament els països "United States", "United Kingdom", "Mexico", "Spain" i "Australia", o bé seguit dels continents "Asia" i "Africa".

Les imatges exposades s'han obtingut dels articles utilitzats per a la revisió bibliogràfica. A més, per tal de completar la informació, s'han utilitzat algunes notícies de la BBC (<https://www.bbc.com/news>).

## **4. RESULTATS I DISCUSSIÓ**

### **4.1 Beneficis i riscos de la substitució mitocondrial**

El principal benefici de la substitució mitocondrial, segons Newson et al. (2016) i Blesa et al. (2016) és la reducció del nombre de criatures nascudes amb malalties mitocondrials. També consideren que un dels principals beneficis de les MRT, sigui per PNT o MST, és la possibilitat d'obtenir una descendència genèticament relacionada amb els progenitors gràcies a l'ADNn, a diferència d'altres mètodes actuals, com la donació d'oòcits o l'adopció. Aquest, però, representa un benefici subjectiu per a les famílies en referència a la importància d'obtenir una descendència genèticament relacionada.

Baylis (2013), en canvi, considera que el benefici relacionat amb l'obtenció d'una descendència genèticament relacionada recau únicament sobre els progenitors que aporten l'ADNn, és a dir, el potencial benefici de tenir una criatura pesa favorablement sobre els potencials riscos o danys associats. Aquest fet, però, no és aplicable a la donadora d'oòcits, ja que els danys que pateix són majors a causa de l'estimulació hormonal i l'extracció dels oòcits però el seu únic benefici és emocional i, possiblement, econòmic.

Pel que fa als riscos, cal tenir present que la realització d'aquesta tècnica per obtenir criatures sanes implica la manipulació d'embrions i, com qualsevol altre procediment mèdic, pot comportar riscos associats. Una altra consideració ètica important que suposa un risc està relacionada amb la modificació que es realitza, ja que aquests canvis poden transmetre's a la descendència (Vegeu apartat 4.2.) (Blesa et al., 2016).

Segons Baylis (2013), existeixen diverses objeccions ètiques al conjunt de MRT, ja que pot suposar danys a la donadora d'oòcits, a la potencial descendència i a la futura generació, i també a la societat. En referència als possibles danys que poden causar a la donadora d'oòcits, l'autora considera que l'estimulació necessària per a la producció d'òvuls i l'extracció d'aquests suposa un període de temps considerable, i insisteix també en el fet que les injeccions hormonals diàries poden resultar doloroses.

A més, de forma similar a Blesa et al. (2016), Baylis (2013) comenta els possibles riscos físics i psicològics associats a qualsevol procés mèdic. Com a danys potencials a la descendència Baylis es basa en l'afirmació que les MRT són un procediment experimental, de manera que existeix una informació limitada sobre la seguretat i eficàcia, basant-se sobretot en el fet que es tracta d'una intervenció de la línia germinal que provocarà que els canvis originats es transmetin a la descendència. Finalment, comenta que poden sorgir altres aplicacions no terapèutiques de la tècnica que poden originar preocupacions a la societat.



## **4.2 Modificacions heretables**

Un dels debats més importants en referència a la substitució mitocondrial és la determinació de si representa un tipus de modificació genètica que serà heretable.

Per tant, cal estudiar si constitueix una modificació somàtica o bé una modificació de la línia germinal, és a dir, una modificació de les cèl·lules somàtiques o una modificació de les cèl·lules germinals. La importància recau en el fet que les modificacions de la línia germinal són heretables, mentre que les modificacions somàtiques no. Les intervencions de la línia germinal, doncs, no són preferibles moralment pel fet que la modificació produïda serà traspasada a la descendència. Aquest fet es tradueix en que, si es produeix un efecte no desitjat com a conseqüència de les MRT, aquest canvi es traspasarà a futures generacions (Palacios-González, 2017).

Per a la majoria d'autors i institucions, com National Academies of Sciences Engineering and Medicine (2016), Blesa et al. (2016) i Palacios-González & Medina-Arellano (2017), les tècniques PNT i MST poden ser considerades tant modificacions de la línia germinal com modificacions somàtiques. Si es produeix un embrió femení com a resultat de la fecundació *in vitro*, ambdós mètodes representen una modificació de la línia germinal pel fet que la modificació serà traspasada a la descendència per la via materna. En canvi, si es produeix un embrió masculí, les tècniques representen una modificació somàtica, ja que no hi haurà un efecte a les futures generacions. Per tant, es pot concloure que el conjunt de MRT representa una modificació genètica de les cèl·lules germinals, però és una modificació genètica heretable únicament si es produeixen embrions femenins.

Tot i això, l'afirmació anterior no és clara per a tots els autors, ja que segons Newson et al. (2016) no existeix un consens total sobre si les MRT representen una teràpia genètica de la línia germinal perquè aquestes usualment impliquen l'ADNn, mentre que les MRT impliquen la modificació únicament de l'ADNmt. A més, els mitocondris rebuts de la donadora només seran heretats per via materna de manera que es podria considerar l'ús del terme de "quasi heretabilitat" de les MRT.

## **4.3 Diferències ètiques entre les tècniques PNT i MST**

Tal com s'ha comentat anteriorment, la substitució mitocondrial engloba dos mètodes, la transferència pronuclear i la transferència de fus matern, entre les quals existeixen diferències morals i ètiques que han de ser considerades a l'hora d'escollir la més adequada en cada cas.

Un aspecte a tenir en compte a l'hora d'escollir una metodologia és diferenciar la finalitat de cadascuna d'elles. És a dir, cal distingir entre una tècnica que té un efecte terapèutic i una amb

efecte creador. En termes generals, un mètode amb efecte terapèutic és aquell que es realitza sobre un individu existent en un context mèdic, donant com a conseqüència una millora d'aquest individu. En canvi, un mètode amb efecte creador és aquell que té la finalitat de determinar quin individu serà el que existirà, no afecta els interessos d'un individu ja existent. D'aquests dos tipus d'efecte, es considera com a moralment preferible l'efecte terapèutic pel fet que provoca una millora sobre un individu, a diferència de l'efecte creador (Palacios-González, 2017).

Segons Wrigley et al. (2015), la PNT és considerada una intervenció terapèutica, ja que és una teràpia basada en la modificació de l'embrió, mentre que la MST és un tipus de reproducció selectiva, és a dir, té un efecte creador. Per tant, en aquest aspecte, la tècnica PNT seria moralment preferible.

En contraposició, Rulli (2016) corregeix l'afirmació que la PNT és una teràpia per individus, ja que considera que ni la PNT ni la MST representen cap cura per una persona. Segons l'autora, els dos mètodes són una tecnologia que té la finalitat de crear individus sans. Conclou, doncs, que no existeix una raó moral per usar el procediment PNT en comptes del MST.

També existeix una diferència entre els dos procediments en relació al moment en què es realitzen. La MST implica la utilització d'òcits, de manera que, durant el procediment, un òcit és descartat. En canvi, la PNT implica l'ús de zigots, és a dir, un cop realitzada la fecundació *in vitro* un zigot enucleat és descartat. Aquesta diferència pot donar lloc a conseqüències morals per aquells qui creuen que els embrions humans posseeixen el mateix estat moral que una persona humana. En aquest cas, doncs, seria preferible la utilització de la MST, ja que a vegades es protegeix la vida humana des del moment de la fecundació (Palacios-González & Medina-Arellano, 2017).

Una diferència important entre les dues metodologies és l'anomenat "problema de no identitat", segons el qual cada persona té una propietat distintiva necessària, la de créixer a partir d'un parell concret de cèl·lules. Així doncs, l'existència de cada persona és dependent del fet que un òvul determinat sigui fecundat amb un espermatozoide concret. Si aquest fet varia, la persona que existirà serà una completament diferent. Quan aquest problema és aplicat a les tecnologies reproductives rep el nom de "Declaració de no identitat", segons la qual quan s'utilitza una metodologia "x" té lloc el naixement d'una persona diferent de la que hagués nascut si no s'hagués realitzat la tècnica en qüestió (Wrigley et al., 2015).

En el cas de les dues MRT explicades, es considera que aquesta Declaració s'aplica pels casos de MST però no en els casos de PNT i l'explicació recau en el moment en què es realitza la

manipulació de l'ADNmt. És a dir, en la MST la manipulació es dona abans de la fecundació, de manera que l'espermatozoide que serà utilitzat per a la fecundació serà diferent del que s'hauria utilitzat sense la manipulació. En canvi, en la PNT la manipulació es dona posteriorment a la fecundació de manera que els gàmetes utilitzats no es troben afectats i, per tant, no es pot aplicar la Declaració de no identitat (Wrigley et al., 2015).

Rulli (2016), en canvi, considera que la Declaració de no identitat es pot aplicar tant el mètode MST com el mètode PNT, ja que en els dos casos l'ús de la tècnica afecta la identitat de la criatura que naixerà.

#### **4.4 Influència de la religió**

De forma general, la religió té una gran influència sobre l'acceptació de moltes metodologies de la medicina actual. En la majoria de casos, les tècniques de reproducció assistida com la fecundació *in vitro* suposen un repte a la idea de procreació natural de moltes religions (Czarnecki, 2015).

Pel que fa a la religió islàmica, aquesta permet l'ús de les tècniques de reproducció assistida amb l'objectiu de protegir als nadons sempre que no malmetin el llinatge familiar. Les MRT, doncs, impliquen la presència d'una tercera font de material genètic, la donadora d'ADNmt. Tot i això, únicament s'utilitza l'ADNmt, és a dir, no implica l'ús del nucli de la cèl·lula, el qual és considerat com l'entitat que porta el material genètic complet d'una persona. Així, encara que el conjunt de MRT només impliqui l'ús dels mitocondris d'una donadora, aquests són heretats per la via materna de manera que tots els mitocondris d'una persona provenen de l'òvul de la donadora (Kamali et al., 2016). A més, la religió islàmica s'oposa a la destrucció d'embrions. En el cas de la PNT es requereix la destrucció d'un zigot; en canvi, la MST implica únicament la destrucció d'un oòcit abans que es doni la fecundació. Per tant, el mètode MST seria preferible en aquest cas (Newson et al., 2016).

Així doncs, segons l'islam, les tècniques de reproducció assistida han d'implicar una parella legalment casada i han de ser lliures de la interferència d'una tercera part. Tot i això, no existeix una postura clara de la religió islàmica en referència a l'acceptació o rebuig de les MRT (Kamali et al., 2016).

En el cas de la religió catòlica, un dels termes morals més rellevants implicats en el conjunt de MRT és la destrucció d'embrions, ja que el catolicisme atorga el mateix estat moral a un embrió que a una persona adulta. A més, considera que les modificacions genètiques humanes constitueixen una interferència amb la natura (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2016). De la mateixa manera que la religió catòlica, l'anglicisme té una postura

proteccionista quant a la destrucció d'embrions, ja que considera que la protecció s'ha d'estendre des de la fecundació (Gareth Jones, 2016).

En diverses religions com el judaisme, el cristianisme, l'islam, l'hinduisme i el budisme existeix una preocupació generalitzada en referència a les modificacions genètiques heretables, amb punts de vista diferents sobre l'acceptabilitat de l'ús de diverses tècniques de reproducció assistida (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2016).

#### **4.5 Legislació i la substitució mitocondrial**

Ishii & Hibino (2018) van realitzar un estudi on identificaven 16 països en tot el món on es dona algun tipus d'implementació clínica de les tècniques de manipulació mitocondrial o bé s'estan estudiant. Aquests països són: Albània, Canadà, República Txeca, Xina, Índia, Israel, Itàlia, Japó, Mèxic, Xipre del Nord, Espanya, Taiwan, Turquia, Ucraïna, Emirats Àrabs Units (UAE, *United Arab Emirates*) i els EUA. Com a tècniques de manipulació mitocondrial els autors consideren bàsicament la PNT i la MST.

Cal remarcar que la donació d'òcits està permesa en 14 dels països esmentats anteriorment, excepte a Turquia i els UAE. Concretament, aquesta donació no es troba regulada a Albània, Japó, Mèxic i els EUA, no està prohibida a Itàlia i està permesa amb algunes limitacions a Canadà, Xina, República Txeca, Índia, Israel, Xipre del Nord, Espanya, Taiwan i Ucraïna. En el cas dels UAE, està prohibida la donació d'òcits per a la recerca i per a la reproducció, però, no s'especifica la legislació en referència a la donació d'espermatozoides. En canvi, a Turquia, es prohibeix la donació de gàmetes (Ishii & Hibino, 2018).

En els següents paràgrafs, aquest estudi se centrarà en examinar la legislació d'alguns dels països més rellevants dels següents continents: Europa, Amèrica i Àsia, comentats pels autors Ishii & Hibino (2018).

Dins el continent europeu es farà èmfasi en la legislació al Regne Unit, ja que és l'únic país on el conjunt de les MRT és legal, i també la d'Espanya, per tal de conèixer la legislació a casa nostra. Pel que fa a Amèrica, s'analitzaran les regulacions dels EUA i de Mèxic pel fet que, al primer país, les MRT s'han intentat aprovar legalment i, en el segon, va tenir lloc el naixement de la primera criatura mitjançant aquest mètode. En el cas d'Àsia, es comentarà breument la legislació de quatre països rellevants: Xina, Japó, Índia i Taiwan.

A més d'aquests països, es comentarà també quina és la legislació de forma general en els continents d'Àfrica i Oceania, on la pràctica de la reproducció assistida és molt menor.

#### **4.5.1 Europa**

##### **4.5.1.1 *Regne Unit***

El Regne Unit és el primer país en el món que ha legalitzat el conjunt de les MRT sota llicència, la qual ha de ser sol·licitada a l'organització HEFA del Regne Unit. Tot i això, únicament se'n poden beneficiar les persones que presentin un risc de transmetre una malaltia relacionada amb l'ADNmt a la descendència. Així doncs, les regulacions donades per l'organització HEFA permeten l'ús del mètode en el cas que:

1. Hi hagi el risc que qualsevol òvul extret de la dona, o bé l'embrió creat amb la fecundació d'un òvul extret d'aquesta, contingui anomalies mitocondrials causades per l'ADNmt.
2. Hi hagi el risc que una persona amb aquestes anomalies pugui desenvolupar una malaltia mitocondrial greu.

Per tant, aquesta regulació permet que les parelles que presentin un risc de transmetre alguna malaltia mitocondrial tinguin tenir una descendència sana (Cavaliere & Palacios-González, 2018).

El conjunt de les MRT van ser aprovades el 2015. Tot i això, segons la legislació, és necessari que els professionals que vulguin aplicar-les clínicament obtinguin una llicència de la HFEA, que considerarà el context específic i les tècniques proposades per a cada llicència (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2016).

Tanmateix, al Regne Unit s'han examinat de forma exhaustiva les diferents qüestions ètiques implicades en les MRT. La revisió va ser realitzada pel Nuffield Council on Bioethics, que va concloure que si els procediments realitzats són segurs i efectius és ètic per a les famílies utilitzar-los, tenint en compte que permeten a diferents individus la possibilitat de viure lliures de malalties mitocondrials (Mitalipov & Wolf, 2014).

En referència a les diferents qüestions ètiques, com per exemple determinar si els mètodes MRT representen una modificació genètica heretable, el govern considera que es tracta d'una modificació heretable, és a dir, es modifica la línia germinal i, per tant, els canvis es transmetran a la descendència. En canvi, no considera que es tracti d'una modificació genètica perquè aquest tipus de modificació només implica modificacions heretables de l'ADNn, no de l'ADNmt (Newson et al., 2016). Una opció per evitar que els efectes provocats per les MRT siguin transmesos a generacions futures és seleccionar únicament embrions masculins. En aquest cas, l'organització HFEA no aprova la selecció de sexe, ja que representa exposar als embrions a una intervenció addicional, la qual genera un risc extra (Newson et al., 2016).

#### **4.5.1.2 Espanya**

A Espanya les regulacions referents a la biomedicina segueixen l'anomenat Conveni d'Oviedo, segons el qual *“Una intervenció que busca la modificació del genoma humà només pot ser realitzada per fins de prevenció, diagnòstic o terapèutics i només si l'objectiu és no introduir cap modificació en el genoma de cap descendent”*. Aquest conveni pot resultar ambigu en referència a l'ús de MST, ja que el terme “genoma” es refereix generalment a l'ADNn i, per tant, la manipulació mitocondrial no introdueix cap modificació en el genoma, sinó en l'ADNmt (Ishii & Hibino, 2018).

El 2006 es van permetre les intervencions mèdiques en preembrions per tractar malalties o bé prevenir la seva transmissió sempre que no provoquin modificacions de caràcters hereditaris no patològics. Tot i això, l'any següent es va prohibir la creació d'embrions humans amb fins experimentals, provocant la prohibició, també, de la investigació de la PNT (Ishii & Hibino, 2018).

Aquestes lleis, però, no aborden la investigació mèdica amb oòcits humans, fet que implica la MST. Per tant, la regulació del conjunt de les MRT no es troba regulada a Espanya, a excepció de la PNT, la qual està prohibida (Ishii & Hibino, 2018).

#### **4.5.2 Amèrica**

##### **4.5.2.1 Estats Units**

Als EUA no hi ha una legislació que reguli l'ús clínic de les modificacions genètiques de la línia germinal humana. Tot i això, existeixen unes guies del “National Institutes of Health (NIH)” segons les quals no s'accepta cap assaig clínic que impliqui alteracions en la línia germinal (Ishii & Hibino, 2018).

L'organització FDA va declarar que no es pot realitzar la manipulació mitocondrial si aquesta implica una modificació de l'ADNmt que sigui heretable. En aquest cas, la solució seria utilitzar únicament embrions masculins, però les regulacions són ambigües en respecte a la selecció de sexe en embrions (Ishii & Hibino, 2018).

El 2016, un comitè l'organització NASEM dels EUA va prohibir l'ús de les MRT. Segons aquest comitè, la implementació clínica es donaria subjecte a unes condicions, inclòs que únicament els embrions masculins siguin transferits a les mares. L'organització NASEM considera que es tracta d'un procediment que implica una modificació heretable, és a dir, una modificació de la línia germinal, únicament, però, en el cas que s'utilitzi la tècnica per donar lloc a una descendència femenina. A més, considera que les MRT impliquen una modificació genètica, ja que són canvis en el material genètic de la cèl·lula (Newson et al., 2016).

Així doncs, es pot concloure que els EUA prohibeixen les tecnologies que impliquin modificacions de la línia germinal i, per tant, no es permet l'ús de les MRT (Ishii & Hibino, 2018).

#### **4.5.2.2 Mèxic**

Mèxic no té unes lleis concretes referents a la medicina reproductiva o a la modificació genètica de la línia germinal humana. Tot i això, es considera que la recerca en fecundació assistida només està permesa quan s'aplica en casos d'esterilitat que no es poden resoldre per altres mètodes (Ishii & Hibino, 2018).

El Dr. Zhang, director d'una clínica de Nova York, va realitzar el procediment de substitució mitocondrial a la seva clínica de Mèxic, comptant amb l'aprovació de la Junta de Revisió Institucional dels EUA, amb la finalitat d'evitar la transmissió de la Síndrome de Leigh de la progenitora a la descendència (Pompei & Pompei, 2018). Aquest cas de MST seria il·legal segons la legislació mexicana, ja que va ser aplicat per evitar la transmissió d'una malaltia a la descendència i no per resoldre un cas d'esterilitat (Ishii & Hibino, 2018); tot i això, a dia d'avui no es coneix que hi hagi hagut cap denúncia.

Per tant, les regulacions establertes en aquest país són insuficients en referència a la manipulació mitocondrial (Ishii & Hibino, 2018).

#### **4.5.3 Àsia**

Al continent asiàtic, la majoria de països tenen lleis que regulen l'ús de les tècniques de reproducció assistida. En molts d'aquests països, la manipulació mitocondrial es troba prohibida, com en el cas de la Xina, on es van establir unes guies que prohibien l'ús de la metodologia MRT com a tractament per a la infertilitat (Ishii & Hibino, 2018).

A l'Índia l'ús dels mètodes PNT i MST no està permès, ja que es van crear una sèrie de guies on s'estipula que els procediments que impliquin una teràpia de la línia germinal estan prohibits. Al Japó, en canvi, únicament es va prohibir la reproducció emprant el mètode de la transferència pronuclear, ja que es va vetar la transferència nuclear en embrions humans. Tot i això, les regulacions japoneses referents a l'ús clínic de les MRT en oòcits humans és insuficient. Taiwan és un altre país asiàtic on no està clar si l'ús d'aquestes tècniques és legal. En aquest, l'ús de la donació d'oòcits està permesa sempre que la donadora sigui compensada econòmicament, però no existeixen especificacions en la legislació sobre les modificacions genètiques de la línia germinal (Ishii & Hibino, 2018).

A l'Àsia, doncs, les MST es troben regulades únicament a la Xina. A l'Índia, al Japó i a Taiwan la regulació és insuficient a causa de la manca d'especificació de les guies (Ishii & Hibino, 2018).

#### **4.5.4 Àfrica**

Al continent africà, la legislació en referència a la substitució mitocondrial no està clara. De totes maneres, s'ha determinat que l'organització South African National Health Act (NHA), de Sud-Àfrica, estipula que no es pot manipular cap material genètic, inclòs el material genètic dels gàmetes i embrions, i que no es pot implicar a un professional en cap activitat, inclosa la transferència nuclear o la separació d'embrions, amb la finalitat de la clonació reproductiva d'un humà (Reznichenko et al., 2015).

La NHA no menciona en cap ocasió l'alteració de la genètica de la línia germinal o la clonació reproductiva d'embrions. Tampoc especifica si la manipulació genètica es pot portar a terme amb altres finalitats. Per tant, es pot concloure que el mètode de la substitució mitocondrial no es troba específicament regulat per l'organització NHA (Reznichenko et al., 2015).

Pel que fa a la resta de països africans, no s'ha trobat informació sobre la legislació del conjunt de les MRT.

#### **4.5.5 Oceania**

Al continent oceànic, s'està avançant cap a la legalització de la substitució mitocondrial, concretament a Austràlia. Un comitè australià va publicar el 27 de juny de 2018 unes recomanacions que inclouen que el govern consulti al públic i als experts científics la possibilitat de legalitzar l'ús clínic del conjunt de les MRT, ja que podria ajudar a moltes dones a evitar la transmissió de malalties mitocondrials a la descendència. Per tant, el país es troba a l'espera per tal que el govern decideixi si crear unes lleis per legalitzar l'ús de la tècnica (Nogrady, 2018).

Com a conclusió, cal destacar que la substitució mitocondrial es troba insuficientment regulada en la majoria de països, excepte alguns on està prohibida. Únicament és legal al Regne Unit i és probable que, en alguns anys, es pugui aplicar clínicament també a Austràlia.

#### **4.6 Consideracions socials**

Un altre aspecte a tenir en compte són les consideracions socials respecte a la substitució mitocondrial.

En aquest cas, és important destacar el desig dels pares de tenir una descendència amb una connexió genètica. Aquesta relació, doncs, forma part de la formació d'una família tradicional, ja que es troba relacionada amb la semblança física i psicològica dels fills amb els pares, un fet socialment rellevant. De fet, alguns investigadors demostren que aquesta semblança pot ser una base d'enllaç familiar en diverses generacions que pot consolidar relacions entre pares i fills (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2016).



Tot i això, aquest desig de la connexió genètica no és universal, ja que existeix una gran part de la societat que dona més importància a l'obtenció d'una família que donar lloc a una descendència genèticament relacionada (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2016).

En molts casos, la societat pot considerar aquest mètode com un mitjà per tenir criatures genèticament relacionades, tot i els costos implicats. Per tant, a la societat poden sorgir diverses qüestions com: Si una dona pateix una malaltia mitocondrial, ha de fer el que sigui necessari per tenir una criatura sana? No seria millor optar per l'adopció, la donació d'oòcits o la donació d'embrions? Aquestes preguntes, doncs, reflecteixen les principals controvèrsies de la de substitució mitocondrial, i les respostes poden ser múltiples, en funció del context social i religió de cada país (Blesa et al., 2016).

#### **4.7 Implicació de la donadora d'ADNmt**

Cal tenir present que la substitució mitocondrial suposa la introducció de material genètic de dues dones a un oòcit, resultant en la combinació d'ADNmt i ADNn. Aquest fet pot suposar algunes implicacions en la identitat i el parentesc (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2016).

Per aquest motiu, es poden generar confusions a causa del fet que la identitat de la criatura nascuda com a resultat de la tècnica ve determinada per la contribució de dues dones diferents i, per tant, aquest nadó comparteix la identitat amb ambdues dones. A més, també hi haurà implicacions en el llinatge, és a dir, en les futures generacions. La criatura nascuda mitjançant les MRT contindrà l'ADNmt d'una donadora i, si és una dona, aquesta transmetrà el mateix ADNmt de la donadora a la seva descendència. Per tant, es pot considerar que el llinatge de la família serà modificat (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2016).

Així doncs, és important destacar el fet que la criatura nascuda posteriorment a alguna tècnica de substitució mitocondrial manté una connexió genètica amb tres progenitors: la mare, el pare i la donadora d'ADNmt. Tot i això, resultaria erroni considerar que la criatura té biològicament o legalment tres pares o dues mares, ja que la contribució genètica de la donadora d'ADNmt representa únicament un 0,1% de l'ADN total (Mitalipov & Wolf, 2014).

En molts casos, però, pot sorgir la qüestió sobre si la criatura té dret, a conèixer qui són tots els seus progenitors genètics, independentment de la contribució de la donadora d'ADNmt. Una opinió és que degut a la mínima contribució genètica de la donadora d'ADNmt, legalment hauria de ser irrellevant. En canvi, altres persones creuen que si la donadora té alguna altra mutació mitocondrial o bé si, en un futur, es descobreix que existeix una interferència biològica entre la

donadora i la receptora d'ADNmt, seria recomanable per la criatura que pogués conèixer la identitat de la donadora (Benston et al., 2014).

Benston et al. (2014) també consideren que cal determinar si la decisió de permetre a la criatura conèixer la identitat de la donadora s'ha de prendre pensant en la criatura o no, ja que la donadora d'ADNmt ha de tenir dret a decidir si vol romandre de forma anònima o bé ser tractada com els donadors d'esperma, la identitat dels quals pot ser coneguda en alguns països.

#### **4.8 Altres aplicacions de la substitució mitocondrial**

La substitució mitocondrial es troba aprovada en alguns països com a tractament per a la prevenció del risc de transmetre malalties mitocondrials de mares a la seva descendència. Actualment, però, la infertilitat femenina idiopàtica o bé relacionada amb l'edat, representa una possible candidata per expandir l'ús de la substitució mitocondrial (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2016). En alguns països ja és legal l'ús de les MRT amb finalitats no terapèutiques, com a Ucraïna, on una clínica ha permès el naixement de cinc criatures des de 2017 mitjançant el mètode PNT (Pompei & Pompei, 2018).

A més, es podrien aplicar les MRT per tal que les parelles lesbianes poguessin tenir una descendència genèticament relacionada amb cadascun dels membres de la parella. En la majoria de països, les opcions reproductives per aquestes parelles es troben molt limitades, ja que en molts casos no tenen dret ni a realitzar adopcions (Cavaliere & Palacios-González, 2018).

També existeixen discussions sobre futures teràpies de la línia germinal que impliquen l'ADN nuclear, ja que de manera similar a l'ADNmt, alguns errors en gens nuclears poden causar malalties en criatures. Per tant, no seria ètic denegar la possibilitat d'aquestes teràpies si s'assegura la seguretat i eficàcia (Mitalipov & Wolf, 2014).

#### **4.9 Alternatives a la substitució mitocondrial**

Actualment, els pares amb un risc de transmetre malalties mitocondrials a la seva descendència poden escollir diferents opcions reproductives que permeten diferents graus de connexió genètica entre el nadó i els pares. Dins aquestes opcions, hi ha el diagnòstic genètic preimplantacional (PGD), la donació d'òocits o embrions i l'adopció. D'aquestes, la tècnica PGG permet la relació genètica però no és una opció per evitar de forma segura la transmissió de malalties mitocondrials. En referència a la donació d'òocits, els nadons nascuts no tenen relació genètica amb la futura mare que els cuidarà. I finalment, en el cas de la donació d'embrions o l'adopció, els nadons no tindran una connexió genètica ni amb el pare ni la mare (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2016).

També es podria pensar en l'ús d'altres tècniques com la tecnologia CRISPR-Cas9 però únicament permeten reduir la quantitat d'ADNmt mutat per tal que els mitocondris puguin funcionar millor. Aquest fet provoca que els símptomes clínics no apareguin però, en el cas que la dona portadora vulgui tenir descendència, aquesta tindrà ADNmt mutat. Aquesta teràpia, a més, no s'ha portat a terme de forma segura amb pacients (Falk et al., 2016).

Així doncs, es podria determinar que no existeixen alternatives que permetin als pares tenir una descendència genèticament relacionada amb ells i alhora evitar el risc de transmetre malalties mitocondrials (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2016).

#### **4.10 Reflexió ètica**

Actualment, existeix una demanda creixent de la millora de les tècniques de reproducció assistida. Una de les metodologies més innovadores és la substitució mitocondrial, la qual implica l'ús de la fecundació *in vitro*, de manera que permet a una parella obtenir una descendència. Es tracta d'un mètode que representa un gran repte, ja que permet que una parella amb un alt risc de transmetre una malaltia mitocondrial pugui tenir criatures sanes.

Resulta obvi pensar que els beneficis que ofereix aquesta tècnica són elevats, però, tot i això, no és legal en la gran majoria dels països del món. En molts d'aquests, la raó principal per no acceptar aquest procediment és que implica la combinació de l'ADNmt de dues dones, fet que representa una modificació genètica, la qual serà heretable a les generacions futures per la via materna.

Tot i això, no hi ha una posició ferma sobre si les MRT realment representen una modificació genètica. Es pot considerar que una modificació genètica és aquella que modifica els gens presents en l'ADNn, no en l'ADNmt, a causa de la diferent proporció dels dos tipus d'ADN dins la cèl·lula. En tot cas, si es considera que aquesta modificació és genètica, i, que per tant, es transmetrà a la descendència, resulta útil tenir en compte que la contribució de l'ADNmt en la informació genètica d'una persona és aproximadament un 0,1%. Per tant, el raonament basat en el fet que una persona pot canviar característiques físiques o psíquiques com a conseqüència de la combinació de gens de diferents persones resulta erroni, tenint en compte la mínima contribució de l'ADNmt.

No obstant, si es volgués evitar l'heretabilitat d'aquestes modificacions genètiques, es podria pensar en la selecció de sexes, ja que, tal com s'ha comentat anteriorment, l'ADNmt es transmet mitjançant la via materna. Per tant, si un cop realitzada la modificació genètica, es transfereixen a la mare només els embrions masculins, les futures generacions ja no portaran l'ADNmt de la donadora. Aquesta selecció de sexes, però, tampoc es troba acceptada en molts dels països.

En aquest punt pot sorgir el dubte sobre si és ètic realitzar una selecció del sexe de la criatura únicament per evitar la contribució genètica d'una donadora a les característiques de les següents generacions. Es pot considerar que la selecció de sexes és ètica sempre que tingui com a finalitat evitar algun tipus de malaltia relacionada amb el sexe. De forma general, la modificació genètica heretable no suposa cap risc per a les futures generacions.

Un altre tema que dona lloc a moltes controvèrsies, sobretot en l'àmbit social, és el fet que es pugui considerar que la criatura nascuda posteriorment a les MRT té tres pares. Aquesta afirmació és errònia, ja que la donadora de l'ADNmt només contribueix en la possibilitat que els progenitors de la criatura puguin formar una família sense cap malaltia. Per tant, aquesta donadora no hauria de tenir cap implicació en la vida de la criatura, ja que, legalment, només té un pare i una mare.

S'han comentat els grans beneficis de la substitució mitocondrial en l'àmbit de la salut, però, també seria possible aplicar aquesta tècnica a altres àmbits, com en el cas de les parelles lesbianes. Tot i això, aquesta aplicació no és legal en la majoria de països. Una de les opinions més generalitzades sobre aquest tema és que amb l'adopció o la donació d'esperma ja és suficient, ja que així es pot obtenir una criatura. En el meu cas, considero que l'aplicació del conjunt de MRT en parelles lesbianes hauria d'estar èticament acceptada, ja que tenen, igual que tothom, el dret de formar una família genèticament relacionada.

Tanmateix, es podria pensar en la utilització d'alternatives per obtenir una descendència sana. A dia d'avui, però, no existeix cap altra opció a les MRT que permeti que una parella amb el risc de transmetre una malaltia mitocondrial obtingui una descendència lliure de la malaltia i genèticament relacionada. Únicament es podria obtenir una descendència sana si aquesta no es troba genèticament relacionada amb un progenitor, mitjançant la donació d'òocits, o ambdós progenitors, mitjançant la donació d'embrions o l'adopció.

Finalment, cal destacar que la substitució mitocondrial és una metodologia amb molts beneficis per la salut de les futures criatures, però també amb certs riscos que, des del meu punt de vista, no són prou elevats per no permetre l'ús de la tècnica.

## 5. CONCLUSIONS

As a result of the bibliographic review I have discussed the most relevant ethical controversies concerning two mitochondrial replacement techniques: pronuclear transfer and maternal spindle transfer. The main conclusions of this work are:

- Mitochondrial replacement techniques present some risks that should be considered. Despite that risks, the potential benefits that afford to progenitors are more significant.
- The clinical use of MRT is not being regulated enough in most part of the countries worldwide studied in this work such as Mexico, Spain, India, Japan and Taiwan. In the African continent there is a miserly regulation only in South Africa region.
- The United Kingdom is the only country where the method is legal and maybe, in a few years, it will be permitted in Australia. The other countries that have laws to regulate the use of MRT are China and USA, where it is not permitted.
- The laws that regulate MRT are influenced by the religion of each country, such as Islam and Christianity, which have ethical discussions about the inheritable modifications that involve MRT.
- PNT and MST have ethical differences such as the moment in which they are conducted. These differences are significant, but they don't allow us to define if one of the two technics is morally better.
- The MRT are the only option that permits the birth of an offspring genetically connected with their progenitors and free of mitochondrial diseases.
- The MRT have thrown up great controversy because they are innovative and are still under study. It is necessary to do more research to avoid potential risks and harms, and to develop laws that regulate the clinical application of MRT, as well as, to generate a global acceptance in societies.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- Alston, C. L., Rocha, M. C., Lax, N. Z., Turnbull, D. M., & Taylor, R. W. (2017). The genetics and pathology of mitochondrial disease. *Journal of Pathology*, 241(2), 236–250. <https://doi.org/10.1002/path.4809>
- Baylis, F. (2013). The ethics of creating children with three genetic parents. *Reproductive BioMedicine Online*, 26(6), 531–534. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.03.006>
- Benston, S., Fischbach, R. L., & Loike, J. D. (2014). Creating a Three-Parent Child: An Educational Paradigm for the Responsible Conduct of Research. *Journal of Microbiology & Biology Education*, 15(2), 186–190. <https://doi.org/10.1128/jmbe.v15i2.873>
- Blesa, J. R., Tudela, J., & Aznar, J. (2016). Ethical aspects of nuclear and mitochondrial DNA transfer. *Linacre Quarterly*, 83(2), 179–191. <https://doi.org/10.1080/00243639.2016.1180773>
- Caicedo, A., Aponte, P. M., Cabrera, F., Hidalgo, C., & Khoury, M. (2017). Artificial Mitochondria Transfer: Current Challenges, Advances, and Future Applications. *Stem Cells International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7610414>
- Cashin-Garbutt, A. (2015). Mitochondrial DNA movement: an interview with Professor Jiri Neuzil, Griffith University. *News Medical Life Sciences*. Retrieved from <https://www.news-medical.net/news/20150329/Mitochondrial-DNA-movement-an-interview-with-Professor-Jiri-Neuzil-Griffith-University.aspx>
- Castro, R. J. (2016). Mitochondrial replacement therapy: the UK and US regulatory landscapes. *Journal of Law and the Biosciences*, 3(3), 726–735. <https://doi.org/10.1093/jlb/lsw051>
- Cavaliere, G., & Palacios-González, C. (2018). Lesbian motherhood and mitochondrial replacement techniques: reproductive freedom and genetic kinship. *Journal of Medical Ethics*, 44(12), 835–842. <https://doi.org/10.1136/medethics-2017-104450>
- Czarnecki, D. (2015). Moral Women, Immoral Technologies: How Devout Women Negotiate Gender, Religion, and Assisted Reproductive Technologies. *Gender and Society*, 29(5), 716–742. <https://doi.org/10.1177/0891243215591504>
- Falk, M. J., Decherney, A., & Kahn, J. P. (2016). Mitochondrial Replacement Techniques — Implications for the Clinical Community. *New England Journal of Medicine*, 374(12), 1103–1106. <https://doi.org/10.1056/nejmp1600893>
- Gareth Jones, D. (2016). An Exploration of Religiously Based Opposition to Clinical and Scientific Interference with the Embryo. In *Reflections on bioethics* (pp. 169–188). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/57353>
- González Santos, S. P., Stephens, N., & Dimond, R. (2018). Narrating the First “Three-Parent Baby”: The Initial Press Reactions From the United Kingdom, the United States, and Mexico. *Science Communication*, 40(4), 419–441. <https://doi.org/10.1177/1075547018772312>
- Gorman, G. S., Chinnery, P. F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., ... Turnbull, D. M. (2016). Mitochondrial diseases. *Nature*, 2, 1–22. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0666-2>
- Greenfield, A. (2016). Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2016 update. *Human Fertilisation and Embryology Authority*. Retrieved from [www.hfea.gov.uk](http://www.hfea.gov.uk)
- Ishii, T., & Hibino, Y. (2018). Mitochondrial manipulation in fertility clinics: Regulation and responsibility. *Reproductive Biomedicine and Society Online*, 5, 93–109. <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2018.01.002>
- Kamali, M. H., Bakar, O., Daud, A., & Hashim, R. (2016). *Islamic Perspectives on Science and Technology: Selected Conference Papers*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-981-287-778-9>
- May-Panloup, P., Chretien, M. F., Malthiery, Y., & Reynier, P. (2007). Mitochondrial DNA in the Oocyte and

- the Developing Embryo. *Current Topics in Developmental Biology*, 77(06), 51–83. [https://doi.org/10.1016/S0070-2153\(06\)77003-X](https://doi.org/10.1016/S0070-2153(06)77003-X)
- Mitalipov, S., & Wolf, D. P. (2014). Clinical and ethical implications of mitochondrial gene transfer. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 25(1), 5–7. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.09.001>
- National Academies of Sciences Engineering and Medicine. (2016). *Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations*. *Journal of Bioethical Inquiry* (Vol. 15). Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.1007/s11673-018-9873-6>
- Newson, A. J., Wilkinson, S., & Wrigley, A. (2016). Ethical and legal issues in mitochondrial transfer. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 589–591. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606281>
- Nogrady, B. (2018). Australia moves a step closer to ‘three-person IVF.’ *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-05451-z>
- Ortiz, G. G., Mireles-Ramírez, M. A., González-Usigli, H., Macías-Islas, M. A., Bitzer-Quintero, O. K., Torres-Sánchez, E. D., ... Torres-Mendoza, B. (2018). Mitochondrial Aging and Metabolism: The Importance of a Good Relationship in the Central Nervous System. In *Mitochondrial DNA - New Insights*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76652>
- Palacios-González, C. (2017). Are there moral differences between maternal spindle transfer and pronuclear transfer? *Medicine, Health Care and Philosophy*, 20(4), 503–511. <https://doi.org/10.1007/s11019-017-9772-3>
- Palacios-González, C., & Medina-Arellano, M. de J. (2017). Mitochondrial replacement techniques and Mexico’s rule of law: On the legality of the first maternal spindle transfer case. *Journal of Law and the Biosciences*, 4(1), 50–69. <https://doi.org/10.1093/jlb/lsw065>
- Pompei, M., & Pompei, F. (2018). Overcoming bioethical, legal, and hereditary barriers to mitochondrial replacement therapy in the USA. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 383–393. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1370-7>
- Reznichenko, A., Huyser, C., & Pepper, M. S. (2015). Mitochondrial transfer: Ethical, legal and social implications in assisted reproduction. *South African Journal of Bioethics and Law*, 8(2), 32. <https://doi.org/10.7196/sajbl.8002>
- Richardson, J., Irving, L., Hyslop, L. A., Choudhary, M., Murdoch, A., Turnbull, D. M., & Herbert, M. (2015). Concise reviews: Assisted reproductive technologies to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Stem Cells*, 33(3), 639–645. <https://doi.org/10.1002/stem.1887>
- Rulli, T. (2016). The Mitochondrial Replacement ‘Therapy’ Myth. *Bioethics*, 31(5), 368–374. <https://doi.org/10.1111/bioe.12332>
- Russell, O. M., Craven, L., Hoogewijs, K., Rai, P. K., & Lightowers, R. N. (2018). Advances in methods for reducing mitochondrial DNA disease by replacing or manipulating the mitochondrial genome. *Essays In Biochemistry*, 62(3), 455–465. <https://doi.org/10.1042/ebc20170113>
- Saneto, R. P., & Sedensky, M. M. (2013). Mitochondrial Disease in Childhood: MtDNA Encoded. *Neurotherapeutics*, 10(2), 199–211. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0167-0>
- Wallace, D. C., & Chalkia, D. (2013). Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(10), 1–47.
- Wrigley, A., Wilkinson, S., & Appleby, J. B. (2015). Mitochondrial Replacement: Ethics and Identity. *Bioethics*, 29(9), 631–638. <https://doi.org/10.1111/bioe.12187>