

ASPECTOS JURÍDICOS DE LA TÉCNICA DE SUSTITUCIÓN DE ADN MITOCONDRIAL

Sergio ROMEO MALANDA

SUMARIO: *I. Introducción. II. Las enfermedades mitocondriales. III. Posibles escenarios normativos. IV. Consideraciones jurídicas sobre el uso de la técnica de sustitución mitocondrial. V. Conclusiones. VI. Bibliografía.*

I. INTRODUCCIÓN

La técnica de sustitución de ADN mitocondrial se presenta como uno de los avances científicos más relevantes de los últimos tiempos en medicina de la reproducción, pues con este método se puede conseguir que muchas mujeres puedan tener descendencia manteniendo el vínculo genético, a la vez que se elimina el riesgo de transmisión de una enfermedad mitocondrial grave. Pero al mismo tiempo, como toda nueva técnica médica, presenta variados e interesantes dilemas éticos y jurídicos.

En este trabajo, tras explicar brevemente en qué consiste esta técnica y cuáles son los beneficios que presenta en el ámbito clínico, expondré cuáles son los posibles escenarios regulatorios y cuáles son las principales cuestiones y problemas que el legislador español deberá afrontar a la hora de plantear una reforma legislativa que permita su empleo en el territorio español.

II. LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

1. *El ADN mitocondrial y enfermedades mitocondriales más comunes*

El ADN (ácido desoxirribonucleico) es un componente biológico que contiene las instrucciones genéticas que permiten el desarrollo y funcio-

namiento de todos los organismos vivos. Además, es el responsable de su transmisión hereditaria. Los seres humanos almacenan la mayor parte de su ADN dentro del núcleo celular (algo más del 99,8% del ADN, entre 20,000 y 25,000 genes) y una mínima parte en elementos celulares llamados mitocondrias (algo menos del 0.2% —unos 37 genes, si bien únicamente unos trece estarían implicados en el funcionamiento mitocondrial—).

Las mitocondrias, por su parte, cumplen importantes funciones en el metabolismo celular y cuentan con su propio ADN extranuclear, conocido como ADN mitocondrial (ADNmt), que se transmite por vía materna en el momento de la fecundación cuando el embrión hereda las mitocondrias presentes en el citoplasma del ovocito. Es decir, el ADN mitocondrial se pasa a la descendencia sólo a través del óvulo.¹

Además, hay que tener presente que en cada célula (también, por lo tanto, en cada ovocito) hay cientos o miles de copias de ADNmt, a diferencia del ADN nuclear, donde únicamente hay dos copias del gen. El número de copias portadoras de ADNmt mutado afecta de una forma significativa la manera en la que las enfermedades mitocondriales se expresan. Así, algunas mutaciones pueden afectar a todas las copias del ADNmt (homoplasmia), y otras afectan únicamente a algunas copias (heteroplasmia). Como resultado de ello, los individuos afectados por ADNmt deletéreo se ven afectados de formas muy variadas dependiendo del número de copias de ADNmt afectadas.² Evidentemente, las mujeres con una mutación del ADNmt homoplásmica siempre transmitirán esa mutación a la descendencia, si bien los problemas médicos derivados de tal circunstancia dependerán mucho del alcance de la mutación.³

¹ Al heredarse el ADNmt únicamente por vía materna, ello supone que todos los miembros de una familia relacionados maternalmente tendrán el mismo tipo de ADNmt. Consecuentemente, las secuencias de ADNmt de madre e hijo, y entre hermanos y hermanas, son idénticas. Por ello, el estudio del ADNmt tiene aplicaciones muy útiles en genética forense.

² Nuffield Council on Bioethics, *Novel Techniques for the Prevention of Mitochondrial DNA Disorders: an Ethical Review*, 2012, p. 23. En condiciones normales, todas las copias de ADNmt son idénticas (homoplasmia). Las mutaciones deletéreas afectan generalmente sólo a unas pocas copias de ADNmt en cada célula y tejido en un individuo (heteroplasmia), y la expresión clínica de las mutaciones patogénicas va a depender, por tanto, de la proporción existente de ADNmt mutado y normal en los diferentes tejidos. En cada órgano o tejido particular es necesaria la presencia de un porcentaje mínimo de ADNmt mutado para producir disfunción mitocondrial (generalmente más del 60%). Este fenómeno se conoce como efecto umbral, y es distinto para cada célula y tejido, lo que condiciona una gran variabilidad en la expresión fenotípica de estos trastornos.

³ Appleby, John B., “The Ethical Challenges of the Clinical Introduction of Mitochondrial Replacement Techniques”, *Medicine, Health Care and Philosophy*, núm. 18, 2015, pp. 502 y ss.

Aunque la gravedad y sintomatología de las enfermedades mitocondriales es variable, estas patologías severas afectan habitualmente a órganos o tejidos, como pueden ser el cerebro, el corazón, el hígado, los músculos esqueléticos o los riñones. Son ejemplos de enfermedades causadas por alteraciones en el ADN mitocondrial, la oftalmoplejia externa crónica progresiva, el síndrome de *Kearns-Sayre*, el síndrome *MELAS* (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías), el síndrome de *Pearson*, el síndrome de *Leigh*, la debilidad neurogénica con ataxia y retinitis pigmentosa, la epilepsia mioclónica con fibras rojas rotas o la neuropatía óptica hereditaria de Leber.⁴ Se estima que la prevalencia de estas enfermedades es de una en cada cinco mil nacimientos, aunque se piensa que una de cada doscientas mujeres podría ser portadora.⁵

2. *Técnicas para evitar las enfermedades mitocondriales.* *Especial referencia a la técnica de sustitución mitocondrial*

En la actualidad no se conoce tratamiento alguno que resulte eficaz para este tipo de enfermedades. Entre las opciones existentes (distintas a la siempre posible renuncia a la maternidad biológica y recurso a la adopción) para poder concebir un hijo que no vaya a padecer la enfermedad mitocondrial se encuentran las siguientes: a) acudir a técnicas reproductivas en las que no se utilicen óvulos de la mujer afectada. El inconveniente de esta técnica es que se requiere de la existencia de donantes de ovocitos y que la madre gestante y legal no sería la madre biológica (genética) de su descendencia;⁶ b) acudir a técnicas de fecundación *in vitro* (con ovocitos de la mujer afectada y gametos del padre) y posterior realización de un diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) sobre el embrión así creado.⁷ El DGP se ha aplicado con éxito en supuestos de debilidad neurogénica con ataxia y

⁴ Costa-Borges, Nuno *et al.*, “Transferencia de huso meiótico para la prevención de enfermedades mitocondriales: más cerca la aplicación clínica”, *Revista de Embriología Clínica y Biología de la Reproducción-ASEBIR*, vol. 18, núm. 1, 2013, p. 7.

⁵ Reddy, Pradeep *et al.*, “Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing”, *Cell*, núm. 161, 2015, p. 459.

⁶ Sobre el valor emocional del vínculo genético, véase National Academy of Sciences, Engineering and Medicine, *Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social and Policy Considerations*, 2016, pp. 82 y ss.

⁷ Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, pp. 26 y ss.

retinitis pigmentosa y de síndrome de Leigh;⁸ c) llevar a cabo un diagnóstico genético prenatal,⁹ que en este caso se realizaría ya sobre el embrión implantado en el útero en una fase más avanzada de desarrollo, o sobre el feto. Si el resultado fuera positivo, se podría optar por la interrupción del embarazo; d) aplicar la tecnología de terapia génica sobre el ADNmt patológico, técnica que se encuentra actualmente aún en fase de investigación.¹⁰ Las nuevas técnicas de edición genética permitirán llevar a cabo esta técnica de una forma más fácil, rápida, barata y segura.

Pero la técnica que está suscitando una mayor atención en la actualidad para evitar la transmisión de enfermedades mitocondriales, disponible como último recurso cuando se hayan descartado alguna de las anteriores, es la conocida como “sustitución mitocondrial”.¹¹ Esta técnica acepta dos variantes: la denominada “transferencia de uso meiótico” (*maternal spindle*

⁸ Costa-Borges, Nuno *et al.*, *op. cit.*, p. 7.

⁹ Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, pp. 28 y ss.

¹⁰ Reddy, Pradeep *et al.*, *op. cit.*, pp. 459 y ss.

¹¹ Emplearemos esta terminología por ser la más utilizada en la literatura, aunque en realidad lo que se produce es una sustitución citoplasmática, de tal manera que no sólo se heredan las mitocondrias de la mujer donante, sino todos los orgánulos contenidos en el citoplasma celular. No obstante, es también cierto que la terminología “transferencia citoplasmática” se ha venido utilizando en relación con otro tipo de técnicas, desarrolladas a finales del pasado siglo, consistentes en la introducción en un ovocito de material citoplasmático de otro (sin retirar el originario), y dar como resultado una mezcla de material genético mitocondrial. Con ello se intentaban paliar problemas reproductivos achacables a defectos citoplasmáticos en las células de la paciente. Esta técnica se llegó a utilizar en varias ocasiones entre los años 1997 y 2001, de la cual nacieron varias personas (se calcula que entre treinta y cincuenta), si bien se dejó de aplicar debido al riesgo que suponía para la salud de los niños así concebidos. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) prohibió su uso en 2001. No obstante, la técnica también ha sido utilizada, o al menos ofertada, en otros países (India, Ucrania, Armenia, Georgia, Turquía, Tailandia, Singapur, Alemania y Austria), sin que haya existido control alguno ni referencias sobre los resultados. Véase Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, p. 39.

Sobre esta técnica, véase Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, pp. 36 y ss.; Barritt, Jason A. *et al.*, “Cytoplasmic Transfer in Assisted Reproduction”, *Human Reproduction Update*, vol. 7, núm. 4 (2001), pp. 428 y ss. Aunque se reportaron efectos adversos en algunos casos, no se ha constatado científicamente que los niños nacidos con dicha técnica hayan desarrollado algún tipo de patología vinculado a ella misma, pues no se ha realizado un seguimiento médico de los niños. Véase Álvarez Socías, Elisa, “Enfermedades mitocondriales. Fecundación in vitro triparental”, *Revista de Embriología Clínica y Biología de la Reproducción-ASEBIR*, vol. 22, núm. 1, 2017, pp. 22 y ss.; Appleby, John B., *op. cit.*, pp. 503 y ss.; Pritchard, Charlotte, “Alana, la joven con ADN de tres personas”, *BBC*, 25 de febrero de 2015, disponible en: http://www.bbc.com/mundo/noticias/2014/09/140901_ciencia_alana_tres_padres_biologicos_np (fecha de consulta: 30 de julio de 2017).

transfer—*MST*—) y la “transferencia pronuclear” (*pronuclear transfer*—*PNT*—). Ambas técnicas tienen el potencial de evitar la transmisión de enfermedades mitocondriales de madre a hijo. En su aplicación clínica, la transferencia de uso meiótico supone transferir el ADN nuclear de un ovocito con mitocondrias dañadas y colocarlo en un ovocito previamente enucleado con mitocondrias sanas. A continuación, el ovocito reconstruido es fecundado con el espermatozoide del donante (normalmente, la pareja de la mujer) para dar lugar a un embrión sano. La transferencia pronuclear, por su parte, supone transferir los pronúcleos¹² de un cigoto¹³ con mitocondrias dañadas y colocarlo en un cigoto previamente enucleado que tenga mitocondrias sanas. Por lo tanto, esta segunda técnica requiere que ya haya existido fusión entre el espermatozoide y el óvulo (tanto en el patológico como en el sano). Así, se trata de transferir el núcleo de un cigoto, aunque la transferencia nuclear se realiza antes de que se haya producido la fusión de los núcleos y tenga lugar la primera división celular embrionaria.

En consecuencia, ambas técnicas se realizarían antes de que exista una unión efectiva entre los cromosomas materno y paterno y formen un embrión de una célula. Con cualquiera de estos métodos, el niño resultante sería genéticamente único y heredaría un genoma nuclear de cada padre, aunque el ADNmt estaría aportado por el ovocito de la donante. Este método permite de una forma muy efectiva, sustituir las mitocondrias de la mujer afectada con mitocondrias portadoras de ADNmt normal de la mujer donante. Si la técnica resulta efectiva, y se logra que nazca un niño sano, sin rastro de ADNmt deletéreo, no sólo se evitaría la enfermedad mitocondrial en ese niño, sino en todas las generaciones posteriores.

La madre gestante va a ser madre genética, y, además, no hay que desear embriones sobrantes, pero plantea el problema de que el niño va a tener ADN de tres personas, y que la intervención genética, al realizarse sobre un gameto, tiene carácter germinal; además, en la técnica de transferencia

¹² El pronúcleo es el núcleo de los gametos. Posee la mitad del número de cromosomas de los núcleos de las otras células no reproductivas. Durante la fecundación, los pronúcleos de un óvulo y al menos un espermatozoide se fusionan para crear el núcleo único del cigoto.

¹³ El cigoto es el primer estadio de vida, y aparece tras la unión del óvulo y el espermatozoide (gameto femenino y masculino). Cuando se fusionan los gametos, se forma una nueva célula con un núcleo y 46 cromosomas, 23 de origen materno y 23 paterno. Hay que recordar que tanto el citoplasma como sus orgánulos, entre los que se encuentran la mitocondria, son siempre de origen materno, al proceder del óvulo. Al día siguiente, se produce la primera división por lo que deja de denominarse *cigoto* y pasa a denominarse *embrión*.

pronuclear hay una destrucción de un ente biológico preembrionario, sin mencionar el hecho de que en la actualidad aún no está suficientemente testada y se desconocen los riesgos futuros.

Aunque aún persisten las dudas sobre la fiabilidad de la técnica de sustitución mitocondrial, ya se ha utilizado en el contexto clínico, y al menos un nacimiento ha sido ya oficialmente reportado.¹⁴ Los medios de comunicación han informado de más casos en Ucrania.¹⁵ Y la Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) ya ha autorizado a un centro de reproducción británico a utilizar esta técnica en un caso concreto: el Centro de Fertilidad de Newcastle.

Finalmente, resulta oportuno mencionar que el uso de esta técnica, pensada en principio, como se ha dicho, para evitar el nacimiento de personas con enfermedades mitocondriales, podría también emplearse con otros fines. Por ejemplo, podría estar indicado para mujeres de edad elevada que sufran problemas de infertilidad, pues se sospecha que los problemas de infertilidad que sufren las mujeres de edad avanzada es, precisamente, debido a defectos en el ADNmt.¹⁶ También se han señalado como posibles destinatarias de la técnica a parejas de mujeres lesbianas que desearan tener un hijo que portara material genético de cada una.¹⁷

III. POSIBLES ESCENARIOS NORMATIVOS

1. *Legalidad de la técnica: el Reino Unido*

En febrero de 2015, el parlamento británico aprobó un reglamento que permite el uso de las técnicas de donación mitocondrial (MST y PNT) para evitar la transmisión de enfermedades mitocondriales graves. Este reglamento, que entró en vigor el 29 de octubre de 2015, y que modifica la Hu-

¹⁴ Zhang, John *et al.*, “Live Birth Derived from Oocyte Spindle Transfer to Prevent Mitochondrial Disease”, *Reproductive Medicine on Line*, núm. 34, 2017, pp. 361 y ss.

¹⁵ Roberts, Michelle, “Nace el primer bebé de una pareja infértil con ADN de tres padres”, disponible en: <http://www.bbc.com/mundo/noticias-38664747> (fecha de consulta: 29 de julio de 2017).

¹⁶ Álvarez Socías, Elisa, *op. cit.*, p. 22.

¹⁷ Castro, Rosa J., *op. cit.*, p. 734; Baylis, Françoise, “The Ethics of Creating Children with Three Genetic Parents”, *Reproductive Biomedicine Online*, núm. 26, 2013, p. 533.

man Fertilisation and Embryology Act 1990,¹⁸ habilita a clínicas de reproducción asistida autorizadas del Reino Unido para solicitar a la HFEA una autorización para llevar a cabo tratamiento de sustitución mitocondrial. De esta manera, el Reino Unido se ha convertido en el primer país del mundo en permitir y regular de forma expresa la técnica de sustitución mitocondrial.

Aunque el reglamento hace legal estas técnicas realizadas por clínicas autorizadas, se requiere que la HFEA considere primero que ya se dan las condiciones de seguridad mínimas necesarias para ello, y tiene la última palabra sobre si la técnica puede empezar ya a utilizarse. En un informe de 2016, la HFEA¹⁹ recomienda ya el ofreciendo de las técnicas de sustitución mitocondrial como tratamiento de reducción del riesgo clínico a pacientes concretos.

Además, para que la técnica pueda ser efectivamente aplicada, la HFEA debe, por un lado, autorizar las clínicas donde pueda realizarse, y, por otro, autorizar cada uso de la misma técnica individualmente y caso por caso. Por lo tanto, las clínicas británicas que quieran utilizar estas técnicas deben requerir ambas autorizaciones.

2. Prohibición de la técnica: España

La regulación de la técnica de sustitución mitocondrial tendría su encaje natural en la Ley 14/2006, del 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (LTRHA). Esta ley no se ocupa de forma expresa de esta cuestión, pero en ella sí podemos encontrar disposiciones de las que se deriva claramente una prohibición, en el momento actual, del empleo de la misma. No nos vamos a ocupar ahora de otras disposiciones legales de las cuales también se puede desprender la prohibición de esta técnica (v. *infra*).

Así, cuando en el artículo 26, LTRHA, se recoge el catálogo de infracciones, se cataloga en su artículo 2 c) como infracciones muy graves (sancionadas con multa desde 10.001 euros hasta un millón de euros); entre otras, la siguiente: "...9a. La práctica de técnicas de transferencia nuclear con fines reproductivos...". Además, en tanto que no haya estudios suficientes que

¹⁸ *The Human Fertilisation and Embryology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015*, núm. 572, 2015.

¹⁹ Human Fertilisation and Embryology Authority, *Scientific Review of the Safety and Efficacy of Methods to Avoid Mitochondrial Disease through Assisted Conception: 2016 Update*, noviembre de 2016, pp. 43 y ss.

despejen las dudas, se podría considerar también la aplicación de la infracción recogida en el punto 8o: “La transferencia a la mujer receptora de gametos o preembriones sin las garantías biológicas de viabilidad exigibles”.

En definitiva, siendo indudable que las técnicas de sustitución mitocondrial requieren la aplicación de técnicas de transferencia nuclear con fines reproductivos, hay que concluir que con la legislación actual esta técnica está prohibida en España.

3. Ausencia de regulación: los ejemplos de México y Ucrania

La mayoría de los países del mundo, sin embargo, cuando se presenta una nueva tecnología científica, carecen de regulación alguna, que bien la autorice, bien la prohíba en su territorio. Aunque la ausencia de legislación no conlleva, en la mayoría de los casos, su realización, sí puede ocurrir que se utilice esta situación de alegalidad de una técnica en un territorio para proceder a su práctica. Así ha sucedido en países como México y Ucrania, donde al carecer de una regulación que trate directa o indirectamente la regulación de esta tecnología, se ha empleado ya en seres humanos, y ha dado origen al nacimiento de personas con ADN provenientes de tres sujetos.²⁰

En efecto, un equipo de especialistas en reproducción humana basado en Estados Unidos decidió llevar a cabo esta técnica fuera del país, concretamente en México. John Zhang es el fundador de la clínica de reproducción asistida New Hope Fertility Centre, con sede en Nueva York, pero con clínicas en otras partes del mundo (China, Rusia y México —Ciudad de México y Guadalajara—). El niño gestado en México es hijo de una pareja jordana que se estaba tratando en Nueva York. La técnica se llevó a cabo

²⁰ En el caso México, véase Palacios-González, César y Medina-Arellano, María de Jesús, “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*, vol. 4, núm. 1, 2017, pp. 61 y ss., entienden que la técnica utilizada en este país sí podría entenderse prohibida al vulnerar el artículo 56 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (*Diario Oficial* del 6 de enero de 1987), según el cual “la investigación sobre fertilización asistida sólo será admisible cuando se aplique a la solución de problemas de esterilidad que no se puedan resolver de otra manera, respetándose el punto de vista moral, cultural y social de la pareja, aun si este difiere con el del investigador”, pues se trataría, en primer lugar, de una técnica aún considerada experimental, y, por otro lado, por no tratarse de una técnica que tuviera como objetivo, en este caso concreto, el tratamiento de la esterilidad. La multa podría superar los 60,000 dólares estadounidenses.

en Nueva York (donde se creó el cigoto), pero la transferencia a la mujer se realizó en México, debido a su prohibición en Estados Unidos.

Según explica este estudio,²¹ los padres optaron por esta técnica tras haber sufrido la mujer (de 36 años de edad), cuatro abortos naturales y haber fallecido sus dos hijos, de seis años y ocho meses de edad, que habían heredado la mutación mitocondrial conocida como síndrome de *Leigh*. También un hermano y una hermana habían fallecido como consecuencias de esta enfermedad. El porcentaje de mitocondrias con ADNmt mutado en la madre era suficientemente elevado para transmitir con alta probabilidad la mutación a la descendencia, pero no suficiente como para que ella desarrollara los síntomas.

En este caso se utilizó la técnica de transferencia del huso meiótico, ya que la técnica de transferencia pronuclear, aparte de los errores técnicos que se pueden producir, requiere de la generación y destrucción de dos cigotos para obtener uno diferente, lo que planteaba un conflicto moral a los padres por razones religiosas.

Noticias más recientes indican que una segunda persona habría nacido en similares condiciones en Ucrania. Pero este segundo caso se diferencia del anterior en dos aspectos: por un lado, porque la técnica utilizada ha sido diferente, al haber empleado la técnica de transferencia pronuclear en vez de la de transferencia de huso meiótico; por otro lado, porque el objetivo no ha sido evitar la transmisión de una enfermedad de carácter mitocondrial, sino simplemente resolver un problema de infertilidad en la pareja, que no había podido ser resuelto con los procedimientos habituales de reproducción asistida, y que se sospechaba que podía deberse a un problema citoplasmático (no necesariamente mitocondrial).²²

IV. CONSIDERACIONES JURÍDICAS SOBRE EL USO DE LA TÉCNICA DE SUSTITUCIÓN MITOCONDRIAL

En algunas ocasiones las técnicas científicas que se someten a evaluación generan un rechazo de tal intensidad, que el análisis jurídico se circunscribe

²¹ Zhang, John, *et al.*, *op. cit.*, pp. 361 y ss.

²² Coghlan, Andy, “Exclusive: ‘3-parent’ Baby Method already Used for Infertility”, *New Scientist*, disponible en: <https://www.newscientist.com/article/2108549-exclusive-3-parent-baby-method-already-used-for-infertility> (fecha de consulta: 29 de julio de 2017). Hay que recordar que con esta técnica no sólo se recibe el ADNmt de la mujer donante, sino todo el citoplasma.

Este uso de la técnica de sustitución mitocondrial parece estar más relacionado, y ser una versión más moderna, de la antigua técnica de transferencia citoplasmática. Véase nota 11.

esencialmente a si el ordenamiento jurídico del país en cuestión recoge o no una prohibición expresa y, en su caso, la técnica legislativa de dicha prohibición (por ejemplo, si ha de constituir delito o basta con su consideración como infracción administrativa, etcétera). Este no es el caso de la técnica de sustitución mitocondrial. Aunque son varios los dilemas éticos que plantea, y no son pocas las voces que abogan por su prohibición, lo cierto es que la técnica se considera un avance importante en materia de salud reproductiva, y hay clínicas que ya la ofertan dentro de su catálogo de servicios (en países donde la técnica no está prohibida). Como dijimos, el Reino Unido ya ha legalizado expresamente su práctica, lo cual puede provocar que otros países sigan el mismo camino.²³ Es decir, su puesta a disposición de la sociedad de forma regular parece a todas luces inevitable en un futuro no tal lejano.²⁴

Es por ello que resulta oportuno hacer un análisis jurídico más detallado de la técnica, mediante el estudio cuáles van a ser previsiblemente las cuestiones más problemáticas con vistas a una futura reforma legislativa que autorice su utilización en España.

1. *La donación de óvulos con fines reproductivos*

Indudablemente, para poder aplicar la técnica de sustitución mitocondrial se requieren mujeres donantes de óvulos. En principio, será la normativa sobre donación de ovocitos la que resulte aplicable si se legaliza la técnica. No obstante, en estos casos la donación tiene características peculiares, por lo que podría ser necesario reconsiderar, como se ha tenido que hacer en el Reino Unido, si la legislación actual debería mantenerse en estos casos en todos sus extremos, o si, por el contrario, debería ser matizada o revisada en algún punto.

El régimen jurídico español relativo al uso y donación de gametos humanos con fines reproductivos se encuentra previsto, esencialmente, en la

²³ Ishii, Tetsuya, “Potencial Impact of Human Mitochondrial Replacement on Global Policy Regarding Germline Gene Modification”, *Reproductive Biomedicine Online*, núm. 29, 2014, pp. 153 y ss., refiriéndose concretamente a los Estados Unidos, Japón, China e Israel. Sobre las posibilidades para afrontar la introducción de la técnica en los Estados Unidos, véase Zhao, Bob, “Mitochondrial Replacement Therapy and the Regulation of Reproductive Genetic Technologies in the United States”, *Duke Law y Technology Review*, vol. 15, núm. 1 (2016-2017), pp. 121 y ss.

²⁴ Así, Baylis, Françoise, *op. cit.*, p. 534, que ve inevitable la disponibilidad de la técnica, aunque aboga por su prohibición.

LTRHA. Esta ley prevé dos posibles escenarios por lo que respecta a la donación de gametos: *a*) por un lado, se regula la donación de gametos con fines reproductivos cuando los sujetos no van a involucrarse en un proceso de reproducción asistida (donantes no usuarios); *b*) por otra parte, se prevé igualmente la donación de óvulos sobrantes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida por parte de una mujer usuaria (cuando la mujer que los ha proporcionado ya no los necesite para lograr un embarazo propio).

Por lo que respecta a la donación de ovocitos por mujeres no usuarias de TRHA, ésta se regula en el artículo 5, LTRHA, en los siguientes términos:

La donación de gametos es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado (artículo 5.1, LTRHA). Además, deberá constar por escrito (artículo 5.4, LTRHA). La donante podrá revocar la donación de los ovocitos si los precisara para sí, siempre que en la fecha de la revocación aquéllos estén disponibles (artículo 5.2, LTRHA). Aquí parece razonable que el derecho de revocación no exista respecto de la donación mitocondrial, de tal forma que cuando se haya utilizado el ADNmt de un óvulo sano para ser transferido al óvulo enfermo, el donante no pueda reclamar para sí el uso de dicho óvulo resultante de la sustitución mitocondrial. Así lo establece también la nueva legislación británica.

La donación nunca tendrá carácter lucrativo o comercial (artículo 5.3, LTRHA). Precisamente, el tema económico es una de los más controvertidos. Es decir, si es aceptable recibir algún tipo de contraprestación económica (en dinero o en especies) por dicha cesión. En España, a pesar de lo dicho, sí se permite una compensación económica resarcitoria, que se puede fijar para compensar estrictamente las molestias físicas y los gastos de desplazamiento y laborales que se puedan derivar de la donación, y no podrá suponer incentivo económico para ésta (artículo 5.3.I, LTRHA).²⁵

²⁵ Con el fin de evitar que esta compensación suponga un incentivo económico en España, la cuantía es fijada por el Ministerio de Sanidad, previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (artículo 5.3, LTRHA). La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida entendió en su I Informe (de 1998), que “no tendría este carácter la compensación en especie, la compensación económica... no superior a las 100.000 ptas. [unos 600 euros] por la donación de ovocitos”. En la actualidad, la cantidad que suele entregarse a modo de compensación está en torno a los novecientos euros, lo cual ha recibido el visto bueno de la referida Comisión. Romeo Casabona, Carlos María *et al.*, “Reproductive Medicine and the Law: Egg Donation in Germany, Spain and other European Countries”, *Revista de Derecho y Genoma Humano/Law and the Human Genome Review*, núm. 38, 2013, p. 27, con nota 49. En el Reino Unido se está barajando la cantidad de quinientas libras como compensación (unos 550 euros), *cf.* Dimond, Rebecca, “Social and Ethical Issues in Mitochondrial Donation”, *British Medical Bulletin*, núm. 115, 2015, p. 179. El Nuffield Council on

La donación será anónima (artículo 5.5, LTRHA).²⁶ Tampoco es previsible que esta regla se vaya a ver influida por la nueva técnica. De hecho, en Reino Unido, donde la donación de gametos no es anónima con carácter general, se ha optado en relación con la técnica de sustitución mitocondrial por seguir el régimen legal de donación de células y tejidos, y establecer como regla el anonimato del donante, si bien los niños nacidos por esta técnica podrán acceder a cierto tipo de información no identificativa del donante.²⁷

Los donantes deberán tener más de dieciocho años y plena capacidad de obrar (artículo 5.6, LTRHA). El artículo 2.1, Real Decreto 412/1996 añade que "...[a] objeto de evitar, en la medida de lo posible, la aparición de malformaciones cromosómicas, las donantes de gametos femeninos no deberán tener más de treinta y cinco años de edad...".

Los donantes deberán tener buen estado de salud psicofísica (artículo 5.6, LTRHA).

El número máximo autorizado de hijos nacidos en España que hubieran sido generados con gametos de un mismo donante no deberá ser superior a seis (artículo 5.7, LTRHA). Puede resultar discutible que esta restricción deba resultar aplicable también a las donantes de ADNmt.

Por otro lado, cuando una mujer se haya sometido a un tratamiento de reproducción asistida para el que haya sido necesario obtener ovocitos propios, es posible que no todos hayan sido utilizados en el primer ciclo reproductivo, y se haya procedido a su crioconservación para su uso en ciclos posteriores. Los ovocitos crio-conservados se podrán donar para su uso otros usuarios según lo establecido en el artículo 11, LTRHA. Esta donación también sería posible si lo que se desea es utilizar únicamente el citoplasma dentro de un proceso de sustitución mitocondrial.

Ahora bien, no parece que en este caso quede justificada la compensación económica a la que se refiere el artículo 5.3, LTRHA, pues ésta se fija únicamente a fin de compensar las molestias físicas y los gastos de despla-

Bioethics, *op. cit.*, p. 48, entiende que es previsible que los donantes de óvulos para realizar la sustitución mitocondrial reciban la misma compensación que los donantes de óvulos con fines reproductivos y de investigación, cantidad que fija en 750 libras (unos 820 euros).

²⁶ Sólo excepcionalmente, en circunstancias extraordinarias que comporten un peligro cierto para la vida o la salud del hijo o cuando proceda con arreglo a las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, siempre que la revelación sea indispensable para evitar el peligro o para conseguir el fin legal propuesto.

²⁷ Newson, Ainsley *et al.*, "Ethical and Legal Issues in Mitochondrial Transfer", *EMBO Molecular Medicine*, 21 de abril de 2016, p. 2.

miento y laborales que se puedan derivar de la donación, y ninguna molestia adicional se va a derivar de la donación en los casos que ahora estamos analizando.

2. *La afectación a la integridad genética (del ser humano y de la especie humana)*

Cuando hablamos de “integridad genética” nos estamos refiriendo al principio de inalterabilidad e intangibilidad del genoma humano, que desde antiguo se ha ido imponiendo en algunos textos de carácter internacional.²⁸ O, dicho de otra manera, al derecho a no poseer un genotipo que haya sido objeto de manipulación o alteración, lo cual genera un correspondiente deber de no introducir modificaciones en el genoma humano.

Ahora bien, este principio debe ser objeto de matizaciones. Así, las consideraciones éticas y jurídicas al respecto han de modularse atendiendo, al menos, a las siguientes variables: *a)* si la alteración genética responde a un *fin terapéutico o no*. No puede valorarse de igual manera una técnica que busca curar o evitar enfermedades genéticas, por lo general graves, que una técnica aplicada con el objetivo de predeterminedar los rasgos físicos, psicológicos o de personalidad de un sujeto; *b)* si la alteración se realiza sobre la *línea somática* o sobre la *línea germinal*. En definitiva, si con ello únicamente se ve modificado el genotipo de un único ser humano, o bien si la alteración se transmitirá por generaciones a toda la descendencia. Resulta evidente que los riesgos globales que presentan las intervenciones genéticas en línea germinal son mayores, por lo que es razonable que ello conlleve una mayor reproche ético y jurídico.

Conforme a estos dos parámetros, el grado de afectación a la integridad genética es variable. Por ello, resulta imprescindible una ponderación de los mismos a los efectos de poder realizar juicios éticos y tomar decisiones jurídicas.

Así pues, las prácticas que apenas cuentan ya con oposición son aquellas en las que se daría lugar a una alteración del ADN de un único ser humano con finalidad terapéutica, a fin de tratar una enfermedad genética determinada (terapia génica en línea somática). Por el contrario, las técnicas que generan las mayores críticas son las que tratarían de producir modificacio-

²⁸ Véase más ampliamente, Romeo Malanda, Sergio, *Intervenciones genéticas sobre el ser humano y derecho penal*, Bilbao-Granada, Comares, 2006, pp. 176 y ss.

nes en el ADN de gametos u embriones en sus primeras fases de desarrollo con finalidades de selección o mejora (mejora genética en línea germinal).

La mayor discusión y diversidad de opiniones se produce en las zonas intermedias entre ambos extremos, es decir, cuando se trata de realizar alteraciones genéticas en línea germinal, pero con fines terapéuticos, de tal modo que con ello se busca conseguir, en primer término, una descendencia sana, pero al mismo tiempo se está introduciendo una variación genética en toda la línea descendiente con lo que se afecta también a las generaciones futuras.

Por ello, cuando se habla de la protección de la integridad genética hay que diferenciar claramente sus dos proyecciones: la integridad genética del ser humano (que va a ver su genotipo alterado) y la integridad genética de la especie humana.

Respecto a la vertiente individual de la integridad genética, puede afirmarse que el interés por la no modificación del genoma humano se centra, no tanto en el valor intrínseco de este último, como en el hecho de que tales modificaciones vayan dirigidas a la selección de los seres humanos; esto es, suponga, en definitiva, una limitación de su libertad y pretenda coartar la libre determinación de la personalidad de aquellos cuyo genotipo ha sido “manipulado” o “seleccionado”.²⁹

Atendiendo a los conocimientos científicos actuales, las intervenciones genéticas sobre el ADNmt no van a tener ninguna influencia sobre características físicas o de personalidad de sujeto, sino que únicamente van a permitir un funcionamiento correcto de las mitocondrias, lo cual va a revertir

²⁹ Como dice Bellver Capella, Vicente, *¿Clonar? Ética y derecho ante la clonación humana*, Granada, Ministerio de Sanidad y Consumo-Comares, 2000, p. 100, la dotación genética que más puede contribuir al desarrollo de la propia personalidad es la que es fruto del azar.

Normalmente, esta idea de la no predeterminación (genética) de las generaciones futuras se vincula a la existencia de un derecho a un “futuro abierto”, es decir, el derecho a no tener condicionado ya un futuro desde el nacimiento, lo cual se puede producir bien porque se han realizado cambios genéticos que van a condicionar fenotípicamente al individuo de forma segura, bien porque la intervención genética ha generado una serie de expectativas sobre el mismo, que pueden suponer un condicionamiento psicológico inaceptable, pues como dicen Jones, Caroline y Holme, Ingrid, “Relatively (im) Material: mtDNA and Genetic Relatedness in Law and Policy”, *Life Sciences, Society and Policy*, vol. 9, núm. 4, 2013, p. 7, “la ‘identidad’ hace referencia no solo a cómo nos vemos nosotros, sino a cómo nos ven los demás”. En un mismo sentido, Baylis, Françoise, *op. cit.*, p. 532, sostiene que la identidad no está en los genes, sino en el mundo en el que vivimos, y que la identidad de una persona en última instancia depende de sus relaciones personales. Por lo tanto, las expectativas que los demás han generado sobre nosotros pueden tener una influencia determinante en la configuración de la identidad, lo cual condiciona la existencia de un futuro abierto.

simplemente en una mejor salud, y, con ello, va a proporcionar a la persona un futuro más abierto.³⁰

Por el contrario, si nos planteamos esta cuestión desde la vertiente supraindividual, las reflexiones pueden ser distintas. Desde esta perspectiva, el foco de atención no está centrado en el ser humano afectado por la alteración genética, sino en la humanidad en su conjunto. Se está pensando en su supervivencia como especie, de tal forma que habría que evitar el uso de aquellas técnicas que pudieran suponer, no necesariamente la desaparición de la vida, sino ya su evolución no natural hacia otra especie distinta.³¹ A este respecto, se ha dicho que “el contenido o carga genética de los individuos y de las poblaciones es el producto de una larga evolución, por eso sería imprudente modificarlo súbitamente y de forma arbitraria”.³²

Pero al mismo tiempo, hay que tener presente que difícilmente la supervivencia de la especie humana se va a ver afectada con las acciones individuales de manipulación genética. La genética de poblaciones demuestra que la escala de uso de la técnica de sustitución mitocondrial requerida para producir un efecto en el proceso evolutivo debería ser enorme, y no parece que esta técnica se vaya a generalizar hasta ese punto.³³

Los distintos textos jurídicos existentes hasta el momento en relación con el genoma humano hacen referencia a este mismo interés, y muestran

³⁰ Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, pp. 56 y 60.

³¹ Así, Annas, George J. *et al.*, “Protecting the Endangered Human: Toward an International Treaty Prohibiting Cloning and Inheritable Alterations”, *American Journal of Law and Medicine*, núm. 28 (2002), p. 153; Silver, Lee M., *Vuelta al eden. Más allá de la clonación en un mundo feliz*, Madrid, Taurus, 1998, pp. 16 y ss., y 327 y ss.

³² Higuera Guimerá, Juan Felipe, *El derecho penal y la genética*, Madrid, Trivium, 1995, p. 117. Este mismo tipo de argumentos fueron puestos de manifiesto en un comunicado público por un grupo de parlamentarios italianos opuestos a la legalización de la sustitución mitocondrial en el Reino Unido. Véase Dimond, Rebecca, *op. cit.*, p. 177 (“la creación de estos embriones podría tener consecuencias imprevisibles e incontrolables, pudiendo verse afectadas las generaciones futuras, y podrían también modificar el patrimonio genético de una forma irreversible, afectado de manera inevitable a la especie humana en su conjunto. Se trata de una intervención peligrosa que conlleva ingeniería genética, que afecta al conjunto de la humanidad, y que no va a ser posible contener dentro del territorio del Reino Unido”).

³³ National Academy of Sciences, Engineering and Medicine, *op. cit.*, pp. 94 y ss. En este sentido, señala Puigpelat Martí, Francesca, “Clonación, Dignidad humana y Constitución”, *Revista Brasileira de Ciências Criminas*, núm. 42, 2003, p. 58, que “(n)o parece razonable prohibir una acción concreta en la medida en que ésta podría tener consecuencias desastrosas si se generaliza. Muchos comportamientos tendrían consecuencias funestas si todos las llevasen a cabo. ¿Qué pasaría si todos los hombres decidiesen que su trabajo sólo puede consistir en cultivar patatas? No parece razonable prohibir esta acción a partir de los peligros que puede tener la generalización de la misma”.

abiertamente su preocupación. Así, en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos se alude expresamente a las “intervenciones en línea germinal” como “prácticas que pueden ir en contra de la dignidad humana” (artículo 24 *in fine*).³⁴ En el ámbito del Consejo de Europa, la Recomendación 934 (1982), relativa a la ingeniería genética, señala en su punto 4, letra i), que la dignidad humana lleva aparejado “el derecho a heredar características genéticas que no hayan sufrido ninguna manipulación”, salvo que tenga una finalidad terapéutica (punto 4.iii), 7.b)), a la vez que recomienda la inclusión de este nuevo derecho en el Convenio Europeo de Derechos Humanos.

Pero más allá del valor programático, esto tiene consecuencias jurídicas importantes si el documento donde se recogen estas declaraciones tiene naturaleza jurídica vinculante. Así, el artículo 13 del Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las Aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997, dispone: “Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia”, y tiene además en cuenta que este precepto es uno de los que no es posible restringir por los Estados (artículo 26.2, del Convenio).

Por su parte, el punto 91 del Informe Explicativo del Convenio dice lo siguiente: “Se prohíben las intervenciones que traten de introducir cualquier modificación en el genoma de los descendientes. Así pues, no se permiten en particular la modificación de espermatozoides u óvulos para la fecundación...”.

Es también cierto, no obstante, que luego no encontramos en la legislación española específica una prohibición y sanción de estas conductas de una forma tan amplia. Así, la LTRHA considera infracción muy grave la “selección del sexo o la manipulación genética con fines no terapéuticos o terapéuticos no autorizados” [artículo 26.2.c) 10a. LTRHA], y el artículo 159.1, CP castiga “con la pena de prisión de dos a seis años e inhabilitación especial para empleo o cargo público, profesión u oficio de siete a diez años los que, con finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o en-

³⁴ Miguel Beriain, Íñigo, “Ingeniería genética de mejora: una perspectiva ético-jurídica”, *Moralia*, núm. 28, 2005, pp. 60 y ss., concluyendo, con variados argumentos, que esta Declaración se opone claramente al desarrollo de la ingeniería genética de mejora.

fermedades graves, manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo”.

En primer lugar, hay que aclarar que los términos “modificación” que utiliza el CDHB y “manipulación”, que se emplea en la legislación española, deben entenderse, a estos efectos, como sinónimos. Por otro lado, en ninguna de estas dos normas jurídicas [artículo 26.2.c) 10a., LTRHA y artículo 159.1, CP] se distingue entre manipulaciones en línea somática o germinal. Ahora bien, se puede perfectamente entender que la manipulación genética de la línea germinal es una manipulación genética no autorizada y, en consecuencia, prohibida por la LTRHA aunque tenga una finalidad terapéutica. Además, entiendo que no sería aplicable el delito contenido en el referido artículo 159.1, CP, ya que

este delito debe ser interpretado de forma restrictiva, en consonancia con el ámbito de protección de otras figuras delictivas (como el delito de aborto o de lesiones al feto). De ahí que serían atípicas todas aquellas manipulaciones genéticas que se realicen sobre cualquier elemento biológico *in vitro*: células, gametos, o incluso embriones preimplantatorios. En consecuencia, el tipo únicamente comprenderá las manipulaciones genéticas que produzcan una alteración del genotipo realizadas sobre el embrión *postimplantatorio*, *el feto o los seres humanos nacidos*.³⁵

Como afirman De Miguel Beriain, Atienza Macías y Armaza Armaza,³⁶

Hay poderosos motivos por los que trazar diferencias sustanciales entre este caso y todos los demás [de manipulaciones genéticas en línea germinal]. El primero de ellos es que la propia naturaleza de la técnica provoca una alteración mucho menor en los genes que otras técnicas, por lo que los riesgos más significativos que asociamos a la modificación de la línea germinal no son aplicables a esta situación. En segundo lugar, no es lo mismo modificar el ADN mitocondrial que el nuclear, porque ambos afectan a materiales muy diferentes. Mientras que el segundo determina rasgos esenciales de nuestra personalidad, el primero nunca provocará el mismo efecto. De ahí que sea perfectamente posible establecer nítidas diferencias entre la alteración de uno y otro ADN, incluso desde un punto de vista legal.

³⁵ Romeo Casabona, Carlos María *et al.* (coords.), *Derecho penal. Parte especial. Conforme a las Leyes orgánicas 1 y 2/2015 de 30 de marzo*, Granada, Comares, 2016, pp. 117 y ss.

³⁶ De Miguel Beriain, Íñigo *et al.*, “Algunas consideraciones sobre la transferencia mitocondrial: ¿un nuevo problema para la bioética?”, *Acta Bioethica*, vol. 22, núm. 2, 2016, p. 208. En sentido similar, Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, p. 65.

Estando de acuerdo con esta afirmación, lo cierto es que no es en absoluto claro que la redacción del artículo 13 del Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina permita excluir la sustitución mitocondrial de su ámbito de aplicación. Saber esto es muy importante, ya que si se entiende que la técnica de sustitución mitocondrial cae en dicho ámbito, una legalización de su práctica en España y en el resto de países signatarios del mismo requeriría su reforma o su denuncia (artículo 38).

A este respecto, resulta necesario aclarar dos cuestiones. Por un lado, si la técnica de sustitución mitocondrial puede considerarse como una técnica de *manipulación genética* en sentido estricto; por otro lado, en su caso, si dicha manipulación genética con fines terapéuticos (terapia génica) debería ser catalogada como de carácter *germinal*:

Del informe explicativo se desprende que entran dentro del ámbito de aplicación de este precepto las manipulaciones genéticas realizadas sobre los gametos. Pero se puede discutir qué se entiende por “modificación”, a efectos del convenio. Si por modificación entendemos cualquier intervención o cambio en el material genético contenido en una célula, aunque sea para transferirlo de un lugar a otro, sin introducir propiamente cambios en el mismo, entonces la técnica de sustitución mitocondrial sería claramente un acto de modificación.³⁷ Por el contrario, si cuando el Convenio habla de “modificación” está pensando en intervenciones que supongan la modificación de una secuencia de ADN (nuclear o mitocondrial) como tal; esto es, la introducción de genes adicionales o la supresión o modificación de los ya existentes (empleado adenovirus, lentivirus o la edición genética, entre otros métodos posibles), entonces, esto no se produce en este caso, pues únicamente se sustituyen los genes mitocondriales deletéreos, pero tanto el ADN nuclear como el mitocondrial en sí mismo quedan intactos.³⁸ Por otro lado,

³⁷ Así, la National Academy of Sciences, Engineering and Medicine, *op. cit.*, p. 88.

³⁸ Esta es la postura oficial adoptada en el Reino Unido. Véase Public Health Directorate/Health Science and Bioethics Division (Gobierno del Reino Unido), Draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child, 2014, disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf (último acceso: 29 de agosto de 2017), p. 15; Dimond, Rebecca, *op. cit.*, p. 178.

Es más, podría incluso suceder que tras la sustitución mitocondrial no se haya producido siquiera una introducción en el nuevo organismo de “distintas” secuencias de ADNmt. Ello sucedería, por ejemplo, si la donación la realiza una mujer emparentada biológicamente con la madre (o, quizá en menor medida, una donante de ovocitos con el mismo haplotipo). Así, Baylis, Françoise, *op. cit.*, p. 532; Newson, Ainsley J. y Wrigley, Anthony, “Is Mitochondrial

también se ha sugerido que las modificaciones genéticas prohibidas son únicamente aquellas realizadas en el ADN nuclear.³⁹

El artículo 13 del Convenio sólo autoriza la modificación del genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas, y únicamente “cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia”. Aquí habría que interpretar qué significa “genoma de la descendencia”. Si por ello se está refiriendo (o al menos también alcanza) a personas concretas, hijos de quienes intervienen en el acto de manipulación, entonces, de nuevo, este precepto podría resultar de aplicación, en todo caso, en los casos de sustitución mitocondrial. Pero si con ello se está prohibiendo la introducción de modificaciones en línea germinal que puedan ser transmitidas a generaciones subsiguientes, entonces podría concluirse que únicamente se prohibiría la generación de seres humanos de sexo femenino, ya que los embriones masculinos resultantes del empleo de la técnica de sustitución mitocondrial en ningún caso transmitirían los efectos secundarios no deseados a las generaciones subsiguientes.⁴⁰ Así, en relación

Donation Germ-Line Gene Therapy? Classifications and Ethical Implications”, *Bioethics*, vol. 31, núm. 1 (2017), p. 61, con nota 62.

³⁹ Newson, Ainsley *et al.*, *op. cit.*, p. 2; Castro, Rosa J., *op. cit.*, pp. 732 y ss.

⁴⁰ Así, en Estados Unidos, la National Academy of Sciences, Engineering and Medicine, *op. cit.*, p. 88, que recomendó que cuando se autorice la técnica de sustitución mitocondrial con fines clínicos, únicamente se implanten embriones masculinos. Por su parte, lo ve como una modificación de la línea germinal en cualquier caso, la Public Health Directorate/Health Science and Bioethics Division (gobierno del Reino Unido), *Draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child*, 2014, disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf (fecha de consulta: 29 de agosto de 2017), p. 15. Véase Newson, Ainsley *et al.*, *op. cit.*, pp. 1 y ss.; Castro, Rosa J., *op. cit.*, pp. 731 y ss.

Esta disparidad de criterios no tiene su base tanto en una crítica a la selección de sexo como a la distinta forma de afrontar la evaluación de los riesgos por ambas instituciones. Para la National Academy of Sciences, Engineering and Medicine, lo importante es reducir los riesgos asociados a las manipulaciones genéticas en línea germinal, mientras que para la Human Fertilisation and Embryology Authority, *op. cit.*, p. 33, limitar el uso únicamente a embriones masculinos supondría, por un lado, someter a los embriones a una intervención adicional (análisis genético para determinar el sexo), con el consiguiente riesgo de daño; y por otro, reduciría el número de embriones transferibles a la mujer, al tener que descartarse los de sexo femenino. Todo derivaría en una reducción del éxito de la técnica.

También Appleby, John B., *op. cit.*, pp. 509 y ss., apoya esta restricción y defiende que un requisito para autorizar la técnica sea que exista un compromiso de utilizar técnicas de selección de sexo para favorecer el nacimiento de varones. Sin embargo, se inclina por utilizar métodos de selección de gametos en vez de acudir al DGP y posterior selección embrionaria, a fin de contrarrestar los inconvenientes puestos de manifiesto por HFEA. De esta forma,

con embriones de sexo masculino, la técnica de sustitución mitocondrial tendría realmente la consideración de terapia génica somática.⁴¹ A este respecto, ya se dijo anteriormente que en España se considera como infracción muy grave la selección del sexo con fines no terapéuticos o terapéuticos no autorizados” [artículo 26.2.c).10a. LTRHA]. Así pues, su uso con esta finalidad resultaría problemático a tenor de la normativa vigente, al no tratarse de un caso de uso terapéutico en sentido estricto. Por ello, su admisibilidad requeriría una modificación legal.

3. *La afectación a la identidad genética del ser humano*

Junto a la integridad genética, otro interés digno de protección en la nueva era de la biotecnología es la “identidad genética”, término vinculado a la idea de irrepetibilidad del ser humano.⁴²

Los conocimientos científicos existentes en la actualidad parecen revelar que *no es factible* crear seres completamente idénticos a otros ya existentes. En lo que a nosotros nos interesa, desde un punto de vista genético, el ADNmt no será en todo caso idéntico, sin olvidar la posibilidad de mutaciones genéticas espontáneas durante el desarrollo embrionario.⁴³ Ello supone que es prácticamente imposible que mediante la técnica de transferencia nuclear pueda darse lugar a una nueva persona genéticamente idéntica a otra ya existente. Ahora bien, no puede obviarse que lo más característico de la clonación reproductiva es la identidad genética nuclear a que da lugar, y es, por consiguiente, ésta la característica que ha de tomarse como referencia, con independencia de que se comparta o no además el ADNmt.⁴⁴

se acepta el riesgo de nacimiento de mujeres, pues la técnica de selección (sexual) gamética tiene un índice de éxito de tan sólo el 74% tratándose de selección de gametos masculinos.

⁴¹ Palacios-González, César y Medina-Arellano, María de Jesús, *op. cit.*, p. 58.

⁴² Véase más ampliamente, Romeo Malanda, Sergio, *Intervenciones genéticas...*, *cit.*, pp. 155 y ss.

⁴³ Además, hay que tener también en cuenta que existen influencias entre citoplasma y núcleo, que podrían dar lugar a diferencias en el fenotipo respectivo (aunque no genéticas), así como otras del medio uterino (hormonales en los primeros días de gestación). Finalmente, es cierto que el ser humano, su personalidad, es fruto también de factores ambientales de espacio (familiares, culturales, sociales) y de tiempo (la sucesión temporal-generacional de los seres vivos en general y del ser humano en particular, que, además, presenta variaciones culturales). *Cfr.* Romeo Casabona, Carlos María, “Bienes jurídicos implicados en la clonación”, *Revista de Derecho, Criminología y Ciencias Penales*, núm. 2, 2000, pp. 148 y ss.

⁴⁴ Romeo Casabona, Carlos María, “La clonación humana: presupuestos para una in-

La comunidad internacional ha mostrado una gran preocupación por el uso de las técnicas de clonación aplicadas con fines reproductivos. Y ello se ha plasmado en diversos textos jurídicos, como la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, del 11 de noviembre de 1997 (artículo 11), el Protocolo Adicional al Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad Humana en Relación con la Aplicación de la Biología y la Medicina sobre la Prohibición de Clonar Seres Humanos, aprobado el 6 de noviembre de 1997, o la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea, del 7 de diciembre de 2000 (artículo 3.2).

Por su parte, en el derecho español existe una prohibición general en el artículo 1.3, LTRHA, y una sanción penal prevista en el artículo 160.3, CP.

Por lo que se refiere a la técnica de sustitución mitocondrial, teniendo en cuenta que esta tecnología requiere la utilización de la técnica de transferencia nuclear, habría que analizar si ello supone contradecir la normativa nacional (cuando la haya) y la internacional sobre clonación reproductiva, pues es conocido que el origen de esta técnica está muy vinculado a la clonación. Basta con hacer referencia al caso de la famosa oveja Dolly.⁴⁵

Sin embargo, no puede afirmarse, atendiendo a las dos técnicas aplicadas en la actualidad, que la transferencia nuclear producida esté vinculada a un acto de clonación de seres humanos en sentido estricto,⁴⁶ en tanto que la persona así generada no va a compartir la misma composición genética nuclear que otro ser humano (vivo o muerto).

intervención jurídico-penal”, en Romeo Casabona, Carlos María (ed.), *Genética y derecho penal. Previsiones en el Código Penal Español de 1995*, Bilbao-Granada, Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano-Comares, 2001, p. 154, quien añade: “De otro modo, podría llegarse, incluso, al absurdo de exigir una identidad biológica absoluta, pero no es este el rasgo más identificativo de la clonación; o hasta tal vez una identidad de la personalidad, lo que es sabido resulta de imposible consecución a través de la clonación, como tampoco está al alcance de esta técnica una mera identidad fenotípica o exterior si al mismo tiempo no lo es también genética”.

⁴⁵ Campbell, K. H. S. *et al.*, “Sheep Cloned by Nuclear Transfer from a Cultured Cell Line”, *Nature*, núm. 380, 1996, pp. 64-66; Wilmut, I. *et al.*, “Viable Offspring Derived from Fetal and Adult Mammalian Cells”, *Nature*, núm. 385, 1997, pp. 810-813.

⁴⁶ Romeo Malanda, Sergio, “El empleo de la técnica de transferencia nuclear para evitar la transmisión de enfermedades mitocondriales a la descendencia: consideraciones jurídicas”, *Instituto Roche (Comentarios de Actualidad)*, 2 de enero de 2006, disponible en: https://www.instituto-roche.es/legalactualidad/33/el_empleo_de_la_tecnica_de_transferencia_nuclear_para_evitar_la_transmision_de_enfermedades_mitocondriales_a_la_descendencia_consideraciones_juridicas (fecha de consulta: 25 de agosto de 2017); Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, pp. 39 y ss., y p. 64; Miguel Beriain, Íñigo de *et al.*, *op. cit.*, p. 205.

4. La destrucción de embriones

En empleo de la técnica de sustitución mitocondrial inevitablemente va a llevar a la recurrente problemática del estatuto moral y jurídico del embrión. Ello será así al menos cuando se trate de aplicar la técnica de transferencia pronuclear en tanto que, al menos, en ese caso se alegrará que hay que crear dos embriones, uno de los cuales (paradójicamente, el sano) será destruido.⁴⁷

El artículo 160.2, CP, dispone que “[s]erán castigados con la pena de prisión de uno a cinco años e inhabilitación especial para empleo o cargo público, profesión u oficio de seis a 10 años quienes fecunden óvulos humanos con cualquier fin distinto a la procreación humana”.

En la doctrina española, Silva Sánchez ha mantenido que incluso reazarían este tipo penal aquellos comportamientos que suponen la fecundación de óvulos humanos, sabiendo que tan sólo algunos de ellos van a ser transferidos a la mujer, dejando el resto criopreservados a la espera de ser utilizados en el futuro (por ejemplo, porque la mujer no ha conseguido quedarse embarazada con el intento anterior, o porque la mujer desea quedarse embarazada de nuevo), pero admitiendo la posibilidad (dolo eventual) de que ello no vaya a producirse nunca (incluso aceptando la destrucción de los mismos o su empleo con fines de experimentación).⁴⁸ Y es indudable que ya con la regulación española actual es posible la existencia de embriones sobrantes, lo cual supone que va a haber supuestos (admitidos por la ley) en los que se fecundarán óvulos humanos con la conciencia de que puede que no todos ellos vayan a ser destinados a la procreación.⁴⁹ Ello también pasará cuando se fecunden varios ovocitos para someterlos a un diagnóstico

⁴⁷ Amato, Paula *et al.*, “Three-Parent IVF: Gene Replacement for the Prevention of Inherited Mitochondrial Diseases”, *Fertility and Sterility*, vol. 101, núm. 1 (2014), p. 6; Moya, Graciela, “Valoración ética de las nuevas opciones reproductivas en las enfermedades mitocondriales”, *Acta Bioethica*, vol. 22, núm. 2, 2016, p. 218, mantiene que son dos los embriones que se destruyen realmente, “con el fin de obtener productos biotecnológicos (cariplasma y citoplasma) que serán utilizados para la producción de un tercer embrión”.

⁴⁸ Silva Sánchez, Jesús María, “Sobre el llamado «diagnóstico de preimplantación». Una aproximación a la valoración jurídica de la generación de embriones *in vitro* con la decisión condicionada de no implantarlos en el útero”, en Carlos José Pérez del Valle (dir.), *Genética y Derecho*, Madrid, Consejo General del Poder Judicial, 2004, pp. 155 y ss., y 163 y ss.

⁴⁹ Peñaranda Ramos, Enrique, “Fases en el desarrollo de la vida y grados de su protección. A propósito del tratamiento jurídico-penal del diagnóstico preimplantatorio”, en *Homenaje al profesor Dr. Gonzalo Rodríguez Mourullo*, Madrid, Thomson-Cívitas, 2005 pp. 1686 y ss., con nota 52.

genético preimplantatorio, seleccionar los sanos y descartar los menos aptos (técnica legal en España conforme al artículo 12, Ley 14/2006). Y aún más claro si cabe es el caso que ahora nos ocupa, pues si se va a emplear la técnica de transferencia pronuclear, desde el momento de la fecundación de uno de los ovocitos ya se sabe que éste no está destinado a la procreación, sino que su destrucción resulta inexorable.

A este respecto, cabe hacer una triple reflexión. Por una parte, resulta al menos discutible que exista una fecundación del óvulo en sentido estricto (al menos a efectos típicos) antes de la plena fusión de los pronucleos,⁵⁰ lo cual no se produce en esta técnica. Por eso resulta más adecuado hablar aún de cigoto y no de embrión.

En segundo lugar, aun admitiendo que el en caso de la técnica transferencia pronuclear existe fecundación típica,⁵¹ ello únicamente constituiría delito si la fecundación se produce en el marco de la aplicación clínica de la misma, pero no, por ejemplo, si la fecundación se produjo con una finalidad reproductiva, siendo reutilizados con esta finalidad algunos de los embriones sobrantes de un procedimiento de reproducción humana asistida.⁵²

Por último, y en cualquier caso, ello únicamente supondría declarar la tipicidad de tales comportamientos, pero no por ello todo supuesto de fe-

⁵⁰ En este sentido, Miguel Beriain, Iñigo de *et al.*, *op. cit.*, pp. 206 y ss. Sobre esta cuestión, véase también Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, p. 84.

⁵¹ Así, por ejemplo, Palacios-González, César y Medina-Arellano, María de Jesús, *op. cit.*, pp. 63 y ss., mantienen que la técnica de transferencia pronuclear conlleva la destrucción intencional de un embrión de una célula, por lo que la técnica estaría prohibida en todos los estados mexicanos donde se protege la vida humana desde el momento de la fecundación del óvulo. La vía de sanción propuesta es la aplicación del delito de homicidio, lo cual es más discutible, especialmente si tenemos en cuenta que en esos estados existe el delito de aborto con una pena significativamente inferior a la del homicidio.

Así, por ejemplo, en el estado de Jalisco (donde se llevó a cabo la técnica de sustitución mitocondrial controvertida) el artículo 213 del Código Penal para el Estado Libre y Soberano de Jalisco establece que “se impondrán de doce a dieciocho años de prisión a la persona que prive de la vida a otra”. Por otro lado, en su artículo 227 se define el aborto como “la muerte del producto de la concepción en cualquier momento de la preñez”, señalándose en el artículo 228 que su producción (en el caso más grave, cuando falte el consentimiento de la mujer) conllevará una pena de prisión de hasta seis años. Evidentemente, este delito no corresponde ser aplicado a los supuestos de destrucción de embriones *in vitro* al no haberse puesto fin a un embarazo. Tratándose de un desvalor menor (o como mínimo, no superior) la destrucción de un embrión *in vitro* que la de un embrión *in utero*, parece una vulneración evidente del principio de proporcionalidad hacer una interpretación tal de la norma que le otorgue al mismo la condición de “persona”, a los efectos de incluirle como objeto de protección en el delito de homicidio.

⁵² Palacios-González, César y Medina-Arellano, María de Jesús, *op. cit.*, p. 67.

cundación de óvulos humanos cuyo destino final no sean necesariamente la procreación serían actos punibles, sino que estaríamos ante conductas típicas, pero justificadas si se trata de supuestos expresamente previstos y permitidos por la Ley. En el caso español quedarían amparados por la causa de justificación prevista en el artículo 20.7, CP, esto es, obrar “en cumplimiento de un deber o en el ejercicio legítimo de un derecho, oficio o cargo”. En estos casos podría vincularse esta autorización legal al ejercicio legítimo del derecho a la reproducción.⁵³

5. *La posesión de ADN de tres personas distintas*

Las personas nacidas mediante el uso de la técnica de transferencia mitocondrial tendrán, en efecto, ADN procedente de tres personas;⁵⁴ pero en realidad esto no es nuevo, pues ya existen personas con ADN de tres sujetos, como aquellos casos en los que se empleó la técnica de transferencia citoplasmática, y también cuando se produce un trasplante de médula ósea como tratamiento a una leucemia, se introduce material genético de una tercera persona.⁵⁵

Desde un punto de vista social, se teme que ello podría llegar a ser causa de problemas psicosociales o generar algún tipo de crisis de identidad. Pero este debate ya se ha planteado con el uso de otras tecnologías o en otros contextos sociales (por ejemplo, cuando se es criado por padres homosexuales). Así, las crisis de identidad podrían también llegar a producirse cuando se es

⁵³ Romeo Malanda, Sergio, “El alcance de la causa de justificación de ejercicio legítimo de un derecho en el ámbito de la criminalidad genética”, *Revista de Derecho y Genoma Humano*, núm. 30, 2009, pp. 109 y ss.

⁵⁴ Aunque esta circunstancia podría incluso ponerse en cuestión, tal y como plantean Reznichenko, A. S. *et al.*, “Mitochondrial Transfer: Ethical, Legal and Social Implications in Assisted Reproduction”, *South African Journal of Bioethics and Law*, vol. 8, núm. 2 (2015), p. 34, si la donante de óvulos está emparentada con la madre o (preferentemente) padre biológicos, pues, en este caso, al ser el ADNmt coincidente en toda la estirpe familiar por vía materna, no se estaría aportando material genético extraño. Así, por ejemplo, si es la hermana del padre la donante del óvulo, el ADNmt es coincidente con el del padre biológico, quien estaría, en consecuencia, aportando la mitad del ADN nuclear más el ADNmt. Y en todo caso, las diferencias del ADNmt entre el donante y el aportado por los padres biológicos puede reducirse mucho si se emplean donantes del mismo haplotipo o haplogrupo. Véase Mitalipov, Shoukhrat y Wolf, Don P., “Clinical and Ethical Implications of Mitochondrial Gene Transfer”, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 25, núm. 1, 2014, p. 3.

⁵⁵ Jones, Caroline y Holme, Ingrid, *op. cit.*, p. 5.

receptor de órganos, células y tejidos derivados de un trasplante,⁵⁶ o cuando la gestación se ha producido con gametos de donantes, siendo los padres legales personas distintas a los progenitores biológicos. Más aún, puede que incluso la madre legal no sea la madre gestante, como sucede en los casos de adopción o de recurso a la maternidad subrogada.

Una vez que se ha visto cómo la sociedad va admitiendo, sin mayores problemas, nuevos modelos de familia, como los derivados de la adopción, la donación de gametos, la maternidad subrogada, la homoparentalidad o la homosexualidad de los padres, o el hecho de haber requerido un trasplante de órganos o tejidos de un tercero, el uso de mitocondrias de donante no aporta nada excesivamente novedoso a este respecto.⁵⁷ Resulta bastante improbable que las personas nacidas por medio de esta nueva técnica vayan a experimentar problemas psicosociales de identidad en mayor medida o de mayor alcance que en los otros casos.⁵⁸ Por ello, no parece razonable plantearse la prohibición de la técnica de sustitución mitocondrial únicamente sobre esta base.⁵⁹ Es más, por lo que respecta al bienestar psicosocial, se ha mantenido que las personas nacidas mediante la técnica de sustitución mitocondrial se asemejan más a la categoría de hijos concebidos de forma natural que aquellos concebidos con gametos de donante.⁶⁰

Desde un punto de vista jurídico, y teniendo en cuenta cómo se ha venido actuando en el resto de situaciones analizadas, no hay nada que lleve a pensar que la legalización de la técnica de sustitución mitocondrial vaya a suponer alguna influencia en el derecho de familia. Hasta ahora la condición legal de padre o madre no ha estado vinculada a la carga genética

⁵⁶ Carosella, Edgardo D. y Pradeu, Thomas, “Transplantation and Identity: a Dangerous Split?”, *The Lancet*, 4 de julio de 2006, disponible en: http://thomaspradeu.com/wp-content/uploads/2011/12/CP_Transplantation-and-Identity.pdf (fecha de consulta: 4 de agosto de 2017); Svenaeus, Fredrik, “Organ Transplantation and Personal Identity: How Does Loss and Change of Organs Affect the Self?”, *The Journal of Medicine and Philosophy: A Forum for Bioethics and Philosophy of Medicine*, vol. 37, num. 2, 2012, pp. 139 y ss.

⁵⁷ En el mismo sentido, el Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, p. 72, afirma que “los precedentes muestran que las familias y las sociedades pueden ser enormemente flexibles en lo que entienden como ‘normal’, y se pueden adaptar a las nuevas situaciones con una facilidad sorprendente”.

⁵⁸ Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, p. 77; National Academy of Sciences, Engineering and Medicine, *op. cit.*, pp. 100 y ss.

⁵⁹ Appleby, John B., *op. cit.*, p. 505.

⁶⁰ Reznichenko, A. S. *et al.*, *op. cit.*, p. 34. Añaden estos autores que existen evidencias de que estas personas normalmente aceptan bien la información relativa a sus orígenes, siempre que se haga de forma controlada y, a ser posible, a una edad relativamente temprana. Igualmente, Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, p. 75.

del hijo y su procedencia. Así, los donantes de ovocitos y espermatozoides (que aportan la mitad del material genético) no son considerados padres de los niños nacidos a partir de los mismos.⁶¹ Menos sentido tendría plantearse dotar de dicha condición a quien solo aporta una pequeña cantidad de ADN. De hecho, la ley británica que autoriza la técnica de sustitución mitocondrial niega cualquier derecho de filiación a las donantes de ADNmt y deja claro que la condición legal de madre no se puede adquirir ateniendo únicamente a la donación mitocondrial.⁶²

Ahora bien, esta posibilidad no debe quedar descartada de forma absoluta, y es un debate que queda abierto, de tal manera que será una cuestión que dependerá de cada legislación. Por ejemplo, en parejas homosexuales en las que el donante (identificado) del gameto desee también adquirir la condición de padre o madre y mantener una relación paterno-filiar jurídicamente reconocida. Más aún si se utiliza esta técnica para crear un ovocito con ADN de las dos madres, y se emplea un espermatozoide identificado del quien desea convertirse en padre. Algunas jurisdicciones ya se están pronunciando en este sentido. Este es el caso, por ejemplo, de Nueva Zelanda,⁶³ los estados de Ontario y Columbia Británica en Canadá,⁶⁴ algunos estados de Estados Unidos⁶⁵ o Argentina.⁶⁶ Pero en todo caso esta posibilidad ha

⁶¹ A este respecto, Nuffield Council on Bioethics, *op. cit.*, p. 46.

⁶² Dimond, Rebecca, *op. cit.*, pp. 176 y ss.

⁶³ New Zealand Law Commission, *New issues in legal parenthood*, Informe núm. 88, 2005, disponible en: <http://www.lawcom.govt.nz/sites/default/files/project/availableFormats/NZLC%20R88.pdf> (fecha de consulta: 17 de agosto de 2017).

⁶⁴ Véase el caso *A.A. v. B.B.*, 2007 ONCA 2 (CanLII), en el que el Tribunal de Apelaciones de Ontario concedió la condición de madre a la pareja lesbiana de la mujer gestante, teniendo el niño ya un padre reconocido: el donante no anónimo del esperma. En la provincia de Columbia Británica se modificó la Family Act Law en 2013 precisamente para permitir que más de dos personas puedan ser inscritas en el certificado de nacimiento como padres, y se aplicó por primera vez esta norma en 2014.

⁶⁵ En el estado de California, una ley de 2013 reformó el Código de Familia para permitir que un niño pueda tener más de dos padres. Lo mismo sucede en el estado de Maine tras la aprobación de la Maine Parentage Act en 2015, que distingue entre la paternidad biológica y la paternidad *de facto*, si bien ambas tipologías tienen los mismos derechos y obligaciones. En otros estados (como Alaska, Delaware, Luisiana, Nueva Jersey, Nueva York, Dakota del Norte, Oregón, Pennsylvania o Washington), el mismo resultado se está consiguiendo a través de resoluciones judiciales. Véase Peltz, Jennifer, “Courts and ‘Tri-Parenting’: A State-By-State Look”, *USNews*, disponible en: <https://www.usnews.com/news/best-states/louisiana/articles/2017-06-18/courts-and-tri-parenting-a-state-by-state-look> (fecha de consulta: 18 de agosto de 2017).

⁶⁶ En Argentina, el artículo 562 del Código Civil y Comercial de la Nación regula la denominada “voluntad procreacional”. Según este precepto, “los nacidos por las técnicas

surgido al margen de la técnica de sustitución mitocondrial, y su mayor o menor acogida en las distintas legislaciones no va a depender necesariamente de la legalización o no de la misma.

6. *Efectos imprevistos y responsabilidad por daños en la salud de la descendencia*

Evidentemente, uno de los problemas legales más evidentes que se pueden suscitar es el de la responsabilidad legal en el caso de que el niño nacido mediante estas técnicas sufra algún daño. No se trata de la causación de daños a sujetos sanos, sino de haber generado y traído al mundo un niño enfermo o que puede llegar a enfermar a lo largo de su vida por causas vinculadas al proceso de concepción mismo.

Aún no se conoce a ciencia cierta, por ejemplo, si la convivencia de secuencias de ADN provenientes de personas diferentes —mitocondrial y nuclear— será inocua,⁶⁷ ni tampoco si algunos de los instrumentos que se utilizan en el proceso producirán o no consecuencias a largo plazo. En el propio trabajo de Zhang que describe el procedimiento que dio lugar al nacimiento del primer niño conocido por medio de esta tecnología revela que una parte del ADN patológico de la madre fue transferido de forma no intencional en el óvulo de la donante, lo cual podría dar lugar a problemas en el niño en algún momento de su vida. De hecho, estudios conducidos en ratones han mostrado que la mezcla de mitocondrias puede originar desórdenes neurológicos y problemas metabólicos.

Desde una perspectiva médica, no hay que olvidar que todos los nuevos tratamientos plantean siempre la misma duda: ¿cuándo es la técnica lo suficientemente segura para ofrecerla ya a los pacientes? La investigación no puede responder todas las preguntas antes de que un nuevo tratamiento sea ofrecido ni se puede esperar que sea totalmente seguro cuando se va a aplicar por primera vez. Aunque se hayan hecho experimentos exitosos con

de reproducción humana asistida son hijos de quien dio a luz y del hombre o de la mujer que también ha prestado su consentimiento previo, informado y libre... con independencia de quién haya aportado los gametos". El Ministerio de Gobierno de la Provincia de Buenos Aires ha interpretado este precepto de forma muy amplia, entendiendo que esta voluntad no tiene por qué estar limitada a únicamente dos personas, por lo que autoriza que más de dos personas se inscriban en el Registro Provincial de las Personas como padres.

⁶⁷ Pues existe una interacción entre el genoma mitocondrial y el nuclear (interacción mitonuclear), ya que el genoma nuclear codifica proteínas que intervienen en la función, mantenimiento y replicación de las mitocondrias. *Cfr.* Moya, Graciela, *op. cit.*, p. 217; Castro, Rosa J., *op. cit.*, p. 734.

animales (como ha sido el caso de la técnica de sustitución mitocondrial) y con materiales humanos *in vitro*, ello no garantiza un éxito total cuando se utiliza la técnica en un modelo humano *in vivo*. Todos los estudios previos podrán, a los sumo, reducir los riesgos. Pero todo procedimiento biomédico novedoso encierra un riesgo, y debemos tener presente que el concepto de riesgo nulo no existe en la ciencia.⁶⁸

Por ello, lo cierto es que sólo será posible conocer los resultados reales de la técnica en humanos cuando ésta empiece a utilizarse. Y podría llegar a suceder que algunos de los primeros seres humanos nacidos mediante esta técnica sufran algún tipo de alteración negativa con consecuencia. Lo importante es que los pacientes entiendan y acepten las limitaciones potenciales y los riesgos que el tratamiento conlleva antes de aceptarlo y someterse al mismo.⁶⁹

La responsabilidad jurídica en este tipo de situaciones puede plantearse desde dos perspectivas diferentes:⁷⁰

- a) Acciones de *wrongful birth*. Estas acciones las interponen los padres contra el profesional sanitario por el sufrimiento personal y los gastos económicos que supone tener un hijo enfermo. Ello se debe a que no contaron con la información necesaria para poder haber tomado una concreta decisión reproductiva, y puede concretarse en dos situaciones: a) la promesa de que con esta técnica se evitaban las enfermedades mitocondriales, y eso no se ha logrado (incumplimiento del contrato de servicios); b) la pérdida de oportunidad de no haber podido interrumpir el embarazo, al no haberse realizado (correctamente) una diagnóstico preimplantatorio o prenatal posterior para confirmar que el ADNmt era sano. Y ello puede producirse porque no se informó sobre esta posibilidad a los progenitores y no se

⁶⁸ Miguel Beriain, Íñigo de *et al.*, *op. cit.*, pp. 208 y ss., quienes añaden, con toda razón, que “una prohibición basada únicamente en este parámetro haría en la práctica inviable el progreso médico. La cuestión consiste en saber qué grado de riesgo puede resultar aceptable”. En el mismo sentido, Baylis, Françoise, *op. cit.*, p. 533; Amato, Paula *et al.*, *op. cit.*, p. 6.

⁶⁹ También destacan la importancia del consentimiento informado en estos casos, Amato, Paula *et al.*, *op. cit.*, p. 6.

⁷⁰ Emaldi Cirión, Aitziber, *El consejo genético y sus implicaciones jurídicas*, Bilbao-Granada, Comares, 2001, pp. 237 y ss.; Vivas Tesón, Inmaculada, “La responsabilidad civil médica en los supuestos de *wrongful birth* y *wrongful life*: análisis jurisprudencial”, *Revista de Derecho Patrimonial*, núm. 11 (2003), pp. 403 y ss.; Macía Morillo, Andrea, *La responsabilidad médica por los diagnósticos preconcepcionales y prenatales (las llamadas acciones de *wrongful birth* y *wrongful life*)*, Valencia, Tirant lo Blanch, 2005.

puso a su disposición este análisis diagnóstico, o porque habiéndose llevado a cabo, se produjo un falso negativo.

Este tipo de acciones son admitidas por los tribunales españoles de forma regular, y no plantean excesivos problemas en la actualidad. Aquí habrá que tener en cuenta la información ofrecida a los padres (si se prometió que el niño nacería sano o se presentó un margen de error; si se dio la opción de realizar un diagnóstico prenatal para confirmar la condición genética, si la técnica se realizó correctamente o no, etcétera).

- b) Acciones de *wrongful life*. Estas acciones se interponen por el propio afectado, es decir, la persona nacida con la discapacidad (directamente cuando alcanzan una determinada edad, o los padres en su nombre). Se pide indemnizar por el daño que supone tener que llevar una vida enferma. El hijo demandante solicita una indemnización por los daños consistentes en: a) el hecho mismo de nacer, o más correctamente, de tener que llevar una vida no digna de ser vivida;⁷¹ b) los daños económicos que acarrea su vida enferma.

Estas acciones son más problemáticas, ya que la comparación no se hace entre tener una vida enferma frente a tener una vida sana (por ejemplo, actuaciones que causan daños al feto durante la gestación), sino entre tener una vida enferma o no haber nacido (por no existir la posibilidad de la existencia sana de esa misma persona). Es difícil exigir responsabilidad por el hecho de haber nacido cuando la alternativa es no haberlo hecho.⁷² Con alguna y significativa excepción,⁷³ es mayoritaria la opinión de que no

⁷¹ Newson, Ainsley J. y Wrigley, Anthony, *op. cit.*, p. 65.

⁷² Newson, Ainsley *et al.*, *op. cit.*, pp. 2 y ss.

⁷³ Se han aceptado acciones de esta naturaleza en Holanda, Israel, algunos estados de los Estados Unidos y Francia. En este país fue muy significativo el caso Perruche. El Tribunal Supremo francés concedió una indemnización a Nicolás Perruche, nacido el 13 de enero de 1983 con graves deficiencias físicas y psíquicas a causa de una enfermedad padecida por su madre durante el periodo de gestación, las cuales no fueron diagnosticadas por los médicos (sentencia del 17 de noviembre de 2000). En este caso, el Tribunal reconoció el derecho de Nicolás a no haber nacido en tales condiciones. Como consecuencia de esta resolución judicial, el Parlamento francés aprobó el 11 de enero 2002 una ley en la que se establece de forma expresa que “nadie puede reclamar por haber sido perjudicado simplemente por haber nacido” (artículo L114-5 del Código de Acción Social y de la Familia). Véase Martínez-Calcerrada y Gómez, Luis, “Problemática sobre el informe «Perruche»”, *La Ley*, 13 de enero de 2003, pp. 1 y ss.; en Holanda únicamente se aceptan cuando el demandado es el médico, pero no cuando se presenta contra la madre, alegando que en este caso no existe un deber de

puede aceptarse como daño indemnizable el mero hecho de haber nacido enfermo.⁷⁴

V. CONCLUSIONES

La técnica de sustitución mitocondrial ya ha llegado a la práctica clínica, y todo parece indicar que ha llegado para quedarse. Una vez que un país como el Reino Unido ha dado luz verde a su uso en su territorio, es previsible que otros países sigan su camino.

Por ello, parece oportuna la existencia de una regulación expresa de la técnica, bien para permitirla, bien para prohibirla, pues se ha demostrado que la situación de alegalidad únicamente favorece su empleo carente de cualquier tipo de control y garantías.

El empleo de la técnica de sustitución mitocondrial en España requerirá inevitablemente una reforma legislativa. Esta reforma se presenta como de gran complejidad. En efecto, una interpretación restrictiva (más que previsible) del artículo 13 del Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina impide la introducción de esta tecnología en los países signatarios, al tratarse de una terapia en línea germinal. Tras veinte (exitosos) años de vigencia de este Convenio, ya parece que es hora de plantearse una revisión de él. A este respecto, la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa ha aprobado recientemente la Recomendación 2115 (2017), sobre el uso de nuevas tecnologías genéticas en seres humanos, en la que aboga por un debate público sobre las nuevas tecnologías que afectan a la línea germinal de los seres humanos, haciendo una mención expresa a la edición genética y la sustitución mitocondrial.

Si llegado el caso, el legislador español se inclina por autorizar su práctica, parece evidente que ésta debería quedar sujeta a ciertas restricciones; el modelo británico es un buen ejemplo a seguir. No tenemos que olvidar que aún no tenemos datos fiables sobre la inocuidad de la misma, por lo que en estos momentos se trata de una técnica que, aunque aplicada clínicamente, aún está en fase de desarrollo experimental. De ahí que los requisitos para su aplicación deben ser muy estrictos. Como en el caso del diagnóstico preimplantatorio con selección de embriones histocompatibles, parece

abortar. Véase Giesen, I., “Of Wrongful Birth, wrongful Life, Comparative Law and the Politics of Tort Law Systems”, *Journal of Contemporary Roman Dutch Law*, núm. 72 (2009), p. 266.

⁷⁴ Se han rechazado acciones de esta naturaleza en España, Reino Unido, Australia, Sudáfrica, la mayoría de los estados de Estados Unidos, Canadá o Alemania.

conveniente que una autoridad independiente autorice la técnica caso por caso, previo informe favorable de un comité ético, que bien podría ser la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. Otros requisitos podrían ser la previa validación de la clínicas donde la técnica pueda utilizarse, la limitación a casos donde se trate de evitar la transmisión de enfermedades mitocondriales graves, cuando se hayan descartado por ineficaces tratamientos alternativos (como el diagnóstico preimplantatorio); y habría que valorar seriamente exigir el uso métodos de selección de gametos que favorezcan el nacimiento de varones, como forma de evitar los riesgos que supone la transmisión del ADNmt a la descendencia futura.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- ÁLVAREZ SOCIAS, Elisa, “Enfermedades mitocondriales. Fecundación *in vitro* triparental”, *Revista de Embriología Clínica y Biología de la Reproducción-ASE-BIR*, vol. 22, núm. 1, 2017.
- AMATO, Paula *et al.*, “Three-Parent IVF: Gene Replacement for the Prevention of Inherited Mitochondrial Diseases”, *Fertility and Sterility*, vol. 101, núm. 1, 2014.
- ANNAS, George J. *et al.*, “Protecting the Endangered Human: Toward an International Treaty Prohibiting Cloning and Inheritable Alterations”, *American Journal of Law y Medicine*, núm. 28, 2002.
- APPLEBY, John B., “The Ethical Challenges of the Clinical Introduction of Mitochondrial Replacement Techniques”, *Medicine, Health Care and Philosophy*, núm. 18, 2015.
- BAYLIS, Françoise, “The Ethics of Creating Children with Three Genetic Parents”, *Reproductive Biomedicine Online*, núm. 26, 2013.
- BELLVER CAPELLA, Vicente, *¿Clonar? Ética y derecho ante la clonación humana*, Granada, Ministerio de Sanidad y Consumo-Comares, 2000.
- CAMPBELL, K. H. S. *et al.*, “Sheep Cloned by Nuclear Transfer from a Cultured Cell Line”, *Nature*, núm. 380, 1996.
- CAROSELLA, Edgardo D. y PRADEU, Thomas, “Transplantation and Identity: a Dangerous Split?”, *The Lancet*, 4 de julio de 2006, disponible en: http://thomaspradeu.com/wp-content/uploads/2011/12/CP_Transplantation-and-Identity.pdf (fecha de consulta: 4 de agosto de 2017).
- COGHLAN, Andy, “Exclusive: ‘3-parent’ Baby Method Already Used for Infertility”, *New Scientist*, disponible en: <https://www.newscientist.com/article/2108549->

- exclusive-3-parent-baby-method-already-used-for-infertility* (último acceso: 29 de julio de 2017).
- COSTA-BORGES, Nuno *et al.*, “Transferencia de huso meiótico para la prevención de enfermedades mitocondriales: más cerca la aplicación clínica”, *Revista de Embriología Clínica y Biología de la Reproducción-ASEBIR*, vol. 18, núm. 1, 2013.
- HIGUERA GUIMERÁ, Juan Felipe, *El derecho penal y la genética*, Madrid, Trium, 1995.
- HUMAN Fertilisation and Embryology Authority, *Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2016 update*, noviembre de 2016.
- ISHII, Tetsuya, “Potencial Impact of Human Mitochondrial Replacement on Global Policy Regarding Germline Gene Modification”, *Reproductive Biomedicine Online*, núm. 29, 2014.
- MIGUEL BERIAIN, Íñigo *et al.*, “Algunas consideraciones sobre la transferencia mitocondrial: ¿un nuevo problema para la bioética?”, *Acta Bioethica*, vol. 22, núm. 2, 2016.
- MIGUEL BERIAIN, Íñigo, “Ingeniería genética de mejora: una perspectiva ético-jurídica”, *Moralia*, núm. 28, 2005.
- MOYA, Graciela, “Valoración ética de las nuevas opciones reproductivas en las enfermedades mitocondriales”, *Acta Bioethica*, vol. 22, núm. 2, 2016.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, Engineering and Medicine, *Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social and Policy Considerations*, 2016.
- NEW Zealand Law Commission, *New issues in legal parenthood*, informe núm. 88, 2005, disponible en: <http://www.lawcom.govt.nz/sites/default/files/project/AvailableFormats/NZLC%20R88.pdf> (último acceso: 17 de agosto de 2017).
- NEWSON, Ainsley *et al.*, “Ethical and Legal Issues in Mitochondrial Transfer”, *EMBO Molecular Medicine*, 21 de abril de 2016.
- NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Novel Techniques for the Prevention of Mitochondrial DNA Disorders: an Ethical Review*, 2012.
- PALACIOS-GONZÁLEZ, César y MEDINA-ARELLANO, María de Jesús, “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*, vol. 4, núm. 1, 2017.
- PEÑARANDA RAMOS, Enrique, “Fases en el desarrollo de la vida y grados de su protección. A propósito del tratamiento jurídico-penal del diagnóstico preimplantatorio”, en *Homenaje al profesor Dr. Gonzalo Rodríguez Mourullo*, Madrid, Thomson-Civitas, 2005.

- PRITCHARD, Charlotte, “Alana, la joven con ADN de tres personas”, *BBC*, 25 de febrero de 2015, disponible en: http://www.bbc.com/mundo/noticias/2014/09/140901_ciencia_alana_tres_padres_
- PUIGPELAT MARTÍ, Francesca, “Clonación, dignidad humana y Constitución”, *Revista Brasileira de Ciências Criminais*, núm. 42, 2003. Reddy, Pradeep *et al.*, “Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing”, *Cell*, núm. 161, 2015.
- ROBERTS, Michelle, “Nace el primer bebé de una pareja infértil con ADN de tres padres”, crónica disponible en: <http://www.bbc.com/mundo/noticias-38664747> (fecha de consulta: 29 de julio de 2017).
- ROMEO CASABONA, Carlos María *et al.* (coords.), *Derecho penal. Parte especial. Conforme a las Leyes orgánicas 1 y 2/2015 de 30 de marzo*, Granada, Comares, 2016.
- ROMEO CASABONA, Carlos María, “La clonación humana: presupuestos para una intervención jurídico-penal”, en ROMEO CASABONA, Carlos María (ed.), *Genética y derecho penal. Previsiones en el Código Penal Español de 1995*, Bilbao-Granada, Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano-Comares, 2001.
- ROMEO CASABONA, Carlos María, “Bienes jurídicos implicados en la clonación”, *Revista de Derecho, Criminología y Ciencias Penales*, núm. 2, 2000.
- ROMEO MALANDA, Sergio, “El empleo de la técnica de transferencia nuclear para evitar la transmisión de enfermedades mitocondriales a la descendencia: consideraciones jurídicas”, *Instituto Roche (Comentarios de Actualidad)*, 2 de enero de 2006, disponible en: https://www.institutoroche.es/legalactualidad/33/el_empleo_de_la_tecnica_de_transferencia_nuclear_para_evitar_la_transmision_de_enfermedades_mitocondriales_a_la_descendencia_consideraciones_juridicas (fecha de consulta: 25 de agosto de 2017).
- ROMEO MALANDA, Sergio, *Intervenciones genéticas sobre el ser humano y Derecho penal*, Bilbao-Granada, Comares, 2006.
- SILVA SÁNCHEZ, Jesús María, “Sobre el llamado «diagnóstico de preimplantación». Una aproximación a la valoración jurídica de la generación de embriones *in vitro* con la decisión condicionada de no implantarlos en el útero”, en PÉREZ DEL VALLE, Carlos José (dir.), *Genética y Derecho*, Madrid, Consejo General del Poder Judicial, 2004.
- SILVER, Lee M., *Vuelta al eden. Más allá de la clonación en un mundo feliz*, Madrid, Taurus, 1998.
- SVENAEUS, Fredrik, “Organ Transplantation and Personal Identity: How

Does Loss and Change of Organs Affect the Self?”, *The Journal of Medicine and Philosophy: A Forum for Bioethics and Philosophy of Medicine*, vol. 37, núm. 2, 2012.

WILMUT, I. *et al.*, “Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells”, *Nature*, núm. 385, 1997.

ZHANG, John *et al.*, “Live birth Derived from Oocyte Spindle Transfer to Prevent Mitochondrial Disease”, *Reproductive Medicine On Line*, núm. 34, 2017.

ZHAO, Bob, “Mitochondrial Replacement Therapy and the Regulation of Reproductive Genetic Technologies in the United States”, *Duke Law y Technology Review*, vol. 15, núm. 1, 2016-2017.