



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HUMANIDADES EN SALUD
CAMPO DISCIPLINARIO: BIOÉTICA

LA EDICIÓN DEL GENOMA HUMANO ANALIZADA DESDE LA BIOÉTICA

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:
Elisa Constanza Calleja Sordo

TUTORES PRINCIPALES
DR. JORGE E. LINARES SALGADO. FFyL, UNAM
DRA. ANA CUEVAS BADALLO. Departamento de filosofía, lógica y estética, USAL

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA. ELENA ARRIAGA ARELLANO. IBt, UNAM
DR. JORGE ALBERTO ÁLVAREZ DÍAZ. Depto. de Atención a la Salud, UAM-X

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Tuve la fortuna de realizar mis estudios de doctorado en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y en la Universidad de Salamanca (USAL) dentro del Convenio de convenio de colaboración para la cotutela de tesis doctorales conducentes al doble título de doctor por ambas instituciones, a las cuales debo mi formación.

En la UNAM agradezco al Dr. Jorge Linares por su dirección durante todos estos años, al Dr. Jorge Álvarez por sus recomendaciones, observaciones y sugerencias, a la Dra. Elena Arriaga por su apoyo y guía en la redacción de este trabajo y por ayudarme a llegar a la Universidad de Salamanca, sin usted no hubiera sido posible, y al Dr. Leandro David Hernández García del IBt por su paciencia al ayudarme a entender sobre biotecnología.

A Aleithia Manzanarez por toda su ayuda y paciencia, y a la Dra. Jennifer Hincapié por todo su apoyo.

En la USAL agradezco a Ana Cuevas por recibirme y mostrarme otras maneras de trabajar, a Esther Palacios en el iECYT por toda su ayuda y guía, y a Santiago López.

A Rodrigo López, Víctor Aranda, Bralind Kiri, Daniel Álvarez y Benedicto Acosta por acogerme, hicieron que mi estancia en Salamanca y mi último año de doctorado fuera el mejor.

A la Fundación Calleja por su apoyo incondicional.

Finalmente, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por otorgarme la beca que hizo posible la realización de mis estudios de doctorado.

Resumen

La edición del genoma humano heredable ofrece la posibilidad de eliminar enfermedades monogénicas de células germinales y/o embriones, permitiendo así que parejas con enfermedades genéticas con determinadas características puedan tener descendencia sana y genéticamente relacionada con ambos.

Sin embargo, es importante señalar que, de llevarse a cabo con éxito, un individuo nacería con su genoma heredable modificado y el mismo sería transmitido a su descendencia sin que se pueda hacer algo al respecto o revertir el proceso. Lo anterior es de interés ya que actualmente no se tiene información sobre las consecuencias de tener el genoma heredable modificado, ni para el primer individuo ni su descendencia.

Esto nos lleva a cuestionar si es que se puede hablar de riesgo para quienes nazcan con un genoma heredable intervenido o si es mejor hablar de vulnerabilidad, cómo entender el principio precautorio dado que no se tiene información estadística que permita hablar de riesgo, y la responsabilidad que los distintos actores tienen para con el individuo genéticamente intervenido.

Finalmente, en el presente trabajo se presentan recomendaciones bioéticas que buscan mejorar las condiciones dentro de las que se interviene el genoma humano heredable, tomando como punto central el interés por el bienestar de quienes nazcan con un genoma heredable intervenido.

Summary

Heritable human genome editing offers the possibility of eliminating monogenetic diseases from germ cells and/or embryos, thus allowing couples with genetic diseases with certain characteristics to have healthy offspring genetically related to them.

However, it is important to point out that an individual would be born with a modified heritable genome, and it would also be transmitted to her descendants. Furthermore, there is currently no information on the type of consequences that doing so could have, neither for the first individual nor for her descendants.

This leads us to question if it is possible to speak of risk for those born with an intervened heritable genome or if it is better to speak of vulnerability, how to understand the precautionary principle given that there is no statistical information that allows us to talk about risk, and the responsibility that the different actors have towards the genetically intervened individual.

Finally, we present bioethical recommendations that seek to improve the conditions within which the heritable human genome is intervened, taking as a central point the interest in the well-being of those born with it.

Contenido

Capítulo 1. Introducción	7
Introducción	7
Capítulo 2. Desarrollo histórico de la terapia génica	13
Antecedentes.....	13
Usos de la terapia génica en seres humanos.....	16
Capítulo 3. Riesgo.....	31
Riesgo	31
El riesgo de la tecnología	33
El riesgo de la terapia génica	36
Incógnitas conocidas e incógnitas desconocidas	40
Pruebas en animales	45
Análisis riesgo-beneficio	49
Vulnerabilidad.....	52
Capítulo 4. Principio precautorio	67
Principio precautorio	67
¿Qué tipos del PP se han aplicado hasta ahora?.....	73
Principio Precautorio Suficientista	78
Capítulo 5. Responsabilidad	86

Responsabilidad	86
Responsabilidad en Hans Jonas	93
Responsabilidad colectiva	95
Ignorancia culpable.....	101
Capítulo 6. Propuestas bioéticas.....	109
Características de la tecnología	109
Recomendaciones bioéticas.....	111
(i) Creación de un acuerdo internacional jurídicamente vinculante.....	111
(ii) Base de datos internacional para la recopilación de información referente a la edición del genoma humano heredable	113
(iii) Seguimiento intergeneracional permanente.....	114
(iv) Diálogo con personas afectadas por enfermedades genéticas discapacitantes	117
(v) Herramientas para la formación de posibles usuarios (futuros padres)	119
(vi) Características del consentimiento informado para futuros padres.....	119
(vii) Atención médica y psicológica para los padres y quienes nazcan como resultado de esta tecnología.....	121
Capítulo 7. Conclusiones	123
Conclusiones	123
Referencias	131

Capítulo 1. Introducción

Introducción

La edición genética es una herramienta molecular que permite realizar cambios en ADN quitando, incorporando o reemplazando el ADN en un lugar específico, se han desarrollado diferentes procedimientos y continuamente se mejoran. Esta técnica molecular ha permitido que se den grandes cambios en la biología, la biomedicina y la biotecnología, desde la creación de plantas tolerantes a sequía, hasta la modificación del genoma de cerdos para que las crías produzcan el doble de masa muscular para consumo humano (más proteína y menos grasa).

Sin embargo, cualquier tipo de herramienta molecular para la modificación del genoma humano ha sido el centro de numerosos debates, si bien se presenta como una alternativa para tratar y/o curar enfermedades genéticas, también se ha cuestionado si es que se debe utilizar para intervenir genéticamente a las personas en las células reproductivas: óvulos, espermatozoides y/o embriones, lo que hace que las modificaciones sean heredables.

Es importante mencionar que el tema de la edición genética humana se presta para imaginar más cosas de las que hasta ahora se pueden o pretenden lograr, como bebés diseñados de acuerdo con las preferencias de los padres o la incorporación de características propias de animales en seres humanos y viceversa. Sin embargo, la edición genética de células somáticas actualmente se está probando en el tratamiento de algunas enfermedades genéticas.

Cuando se habla de tratar enfermedades genéticas, se puede hacer desde dos enfoques: el primero consiste en curarlas una vez que se presentan en una persona concreta e identificable, y la segunda en eliminarlas antes de que exista una persona que las llegue a padecer.

Usualmente el primer enfoque se refiere a la edición de la línea somática, es decir, son cambios precisos realizados en el código del ADN dentro de las células vivas no reproductivas del cuerpo también conocidas como células somáticas.

En el segundo caso se tratan células germinales, propias de los organismos que se reproducen sexualmente, y estas células contienen el material genético que se transmite de una generación a la siguiente, como se indicó previamente mediante la modificación de la información genética de espermatozoides, óvulos o embriones.

Es en esta última modificación que puede haber transmisión del material genético intervenido a los descendientes de los individuos. A diferencia de las intervenciones que se pueden realizar en la línea somática, cuando se habla de intervenir células germinales, las modificaciones se realizan y posteriormente nace el ser humano con la modificación que se llevó a cabo.

Esto quiere decir que, si se busca eliminar el gen responsable de una determinada enfermedad monogénica del genoma de una futura persona, primero se hace la edición y después nace quien tendrá su genoma sin dicho gen, y los descendientes de esta persona también heredarán el genoma intervenido.

Indudablemente esto puede tener grandes beneficios, personas sin enfermedades genéticas que se han identificado en sus padres. Sin embargo, todavía no es posible saber cuáles son las consecuencias de nacer como resultado de esta intervención y no se podrá saber sino hasta que nazca alguien bajo estas condiciones, primero revisando cuidadosamente lo que ocurre en experimentos con mamíferos durante varias generaciones, ya que una vez aplicado en seres humanos, no será posible revertir el procedimiento en caso de presentarse efectos adversos.

Es importante señalar que esta técnica se presenta para que personas con enfermedades monogénicas puedan tener hijos genéticamente relacionados con ellos. Sin embargo, actualmente existen opciones reproductivas que, si bien no dan la oportunidad de tener descendencia sana genéticamente, sí permite tener hijos sin que ellos tengan que correr el riesgo que conlleva dicha intervención.

Actualmente la técnica para la edición genética más utilizada es CRISPR-Cas9 (en inglés *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, en español repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas), una herramienta molecular que permite editar o corregir el genoma de células, se puede entender como si fueran tijeras moleculares capaces de cortar el ADN de forma más precisa que

métodos anteriores: crea una ruptura en la doble cadena del ADN en un lugar objetivo, logrando así hacer reparaciones o modificaciones en el genoma.

Por otro lado, una técnica reciente, CRISPR *prime editing*, permite cambiar una sola letra en el ADN, sin crear una ruptura en su doble cadena, lo cual implica mayor precisión al momento de la edición. Sin embargo, a pesar de los avances y perfeccionamientos que las técnicas tengan, los problemas en torno a la edición genética humana continúan estando vigentes.

En el presente trabajo se utilizará el término *genoma humano heredable* para hacer referencia al genoma sobre el cual se busca intervenir para eliminar enfermedades genéticas y se va a enfocar en enfermedades monogénicas, es decir, enfermedades causadas por un solo gen.

Ahora bien, el interés central de este trabajo es analizar la responsabilidad que conlleva esta intervención, dado que se realiza antes de que una persona exista y padezca una enfermedad monogénica. No se conocen las consecuencias de nacer como resultado de la intervención, ni las de heredar el genoma que en un primer momento fue intervenido. Se sostendrá que todos los actores involucrados deben asumir la responsabilidad que conlleva esta intervención, no buscando con ello señalarlos, sino que asuman esta responsabilidad y busquen dar a quien nazca con el genoma heredable intervenido las herramientas para tener la mejor calidad de vida posible.

Esto porque la edición se puede evitar y los individuos que nazcan como resultado de la misma no participarán en la decisión que lleve a la implementación del procedimiento, dado que, en primera instancia, no existen, no son individuos que padezcan una enfermedad monogénica, sino que primero se elimina la enfermedad y posteriormente ellos son creados, lo cual los pone en una situación de vulnerabilidad distinta a las que usualmente se presentan. Es importante asumir la responsabilidad que se tiene con estos individuos, no se puede permitir que ellos deban enfrentar las consecuencias de decisiones en donde unos de los principales motivos era tener descendencia genéticamente

relacionada con los padres, existiendo otras opciones. Es importante presentar herramientas que les permitan tener la mejor calidad de vida, considerando el procedimiento e intervención a su genoma heredable, así como las consecuencias que actualmente no se conocen.

Este trabajo está conformado por seis capítulos:

(ii) En el segundo capítulo se presentan los antecedentes de la edición genética y cinco casos en los que se ha realizado intervención genética con distintos resultados.

Los antecedentes se remontan a la investigación que demostró que el ADN de virus podía ser integrado en un ADN celular, lo que permitió hipotetizar sobre la posibilidad de incorporar material genético de un virus en un organismo huésped. Esto generó diversas respuestas, preocupación sobre la aplicación que podría llegar a tener y el impacto en los seres humanos, así como el interés por intervenir diversos organismos y alterar sus características.

Los casos que se presentan no agotan todas las intervenciones que se han realizado a lo largo de la historia, pero buscan resaltar el trabajo que se ha realizado, enfocado en tratar enfermedades genéticas y con diversas respuestas, tanto negativas como positivas, así como las reacciones que diversas instituciones internacionales han tenido frente a estas intervenciones, y la preocupación que existe en torno a la intervención del genoma del ser humano.

(iii) En el tercer capítulo se señala la existencia del riesgo que implica la intervención del genoma humano heredable, puesto que no se sabrá el impacto que tendrán las consecuencias sino hasta que nazca una persona con dicha intervención y las consecuencias sean evidentes, ya sea en este primer individuo o en sus descendientes.

Es importante señalar que antes de realizar cualquier intervención en seres humanos se debe llevar a cabo en animales para, en la medida de lo posible, conocer estos riesgos. Sin embargo, también se reconoce que existen consecuencias sobre las que no se podrá saber sino hasta que sean evidentes en seres humanos, ya que los animales de investigación se encuentran en ambientes controlados, y en la vida real los seres

humanos interactúan con otros y en condiciones ambientales diversas, que también influyen en la expresión de diferentes genes, como se estudia en la epigenética.

(iv) El cuarto capítulo aborda el principio precautorio, concepto que respalda la adopción de medidas protectoras ante la sospecha de daños graves. Sin embargo, en el caso de la edición del genoma humano heredable, no es posible hacer estimaciones precisas de los riesgos ya que por el momento no se tienen valores que aporten información estadística para poder calcularlo, sólo se podría hacer estimaciones de efectos en experimentación animal, e información más precisa se podrá obtener cuando la intervención se realice en un ser humano y un individuo nazca con su genoma heredable modificado, a partir del cual se podrán ver las consecuencias y plantear valores de expectativa estadística.

Sin esta información se recurre al principio precautorio suficientista, el cual busca resolver situaciones en las que no se pueden asignar probabilidades a los posibles resultados, sino que se plantea elegir como opción aquella que tenga al mayor número de personas sobre el nivel de un umbral de suficiencia, y se deban tomar precauciones frente a condiciones que amenacen el alcance o mantenimiento de dicho umbral.

(v) El quinto capítulo se enfoca en el tema de responsabilidad y como es que se ha de entender cuando se habla de la edición del genoma humano heredable. Tradicionalmente la responsabilidad se plantea desde un punto de vista individual en el que cada persona ha de responder por sus acciones, sin embargo, en la edición genética humana no se puede señalar a una única persona como la responsable, sino que se ha de hablar de una responsabilidad colectiva dado que se trata de una actividad cooperativa compartida.

En este caso los futuros padres juegan un papel importante, ya que usualmente se reconoce que, al no tener una formación médica, en biología, o áreas afines, no compartirían de la responsabilidad. Sin embargo, partiendo del concepto de *ignorancia culpable* presentado por Holly Smith, su ignorancia en la materia o falta de formación no los exime de culpa, sino que es su responsabilidad informarse sobre los aspectos relevantes

en torno al proceso que buscan para tener un hijo sano genéticamente relacionado con ellos.

(vi) En el sexto capítulo se presentan las propuestas que buscan mejorar las condiciones en torno a la edición del genoma humano heredable, desde su desarrollo hasta el cuidado que se debe tener para con las personas que nazcan como resultado de la intervención genética, esto desde un punto de vista bioético.

(vii) En el séptimo y último capítulo se presentan las conclusiones de este trabajo.

Capítulo 2. Desarrollo histórico de la terapia génica

Antecedentes

El trabajo de Renato Dulbecco y Joseph Sambrook se puede considerar el primer paso que impulsó la investigación en torno a la edición genética. En 1968 demostraron que el ADN viral podía integrarse en un ADN celular e hipotetizaron que el virus agregaba genes a las células (Baltimore, 2012, p.1587; The Nobel Foundation, 2020). Si bien su trabajo no se enfocó en edición genética, sí señaló la posibilidad de incorporar material genético de un virus a un organismo huésped, el cual fue el primer acercamiento a la edición genética.

Ahora bien, a pesar de no haber ningún tipo de intervención genética en organismos hasta ese momento, el biólogo molecular Salvador E. Luria empezó a vislumbrar lo que llamó *cirugía genética* —la alteración específica y dirigida de genes, posiblemente mediante virus u otros agentes subcelulares de transferencia genética— y los problemas que se podrían desprender de ella. Cuestionó la responsabilidad que deberían tener los microbiólogos en relación con las consecuencias intelectuales y sociales de su trabajo (1968), ya que a partir de este es que eventualmente se podría llegar a la modificación del genoma humano.

En su artículo, *The microbiologist and his times*, expone su preocupación frente a esta posibilidad:

Por ejemplo, los avances actuales en genética molecular sugieren que quizás sea posible, en un futuro no muy lejano, realizar lo que ha sido llamado *cirugía genética*. En última instancia, desde luego, tales técnicas podrían tener usos benéficos en la crianza de animales, en medicina o incluso en eugenesia humana; sin embargo, desafortunadamente puede resultar más fácil encaminar la cirugía genética al desarrollo de armas o incluso a la degradación de la calidad genética de poblaciones enteras. Es posible que pronto tengamos que enfrentar el peligro potencial de *Un mundo feliz* basado en cirugía genética en vez de condicionamiento hormonal o pavloviano como el que imaginó Aldous Huxley. Es importante

que los biólogos estén conscientes de estas posibilidades, para que puedan llamar la atención del público y ayuden a la sociedad a alcanzar decisiones sensatas en relación a las prioridades en el uso de la ciencia y sus productos (Luria, 1968, p.403).

Dos años más tarde, en 1970, Terheggen y Stanfield Rogers iniciaron un tratamiento genético que tenía el objetivo de influir en una enfermedad metabólica mediante el reemplazo de genes. Se basaron en los resultados obtenidos de inyectar conejos con el virus *Shope papilloma* y la evidencia de personas que trabajaban con el mismo virus, quienes, en su mayoría, tenían una menor concentración de arginasa en sangre, en comparación con personas que no estaban en contacto con el virus.

El tratamiento se llevó a cabo en hermanas alemanas que padecían hiperargininemia, un defecto bioquímico hereditario que les impedía producir la enzima arginasa (enzima encargada de sintetizar la arginina). Al carecer de dicha enzima, la arginina se acumula en sangre, provocando retraso mental, el cual era evidente en la mayor de las hermanas —siete años aproximadamente— y empezaba a manifestarse en la segunda.

Los investigadores propusieron como tratamiento la inyección sistemática del virus *Shope papilloma*, buscando así disminuir sus niveles de arginina en sangre. La inyección se llevó a cabo, pero tres meses después de la intervención, no se registraron cambios en los niveles de arginina ni efectos adversos en ninguna de las hermanas.

Cinco años después, Terheggen y Rogers publicaron un artículo en el que reportaron el procedimiento empleado, sus resultados y concluyeron que el tratamiento no había tenido éxito, ya que no hubo cambio alguno en los niveles de arginina en ninguna de las tres hermanas tratadas (Terheggen et al., 1975).

Ahora bien, a pesar de no haber obtenido resultado alguno, el tratamiento de Terheggen y Rogers fue la primera aplicación de terapia génica, ya que fue la primera vez que se realizó una intervención médica enfocada en resolver una alteración genética a partir del reemplazo de genes.

Poco después de la primera aplicación de terapia génica en las hermanas alemanas, en 1972, Theodore Friedmann y Richard Roblin publicaron en la revista *Science* “*Gene therapy for human genetic disease?*” En el artículo expresaron la idea de reem-

plazar ADN defectuoso con alguna enfermedad genética, por un 'buen ADN'. Sin embargo, señalaron que en el futuro inmediato, se oponen a cualquier otro intento de tratamiento, ya que el entendimiento que en ese momento se tenía sobre el proceso y las enfermedades genéticas era inadecuado y no se conocían los efectos secundarios a corto y largo plazo propios de la terapia génica (Friedman y Roblin, 1972).

Es por ello que propusieron formular un criterio ético y científico que guiara el desarrollo y las aplicaciones clínicas de las técnicas de terapia génica, con el fin de asegurar que se utilice en personas hasta que sea seguro y beneficioso hacerlo, previniendo así que se le dé un mal uso, como resultado de una aplicación prematura (Friedman y Roblin, 1972).

Por otro lado, en 1975, Terheggen y Rogers publicaron un artículo describiendo el tratamiento que emplearon en 1970. Dicha publicación aumentó la preocupación de la comunidad científica en torno a la terapia génica y sus consecuencias, razón por la cual Paul Berg, David Baltimore, Sydney Brenner, Richard Roblin y Maxine Singer organizaron una cumbre internacional en Asilomar, California, para discutir los múltiples beneficios que este tipo de tecnología puede tener, así como el posible uso de combinar información genética originaria de diferentes organismos.

En la cumbre también se señaló la gran incertidumbre biológica que existía en torno al procedimiento, dado que no había información sobre las consecuencias que se pudieran llegar a presentar y, a pesar de ello, ya se había realizado un primer intento de influir en una enfermedad metabólica mediante el reemplazo de genes en las hermanas alemanas (Berg et al., 1975).

Durante la cumbre, se reconoció el campo de aplicación que la terapia génica podría llegar a tener, sin embargo, como consecuencia de la incertidumbre biológica en torno al tema, se alentó a continuar la investigación bajo mecanismos de contención que correspondieran a los riesgos que podría conllevar. Aún más, se solicitó que los experimentos que presentaran un daño serio no se realizaran, sino hasta que se tuvieran los mecanismos de contención adecuados (Berg et al., 1975, p.1983).

En 1982, el Consejo de Europa emitió la recomendación núm. 934 de la asamblea parlamentaria del consejo de Europa, el primer pronunciamiento oficial en relación con la ingeniería genética. En este documento se señaló que se tiene derecho a heredar

características genéticas que no hayan sido manipuladas. Sin embargo, esto no deberá oponerse al desarrollo de aplicaciones terapéuticas que puedan llegar a erradicar enfermedades genéticas. Así mismo, se planteó la conveniencia de una normativa que proteja a las personas frente a manipulaciones no terapéuticas (Brena Sesma y Romeo Casabona, 2006a, p.342; Candotti, 2019).

Posteriormente, el 16 de marzo de 1989, el Parlamento Europeo emitió una resolución sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética, en la que insistió en la prohibición de recomponer de manera arbitraria el genoma humano y la penalización en el caso de transferencia genética en células germinales humanas¹. También se planteó la necesidad de definir el estatus jurídico del embrión para así garantizar la protección de su identidad genética. Por último, juzga que incluso una modificación parcial de la información hereditaria implica una falsificación de la identidad de la persona (Brena Sesma y Romeo Casabona, 2006a, p.342; Candotti, 2019).

Usos de la terapia génica en seres humanos

La primera vez que se reconoce el uso de la terapia génica para tratar enfermedades genéticas fue en 1990. El tratamiento se llevó a cabo en células del cuerpo que no intervienen en la reproducción sexual y, por lo tanto, las modificaciones genéticas que se pudieran presentar no eran heredables.

El objetivo general del estudio era tratar a dos niñas que padecían inmunodeficiencia combinada grave² (SCID) debido a la deficiencia de la enzima adenosina desaminasa con linfocitos autólogos transducidos con un gen humano de la adenosina desaminasa. Se propuso eliminar los linfocitos T de la sangre periférica de las pacientes, hacer crecer estas células T en cultivo, insertar un gen normal en ellas y devolver las células T con corrección genética al paciente. Se buscaba proveerles de una reconstitución in-

¹ Las células germinales en organismos que se reproducen sexualmente son óvulos y espermatozoides. Contienen el material genético que será transmitido a los descendientes a momento de la reproducción.

² Trastornos congénitos caracterizados por poca o ninguna respuesta inmune, también conocido como el 'niño burbuja' (NCBI, 1998).

mune, lo que a su vez podría prevenir la enfermedad o detener su progresión. Se consideraba que era un tratamiento más seguro y efectivo en comparación con los ya disponibles (Anderson et al., 1990, p.332).

Una de las dos niñas tratadas, Ashanti DeSilva, presentó una respuesta temporal, mientras que la segunda tuvo un resultado menor. Lo anterior fue cuestionado, ya que durante el ensayo clínico, Ashanti DeSilva también recibió terapia de reemplazo de enzimas con polietilenglicol adenina desaminasa (Wirth et al., 2013).

El resultado del ensayo clínico fue considerado negativo, ya que no hubo cambio alguno en los niveles de adenosina desaminasa de las pacientes ni en el curso clínico de la enfermedad como resultado de la terapia génica. Sin embargo, se concluyó que, a pesar de que hay elementos del tratamiento que necesitaban ser perfeccionados, la terapia génica podría ser un tratamiento seguro y efectivo para algunos pacientes con SCID (Blaese et al., 1995).

Posteriormente, en 1993, en el Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, Maryland, nuevamente se buscó tratar SCID con terapia génica, esta vez en tres niños.

Se identificó a tres mujeres embarazadas con fetos afectados con la enfermedad, se les realizó de forma independiente un diagnóstico y un consejo genético y decidieron llevar su respectivo embarazo a término (Kohn et al., 1995). Dadas las características de la enfermedad y el diagnóstico durante el embarazo, se tenía la oportunidad de obtener células hematopoyéticas del cordón umbilical de cada recién nacido.

Al finalizar el nacimiento se diagnosticó nuevamente a los recién nacidos, se recolectó sangre del cordón umbilical, se modificó genéticamente con vectores retrovirales y, en el cuarto día de vida, se realizó la primera transfusión intravenosa a cada neonato. Durante el periodo en el que recibieron el tratamiento, los tres tuvieron buena salud, su crecimiento y desarrollo fue normal, su sistema inmunológico también se desarrolló de forma habitual y no presentaron infecciones (Kohn et al., 1995).

El éxito del tratamiento encerraba la esperanza de poder tratar enfermedades como hemofilia o anemia de células falciformes en recién nacidos, y enfermedades como cáncer y VIH en adultos (Blakeslee, 1993).

Después de los dos usos de terapia génica, el panorama era prometedor. A pesar de que los resultados obtenidos no eran permanentes, tampoco había consecuencias negativas que señalaran algún peligro que pudieran correr quienes la recibían, así que parecía seguro continuar con su investigación para usos terapéuticos.

Sin embargo, la preocupación iba en aumento y al ver el entusiasmo con el que se desarrollaba este tipo de terapia, era cada vez más apremiante proteger al ser humano y su genoma. Es por ello que el Consejo de Europa emitió el 13 de diciembre de 1994 un Dictamen sobre las Implicaciones Éticas de la Terapia Génica. En él señala que la base científica y la viabilidad técnica no se encontraban establecidas, y la posible transmisión de modificaciones genéticas realizadas en la línea germinal humana presenta cuestiones filosóficas concretas, motivo por el cual en ese momento no se contemplaba la aplicación experimental de la terapia génica en la línea germinal humana (Brena Sesma y Romeo Casabona, 2006b, p.158).

Posteriormente, en 1997, el mismo Consejo emitió otro documento –Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con Respecto a las Implicaciones de la Biología y la Medicina— donde se aclara que solamente se podrán realizar intervenciones que busquen modificar el genoma humano, por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas, mientras no se pretenda introducir una modificación en el genoma de la descendencia (Consejo de Europa, 1996).

Ese mismo año, la UNESCO también se pronunció en torno a estos temas en la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos*, donde señaló que en caso de ser víctima de forma directa de algún daño por intervención al genoma, se tiene derecho a una reparación equitativa al daño, la libertad en torno a la investigación y la participación en estas, y la solidaridad promovida por los estados para con quienes padezcan enfermedades genéticas (UNESCO, 1997a).

Aún más, la UNESCO publicó un segundo documento, *Proyecto de Declaración sobre la Protección de las Generaciones Futuras*, donde señala que el genoma humano debe ser preservado y que no se deben introducir modificaciones desfavorables, así como velar que el progreso científico y técnico no comprometa de manera irreversible la preservación de la especie humana, ni tampoco el patrimonio genético de la humanidad y la diversidad biológica. Así mismo, se resalta el derecho de cada generación a heredar

condiciones propicias para un desarrollo socioeconómico equitativo, teniendo en cuenta sus necesidades e intereses futuras (Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura [UNESCO], 1997b).

Lo anterior pone en evidencia la preocupación por las implicaciones que la tecnología tendrá en las generaciones futuras y el consecuente aumento en el interés por la integridad del genoma humano y protección de las generaciones futuras, incluso antes de que la tecnología permitiera la intervención en el genoma humano heredable.

Como resultado de los primeros ensayos clínicos, la investigación en torno a la terapia génica continuó y en 1999 se presentó la primera muerte directamente atribuida a la terapia génica en un ensayo clínico.

En 1999, investigadores de la Universidad de Pensilvania llevaron a cabo un protocolo cuyo propósito era probar la seguridad de un tratamiento para bebés que padecieran una variante mortal de la deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa³.

Consideraban que, al estar la deficiencia enzimática localizada en el hígado, era accesible a la transferencia dirigida de gen. De igual manera, como el gen responsable del padecimiento había sido secuenciado, se pensaba que una actividad excesiva no debería tener consecuencias adversas y, basándose en el éxito que se tenía en trasplantes de hígado como tratamiento, se pensaba que la terapia génica dirigida al hígado podía ser efectiva (Batshaw et al., 1999).

Ahora bien, en el protocolo clínico que se presentó se explicaron los riesgos a los que se podrían enfrentar los participantes. El primero se refería a la administración del adenovirus, ya que, al ser un procedimiento nuevo, se desconocía la reacción de los sujetos de estudio. Sin embargo, se basaron en la evidencia obtenida de animales, la cual mostraba que con la dosis seleccionada no había riesgo para el hígado. A pesar de ello se decidió introducir el vector en la mitad del hígado para minimizar el posible daño

³ Condición en la que el cuerpo es incapaz de procesar y desechar el amoníaco. Se considera una condición de aminoácidos por lo que se produce el amoníaco cuando el cuerpo degrada las proteínas de los alimentos para convertirlas en sus componentes básicos (aminoácidos). Cuando se interrumpe el proceso para eliminar los desechos del cuerpo, comienzan a acumularse niveles dañinos de amoníaco en la sangre. Esto puede resultar en discapacidades severas mentales, convulsiones y una variedad de otros problemas médicos potencialmente mortales. (MedlinePlus Genetics, 2020c). En su forma más común causa la muerte en los varones recién nacidos afectados, ya que se trata de un defecto genético en el hígado.

y se reconoció que una viremia podría provocar hepatitis, para lo cual tomaron las medidas necesarias para tratarlo, de presentarse el caso (Batshaw et al., 1999, p.2430).

Otros riesgos relacionados eran el no-acceso al adenovirus una vez terminado el estudio, los derivados del cateterismo de la vena hepática, los relacionados con biopsia de hígado, con la recolección de muestras y la punción venosa, y los riesgos que puede conllevar la extracción repetida de sangre (Batshaw et al., 1999).

Cabe señalar que los investigadores de la Universidad de Pensilvania habían realizado pruebas con la dosis que iban a usar en el ensayo clínico en ratones, monos – simios—, babuinos y un paciente humano, y habían presentado efecto secundario de gripe, por lo cual estaba previsto, y una leve inflamación del hígado, pero ambos efectos desaparecieron espontáneamente (Batshaw et al., 1999).

Cuando se convocaron voluntarios para participar en este protocolo, Jesse Gelsinger de 18 años se inscribió. Padecía deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa, enfermedad para la que no había cura definitiva, sino que la mantenía controlada con una dieta baja en proteína y medicamentos –32 pastillas al día—.

Durante el ensayo clínico recibió la dosis más alta, lo que provocó una reacción en cadena. Presentó ictericia⁴, insuficiencia renal y pulmonar, y muerte cerebral, lo cual no pudieron explicar los médicos encargados.

Cuatro días después, Jesse Gelsinger murió, probablemente por una reacción inmune al virus vector. Fue la primera muerte directamente atribuida a la terapia génica y la noticia fue publicada a nivel mundial. El caso se investigó de forma independiente, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) suspendió todos los ensayos en el Instituto de Terapia Genética Humana de la Universidad de Pensilvania y se llevó a cabo una investigación del subcomité del senado (Savulescu, 2001, p.148).

Es importante señalar que a uno de los dos científicos encargados de revisar el protocolo, Erickson, le resultaban inquietantes los datos que mostraban que tres monos

⁴ Ictericia: es causada por el exceso de bilirrubina en el cuerpo. La bilirrubina transforma el oxígeno en los glóbulos rojos y a medida que se degradan, el cuerpo desarrolla nuevas células para sustituirlos. Las células degradadas son procesadas en el hígado, pero si el hígado no puede llevar a cabo este proceso, se acumula la bilirrubina (Medline Plus, 2020b).

—micos— habían muerto por un trastorno de coagulación sanguínea —*blood clotting disorder*— e inflamación severa del hígado al recibir una dosis veinte veces mayor que la dosis más grande propuesta para el estudio con personas (Gay Stolberg, 1999).

Quienes propusieron el protocolo reconocieron que desconocían la reacción en seres humanos, ya que no se había inyectado antes adenovirus directamente en el torrente sanguíneo, por lo que decidieron inyectarlo en el lóbulo derecho del hígado, para que, en caso de presentarse un daño, pudiera ser contenido y evitar afectar el lóbulo izquierdo. De igual manera, señalaron que los mayores riesgos podrían ser sangrado, ya sea del sitio donde se aplicara la terapia génica o de una biopsia hepática posterior realizada quirúrgicamente, o inflamación hepática grave, que podría requerir un trasplante y que podría provocar la muerte (Gay Stolberg, 1999, p.7).

Las esperanzas que se habían puesto en la terapia génica como respuesta para curar enfermedades que hasta ese momento eran abordadas de manera paliativa, se tuvieron que poner en tela de juicio. La evidencia mostraba que faltaba conocimiento y que no era tan seguro como los primeros dos casos reportados con personas habían hecho parecer.

Aproximadamente un año después de la muerte de Jesse Gelsinger, la Unión Europea publicó un documento, *Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea*, en la que se aborda el derecho a la integridad de la persona, en donde se señala lo siguiente:

Artículo 3

Derecho a la integridad de la persona

1. Toda persona tiene derecho a su integridad física y psíquica.

2. En el marco de la medicina y la biología se respetarán en particular:

— el consentimiento libre e informado de la persona de que se trate, de acuerdo con las modalidades establecidas en la ley,

— la prohibición de las prácticas eugenésicas, y en particular las que tienen por finalidad la selección de las personas,

— la prohibición de que el cuerpo humano o partes del mismo en cuanto tales se conviertan en objeto de lucro,

— la prohibición de la clonación reproductora de seres humanos. (Diario Oficial de las Comunidades Europeas, 2000)

El mismo año, en México se presentó la *Ley de los Institutos Nacionales de Salud*, en la que por primera vez se hizo un pronunciamiento en torno a temas de genética. En él se señala que se deberá “Fomentar la realización de proyectos de desarrollo de tecnología especializada, obteniendo con ello protocolos de innovación tecnológica en cuanto a la elaboración de medios de diagnóstico, fármaco-genómica y terapia génica” (Ley de los Institutos Nacionales de Salud, 2000).

Un año más tarde, se revisó la *Declaración Ibero-Latinoamericana sobre Derecho, Bioética y Genoma Humano* en Santiago de Chile y se señalaron los principios éticos que deben guiar las acciones de la genética médica: prevención, tratamiento y rehabilitación de personas con enfermedades genéticas, equidad y voluntariedad en el acceso a servicios de acuerdo a las necesidades, las pruebas genéticas y las acciones derivadas de ellas deben tener como objetivo el bienestar y la salud del individuo y no deben ser utilizadas para imposición de políticas poblacionales, demográficas o sanitarias, ni para la satisfacción de requerimientos de terceros, el respeto a la autonomía, y la confidencialidad de la información propia de un individuo sin que pueda ser revelada a terceros sin expreso consentimiento (2001).

Todos los documentos creados en torno a la terapia génica no obligan a los científicos y médicos a limitar su investigación ni la dirigen, sin embargo, señalan los intereses y preocupaciones de instituciones internacionales.

A pesar de las consecuencias presentadas y la momentánea suspensión de ensayos clínicos por parte de la FDA después de la muerte de Gelsinger, se continuó la investigación en torno a las enfermedades genéticas y posibles tratamientos con terapia génica.

En el 2002, el investigador Alain Fischer y la doctora Marina Cavazzana-Calvo desarrollaron en París un ensayo clínico para tratar SCID en el cual participaron once niños, de los cuales se reportaron casos en los que los pacientes desarrollaron una condición similar a la leucemia. La mayoría de los expertos creen que fue causada por el mismo tratamiento que curó su SCID (Check, 2002, p.116).

Al mismo tiempo que el Fischer llevaba a cabo su estudio, en el Reino Unido, Estados Unidos e Italia se estaban tratando otras formas de SCID con terapia génica, y también se reportaron casos donde los pacientes desarrollaron una enfermedad similar

a la leucemia, la cual se trataba con quimioterapia (Board of the European Society of Gene and Cell Therapy et al., 2008, p.3).

Como resultado de lo anterior, los ensayos clínicos en Estados Unidos y Francia fueron suspendidos, en Italia se frenó la inscripción de nuevos pacientes en el estudio y otro ensayo que se planeaba llevar a cabo en Japón se suspendió.

Alemania fue el único país que no inició la investigación con personas, decisión que tomó a partir de resultados obtenidos de estudios en ratones. Optó por no probar en humanos el tratamiento que utilizaba vectores retrovirales, ya que la evidencia obtenida de animales señalaba que el vector había causado leucemia en ellos (Check, 2002, p.117).

A pesar de todo, se podían ver reacciones contrapuestas frente a la terapia génica. Por un lado, se creía que los potenciales beneficios eran mayores que los riesgos que implicaba este tipo de terapia, mientras que, por otro lado, los expertos opinaban que no se podía saber qué tan grandes eran los riesgos con los que se podían encontrar. Se dudaba de los datos anteriores para desarrollar estimaciones de riesgo, porque puede ser que los médicos no se centraran en los parámetros relevantes para determinar riesgo. Gracias a la nueva evidencia en ese momento y los recientes resultados, Joseph Glorioso, presidente de la Sociedad Americana de Terapia Genética y biólogo molecular de la Universidad de Pittsburgh, declaró que las nuevas probabilidades 'levantan una verdadera bandera roja' (Marshall, 2003).

Después de que se reportaron estos casos, se tratara a los niños con quimioterapia y se detuvieran los ensayos clínicos, la comunidad internacional continuó preocupada sobre las cuestiones éticas, sociales y científicas alrededor de la edición del genoma humano.

La preocupación por la repercusión que podría llegar a tener el intervenir el genoma humano, continuaba estando presente, ya fuera en el individuo en quien se realizara la intervención o en los descendientes. El 19 de octubre de 2005, la UNESCO presentó la *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*, en la que, entre otros puntos, señaló que "Se deberían tener debidamente en cuenta las repercusiones de las ciencias de la vida en las generaciones futuras, en particular en su constitución genética" (UNESCO, 2005).

Ahora bien, por segunda vez en México, en la Ley General de Salud se señala que, en caso de realizarse investigación en seres humanos, es necesario que se forme una comisión ética y, al tratarse de ingeniería genética, es necesaria una comisión de bioseguridad:

ARTÍCULO 98. En las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán: una comisión de investigación; una comisión de ética, en el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, y una comisión de bioseguridad, encargada de regular el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética. El Consejo de Salubridad General emitirá las disposiciones complementarias sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario (Ley General de Salud, 2018).

Sin embargo, no se menciona la distinción entre realizar intervenciones heredables o no heredables, ni las consecuencias individuales o intergeneracionales que se desprenden de cada una de ellas, como en la declaración de la UNESCO. En realidad, no se limita la investigación genética, sino que se señala la necesidad de contar con una comisión de bioseguridad, lo cual puede tener consecuencias que deberían ser consideradas, como el turismo médico, realizado gracias a la falta de regulaciones.

La primera vez que se intentó modificar el genoma humano heredable —en ese momento señalado como línea germinal— fue en el 2015. Junjiu Huang y su equipo de trabajo buscaron modificar el gen responsable de la β -talasemia⁵ en embriones no viables. El producto obtenido no fue el esperado, ya que los embriones modificados presentaron mosaicismo genético y escisiones fuera de destino, y fueron destruidos dentro de los primeros 14 días (Cyranoski y Reardon, 2015; Liang et al., 2015).

A pesar de que ningún embrión se llevó a término, la preocupación de la comunidad científica encontró una misma voz, por lo que se convocó a un retiro en Napa, California, ya que en esta ocasión se buscaba no solo curar enfermedades presentes en las

⁵ Talasemia: trastorno hereditario en el cual el cuerpo produce una forma anormal o una cantidad inadecuada de hemoglobina, la proteína en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno. Este trastorno ocasiona la destrucción de grandes cantidades de los glóbulos rojos, lo cual lleva a que se presente anemia (MedlinePlus Genetics, 2021).

personas con terapia génica, sino erradicarlas del genoma humano, lo que implica intervenir y modificar el genoma humano heredable (Hurlbut, 2015, p.11).

Durante este evento se abordaron las implicaciones científicas, médicas, legales y éticas que se pueden desprender de utilizar tecnología que permita editar el genoma humano y si es que se debe aplicar en gametos humanos, específicamente las consecuencias para las futuras generaciones, a quienes llamaron ‘depositarios interesados’ – *interested stakeholders*—. Así mismo, se realizó una evaluación por parte de expertos sobre los beneficios que se podrían desprender de continuar con la investigación en esta área (Hurlbut, 2015, p.11).

Posterior a la reunión, un grupo de científicos e investigadores, entre los que se encontraba Jennifer A. Doudna –quien desarrolló CRISPR-Cas9 junto con Emmanuelle Charpentier— señaló la urgente necesidad de abrir un diálogo en torno al uso de CRISPR en seres humanos, dados los riesgos a la salud y al bienestar que puede conllevar. Apuntaron la inminente necesidad de comprender y administrar los riesgos que surgen del uso de CRISPR para modificaciones genéticas, entre los que se encuentran alteraciones fuera del objetivo y/o consecuencias no deseadas. Consideran que es fundamental implementar métodos de evaluación comparativa apropiados y estandarizados para determinar la frecuencia de los efectos fuera del objetivo y evaluar la fisiología de las células y tejidos que se han sometido a la edición del genoma. Así mismo, se indicó que se pueden tolerar mayores riesgos si la recompensa es alta, pero a su vez exigen una mayor confianza en su eficacia probable (Baltimore et al., 2015, p.37).

Se propusieron cuatro recomendaciones:

1. Desalentar cualquier intento de modificar la línea germinal humana para aplicaciones clínicas, en tanto las organizaciones científicas y gubernamentales discuten las implicaciones sociales, ambientales y éticas. Esto con miras a identificar caminos responsables del uso de esta tecnología, si es que los hay.
2. Crear foros en los que se brinde información y educación sobre esta tecnología, los problemas que acompañan los riesgos y los beneficios de usarla, incluido el potencial para tratar o curar enfermedades genéticas, así como las implicaciones éticas, sociales y legales de la modificación del genoma.

3. Promover y apoyar la investigación que se realice de forma clara, eficiente y específicamente con CRISPR/Cas9 para ediciones de la línea germinal en modelos humanos y no humanos, ya que este tipo de investigación es esencial para informar sobre las posibles aplicaciones clínicas que pueda haber en el futuro.
4. Convocar a un grupo representativo a nivel mundial de desarrolladores y usuarios y expertos en genética, derecho y bioética, así como a miembros de la comunidad científica, el público, agencias gubernamentales relevantes y grupos de interés, para seguir considerando estos temas y, en su caso, recomendar políticas (Baltimore et al., 2015, pp.37–38).

Ese mismo año se convocó a la primera *Cumbre Internacional sobre la Edición del Genoma Humano* en Washington, D.C., del 1 al 3 de diciembre, durante la cual se reconoció el uso de la tecnología CRISPR en edición genética. Sin embargo, también se señalaron las interrogantes científicas, éticas y sociales que la posibilidad de modificar el genoma humano conlleva (The National Academy of Sciences Engineering, and Medicine, 2015, p.1).

Aún más, se abordó la posibilidad de la edición de la línea germinal humana y se presentaron seis temas importantes en relación con ella:

- 1.- El riesgo de edición inexacta, por ejemplo, mutaciones fuera de destino o mosaicismo genético, problemas con los que se encontraron Liang et al (2015).
- 2.- La dificultad de predecir efectos dañinos que los cambios genéticos podrían tener bajo la amplia gama de circunstancias que una persona puede llegar a experimentar, incluidas las interacciones con otras variantes genéticas y debidas a la respuesta de las interacciones con el medio ambiente.
- 3.- La obligación de considerar tanto al individuo, como a las futuras generaciones que tendrán las modificaciones genéticas en su genoma.
- 4.- El hecho de que, una vez introducida la alteración genética en la población humana, sería muy difícil eliminarla o contenerla dentro de una única comunidad o país.
- 5.- La posibilidad de que una mejora genética permanente, o en una parte específica de la población, puede exacerbar la desigualdad social o ser utilizada coercitivamente.

6.- Las consideraciones éticas y morales de alterar deliberadamente la evolución humana utilizando tecnología (The National Academy of Sciences Engineering, and Medicine, 2015, p.1).

En lo que se refiere de manera específica al uso de la terapia génica en la línea germinal humana, se planteó la irresponsabilidad de continuar con cualquier uso clínico hasta que se pueda garantizar la seguridad y eficiencia, basados en un adecuado entendimiento del balance de los riesgos, posibles beneficios y alternativas, así como un consenso social sobre la oportunidad que puede implicar este tipo de técnica. Así mismo, se reconoció la necesidad de que cualquier uso clínico proceda bajo las regulaciones ya establecidas.

Por último, se señaló que, dado el avance científico y la evolución de los puntos de vista por parte de la sociedad, el uso clínico de la terapia génica en el genoma humano heredable debe ser revisado de forma regular y por la comunidad internacional, independientemente de las regulaciones que cada país tenga vigentes (The National Academy of Sciences Engineering, and Medicine, 2015, p.1).

El último caso que se va a presentar es el de reemplazo mitocondrial, procedimiento que se llevó a cabo en el 2016 por el doctor John Zhang para evitar la transmisión del Síndrome de Leigh⁶, enfermedad que se encuentra en el ADN mitocondrial y que es heredado únicamente por vía materna.

Dentro de las enfermedades genéticas, existen unas que son mitocondriales, lo cual quiere decir que las heredamos de la mitocondria que recibimos de la madre –y no del padre. Ello quiere decir que siempre que la madre tenga una enfermedad mitocondrial, ésta la transmitirá a los descendientes independientemente del sexo que tengan. En el caso de que dicha enfermedad la herede un hijo, él no la transmitirá a sus descendientes, pero si la hereda una hija, sus descendientes también la heredarán.

⁶ Trastorno neurológico grave que generalmente se manifiesta en el primer año de vida. Se caracteriza por la pérdida progresiva de las capacidades mentales y de movimiento (regresión psicomotora) y generalmente produce la muerte en dos o tres años, usualmente por insuficiencia respiratoria. Un pequeño número de personas no desarrollan síntomas hasta la edad adulta o tienen síntomas que empeoran más lentamente. (Medline Plus, 2016).

Este tipo de enfermedades varían, en cómo se presentan y la gravedad de las mismas, pero entre los síntomas comunes se incluyen retraso en el desarrollo, convulsiones, debilidad y fatiga, debilidad muscular, pérdida de visión y problemas cardíacos, los cuales provocan morbilidad y en ocasiones muerte prematura. Esto se debe a que las enfermedades mitocondriales tienden a manifestarse en órganos que demandan la mayor cantidad de energía como el cerebro, los músculos, el corazón, el tracto gastrointestinal y el hígado (Claiborne et al., 2016).

Para evitar este tipo de enfermedades en descendientes de portadoras, existe el reemplazo mitocondrial, técnica que consiste en crear un embrión con ADN nuclear de la futura madre y que se sustituye en el óvulo de una donadora.

Para hacerlo existen dos técnicas: (1) transferencia pronuclear y (2) transferencia del huso materno (Taanman & Kroon, 2019, p.145). (1) En la transferencia pronuclear se realiza el trasplante del genoma nuclear después de la fertilización, es decir, se fertiliza un ovocito de la madre con ADN mitocondrial patogénico y un ovocito de la donadora con mitocondria no patogénica con el espermatozoide del futuro padre, se extrae el pronúcleo del cigoto de la futura madre y se le transfiere el pronúcleo del cigoto de la donadora, y se implanta el embrión resultante en la futura madre o en un vientre subrogado de ser necesario.

(2) En la transferencia del huso materno, el trasplante del genoma nucleado se realiza antes de la fertilización, es decir, se extrae del ovocito de la futura madre el huso nuclear, y se fusiona con el ovocito enucleado con ADN mitocondrial no patogénico de la donante. El ovocito reconstituido se fertiliza y se implanta el embrión en la futura madre o en un vientre subrogado.

Estos procedimientos permiten que una mujer portadora de enfermedades genéticas mitocondriales pueda tener descendencia genéticamente relacionada con ella sin los padecimientos genéticos. La única diferencia entre las técnicas es si se realiza en ovocitos fertilizados o no, pero en ambos casos se desecha el citoplasma patogénico y se sustituye con el de una donadora.

El procedimiento que se utilizó en el 2016 fue el de transferencia del huso materno, con el ovocito patogénico de una mujer de 36 años de edad, asintomática y que sufrió

cuatro abortos —espontáneos entre 6-16 semanas de gestación y por razones desconocidas— y la muerte de dos hijos a los 8 meses y 6 años de edad respectivamente, causada por el Síndrome de Leigh, padecimiento del cual era portadora asintomática (J. Zhang et al., 2017, p.362).

El procedimiento lo inició John Zhang en una clínica privada en Nueva York, ciudad en la que la mujer buscó el reemplazo mitocondrial como alternativa, pero el reemplazo mitocondrial como tal se llevó a cabo en Guadalajara, México, ya que, por la falta de regulaciones en el país, no había restricción alguna para este tipo de intervención.⁷ Finalmente se implantó el cigoto creado, llegó a término y nació un bebé sano.

Si bien es cierto que los casos presentados no agotan los ejemplos en torno al uso de la terapia génica, buscan mostrar cómo es que se ha aplicado, algunos resultados obtenidos y las reacciones que han suscitado.

En primer lugar, el trabajo de Dulbecco y Sambrook presentó la posibilidad de incorporar material genético de un virus en un organismo, lo cual dio lugar a que se empezara a buscar el reemplazo de genes para tratar una enfermedad metabólica.

El primer intento lo realizaron Terheggen y Rogers, y no obtuvieron resultados, pero permitió que se considerara a la terapia génica como una posibilidad viable, lo cual a su vez generó preocupaciones, tanto por la intervención, la incertidumbre biológica en el área de la genética, los usos que se le pudieran dar y las consecuencias para los individuos tratados.

Sin embargo, las preocupaciones no detuvieron la investigación: se trató a dos niñas sin obtener, nuevamente, resultados ni positivos ni negativos; se curó a tres recién nacidos de SCID, y este caso el tratamiento se consideró exitoso; Jesse Gelsinger murió mientras participaba en un protocolo que buscaba probar la seguridad de un tratamiento para bebés que padecieran una variante de la deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa; durante un ensayo clínico para tratar SCID, algunos de los niños que participaban

⁷ En el presente trabajo no se abordarán temas sobre turismo médico, pero es importante señalar que la falta de regulación actual en México abre la posibilidad para que se practique, lo que puede conllevar problemas que hasta el momento no han sido considerados dentro de las regulaciones vigentes.

desarrollaron una enfermedad similar a la leucemia, la cual tuvo que ser tratada con quimioterapia; y se realizó un tratamiento de reemplazo mitocondrial.

Ahora bien, la investigación y las intervenciones que se han llevados a cabo —en genoma heredable y no heredable—, también han obligado a que se desarrollen lineamientos legales o recomendaciones por órganos internacionales como la UNESCO, que buscan proteger a los usuarios de la terapia génica y limitar su desarrollo, en tanto no se tiene la información suficiente para considerarlo un procedimiento seguro.

Esta falta de información en torno a las consecuencias de intervenir el genoma humano, y en el caso de este trabajo, del genoma humano heredable, hacen que sea de suma importancia considerar el riesgo como uno de los elementos importantes al momento de intervenir el genoma humano heredable, tema que se abordará a continuación.

Capítulo 3. Riesgo

Riesgo

Al hablar de riesgo, se hace referencia al valor de expectativa estadística de un evento no deseado, que se puede o no presentar. Se trata de eventos futuros que se pueden imaginar o construir, y se refiere a las probabilidades que tienen de ocurrir, y la calidad de las consecuencias perjudiciales, en caso de acontecer (Jasanoff, 2016, pp.33–34; Kermisch, 2012, p.93; Sjöberg, 2000, p.408).

En el año 2000, la Comisión Europea planteó el riesgo como una función de la probabilidad y gravedad de un efecto y/o evento adverso que le ocurre al ser humano o al medio ambiente después de la exposición, bajo condiciones definidas, a un peligro (2000, p.18). De igual manera, Jorge Linares, retomando a Ulrich Beck, explica que:

(...) no son daños ya producidos, sino la amenaza de destrucción. La percepción social de un riesgo comienza donde termina nuestra confianza en la seguridad tecnológico-industrial, y se exagera cuando irrumpe la catástrofe. El riesgo implica una cognición intermedia que abandona la seguridad y la confianza, pero no tiene certeza del daño porque la destrucción no se ha producido, ésta solo es potencial o inminente (2008, pp.424–425).

Por otro lado, La *Comisión Reguladora Nuclear de Estados Unidos* abordó el tema de riesgo a través de una serie de preguntas: ¿qué puede ir mal? ¿qué probabilidades hay de que ocurra? y ¿cuáles serían las consecuencias? Se combinan así que tan probable es que los riesgos se presenten con los resultados de un accidente; con la información obtenida de esa combinación se reduce la probabilidad de un accidente y se aminoran las consecuencias (United States Nuclear Regulatory Commission, 2018).

Ahora bien, es importante analizar los riesgos desde otro esquema, como el propuesto por Sheila Jasanoff (Jasanoff, 2016, p.43; United States Nuclear Regulatory Commission, 2018), planteando las preguntas ¿cómo de probable es que un suceso se presente? y, de hacerlo, ¿qué tan graves son las consecuencias de ese suceso?

Ambas preguntas dan lugar a dos categorías: probabilidad y consecuencia, y las dos pueden ser altas o bajas. Este esquema muestra de una tipología de riesgos.

Probabilidad	Bajo	Alto
Consecuencia [negativas]		
Bajo	Breves cortes de energía (en países desarrollados)	Olores nocivos Caída de una escalera
Alto	Efectos secundarios del uso de vacunas	Muerte por accidente de tránsito

Tabla 1. Tipología de riesgos

(Jasanoff, 2016, p.43)

Como se muestra en la tabla 1, existen cuatro posibilidades: 1.- *Riesgos con bajas probabilidades y bajas consecuencias*, por ejemplo, un breve corte de energía en países desarrollados. Se dice que la probabilidad es baja porque la infraestructura es la adecuada para cubrir la demanda de energía y tiene un adecuado mantenimiento, de igual manera, las consecuencias son bajas porque en países desarrollados, los establecimientos que requieren energía constante, como hospitales o supermercados, tienen plantas de luz de respaldo que proveen de energía eléctrica hasta que se soluciona el problema. 2.- *Riesgos con altas probabilidades y bajas consecuencias*, por ejemplo, es muy probable que una persona se caiga de una escalera, sin embargo, las consecuencias son bajas, o percibir olores nocivos que usualmente no tienen mayor repercusión en la salud de las personas. 3.- *Riesgos con bajas probabilidades y altas consecuencias*, por ejemplo, es poco probable que las vacunas tengan efectos secundarios, pero de tenerlos, se pueden presentar reacciones alérgicas severas. 4.- *Riesgos con altas probabilidades y altas consecuencias*, por ejemplo, gracias a las múltiples distracciones al manejar, las probabilidades de morir como resultado de un accidente de tránsito son altas.

El riesgo de la tecnología

El avance tecnológico no está exento de riesgos, los hay de diversos grados de probabilidad y de tipo de consecuencias presentadas. Si bien es cierto que ha mejorado la calidad de vida de muchas personas, también se debe reconocer que las puede poner en peligro de formas que antes no eran posibles.

En 1986, Beck acuñó el término *sociedad del riesgo* para referirse a la combinación de amenaza, incertidumbre y ausencia de control que se presentaba cuando la tecnología fallaba (2002), elementos que continúan presentes con las nuevas tecnologías. A modo de ejemplos ilustrativos, a continuación se mencionan tres casos donde la tecnología ha fallado.

En el 2017, la compañía telefónica Samsung tuvo que retirar del mercado uno de sus modelos celulares –Samsung Note7— por un problema con el diseño y la batería, el cual provocaba sobrecalentamiento y explosión de baterías (BBC, 2017; Samsung, 2017). A pesar de que es una empresa enfocada en la tecnología y electrónica desde 1969 con más de 50 años de experiencia, no fueron capaces de evitar o prevenir la falla en el equipo que provocó varios accidentes, lo cual evidencia la falta de control e incertidumbre que el desarrollo tecnológico conlleva.

El segundo ejemplo es el Asistente de Google y el problema que tuvo con uno de sus dispositivos en el 2017. Se trata de un asistente virtual que ejecuta órdenes que requieran de una conexión a internet, puede participar en conversaciones bidireccionales, reproducir “(...) el último álbum de tu artista preferido en tu Google Home, utiliza la voz para enviar contenido de Netflix a tu Android TV, ajusta la temperatura del termostato con Nest o controla las luces Philips Hue con tu voz” (Google) entre otras funciones. Se puede usar en celulares, televisiones, relojes y altavoces que tengan la aplicación, solo hay que decir *ok Google* o *hey Google* y preguntar o dar la instrucción para que la aplicación responda o realice la tarea encomendada. El problema que se presentó un año después de haber sido lanzado al mercado fue en los altavoces, a los que se les daba una instrucción y la respuesta era "Hmm, algo salió mal. Vuelve a intentarlo en unos

segundos" o "Hubo un problema técnico. Vuelve a intentarlo en unos segundos" (Google, 2017; Whitwam, 2017), lo que no solucionaba el problema y se reportó una tasa de fracaso del 100 por ciento (Wehner, 2017). Se trata de una herramienta digital presente desde 1998, que tuvo problemas con un único dispositivo —altavoces— y que más de 15 años de experiencia no le ayudaron a solucionarlo a la velocidad necesaria para no importunar a sus usuarios.

El último ejemplo es el apagón del 9 de noviembre de 1965 que sucedió en partes de Ontario, Canadá, y en Connecticut, Massachusetts, Nuevo Hampshire, Nueva Jersey, Nueva York, Pensilvania, Rhode Island y Vermont en Estados Unidos. Lo que ocasionó la falla fue un relé de protección en una de las líneas de transmisión de la Central Hidroeléctrica Sir Adam Beck No. 2 en Queenston, Ontario. La función de un relé de seguridad es proteger el sistema de sobrecargas eléctricas débiles y prolongadas. Lo que sucedió fue que la demanda de energía eléctrica estaba llegando a su capacidad máxima, lo que provocó que el relé se desconectara bajo las cargas que percibía, función para la que estaba programado. Esto generó un efecto dominó, ya que la energía que fluía por la línea se transfirió a otras líneas sobrecargándolas, lo que a su vez ocasionó que sus relés de protección se dispararan y, finalmente, las estaciones a las que era redirigida la energía eléctrica experimentaron desequilibrios de carga y se apagaran automáticamente.

Después de 13 horas se restauró el servicio eléctrico en todas las zonas afectadas, sin embargo lo sucedido sirve para demostrar que un aparato programado para proteger de sobrecargas eléctricas, al cumplir su función, provocó una situación que afectó a 30 millones de personas (History.com Editors, 2020; New England History Society).

A pesar de las fallas e incertidumbre como las mencionadas, la dependencia de la tecnología va en aumento. En gran medida, la vida cotidiana como la conocemos no se podría desarrollar sin ella: es indispensable para la atención médica, un gran número de personas necesita equipos de cómputo para trabajar, automóviles para trasladarse, y los calefactores son esenciales para regular la temperatura de ambientes cerrados en países sumamente fríos en invierno.

Esta dependencia e incorporación de la tecnología a nuestra vida cotidiana hace que la amenaza, incertidumbre y ausencia de control que implica, deje de ser evidente, “El punto principal es que precisamente las bendiciones de la técnica, tanto más dependemos de ellas, contienen la amenaza de transformarse en una maldición. Su innata tendencia a la desmesura hace aguda la amenaza” (Jonas, 1997, p.38). Por ejemplo, durante muchos años las personas se organizaban con una agenda, la cual ha sido sustituido por calendarios digitales ligadas a nuestro correo electrónico, lo cual hace que tengamos un menor control de lo que se incorpora a nuestro calendario, y los fallos que puede tener escapan a nuestra área de acción. Cada vez necesitamos más de la tecnología y propone soluciones sencilla y rápida, pero no tenemos control sobre ella, lo que hace que se pueda transformar en una maldición.

Además de los riesgos inherentes de la tecnología, los desarrollos tecnológicos amenazan con destruir los preciados paisajes, la diversidad biológica e incluso el concepto mismo de un estilo de vida natural. Las nuevas tecnologías como la modificación genética, la inteligencia artificial y la robótica tienen el potencial de infringir daños sobre la dignidad humana y comprometer los valores fundamentales del ser humano (Jasanoff, 2016, p.7). Cada vez podemos alterar más cosas, animales, el medio ambiente, nuestro entorno e incluso el genoma humano, lo que nos lleva a preguntarnos por la dignidad del ser humano, su autonomía, o si tenemos derecho a realizar alteraciones sin saber cuáles son las consecuencias, entre muchas otras preguntas.

Sin embargo, es importante señalar que no se pueden adjudicar los riesgos únicamente a la tecnología. Por un lado, los riesgos tecnológicos son el producto de humanos y no-humanos actuado de manera conjunta (Jasanoff, 2016, p.36). Así mismo, la tecnología tiene una gran capacidad de cambio. Jasanoff plantea que los inventos tecnológicos penetran nuestros cuerpos, mentes e interacción social, alterando la forma como nos relacionamos con los otros, tanto humanos como no-humanos (Jasanoff, 2016, p.13).

Tomemos como ejemplo el teléfono celular: actualmente una persona puede mantenerse en constante comunicación, independientemente del lugar donde se encuentre gracias a él, lo cual genera una exigencia de pronta respuesta en los interlocutores, mientras que hace 15 años era aceptable que la comunicación tardara un par de horas. Así

mismo, el modo de vibración de los teléfonos celulares ha dado lugar al síndrome de vibración fantasma, una alucinación sensorial que implica la experimentación de sensaciones similares a las que se perciben al llevar dicho dispositivo (Baillie, 2011) en ausencia del estímulo.

El riesgo de la terapia génica

En lo referente a la terapia génica, es posible afirmar que también implica riesgos. Hasta la fecha se ha empezado a utilizar para tratar enfermedades como el cáncer. Por ejemplo, *Gendicine* (S.-Y. Zhang et al., 2012) medicamento para tratar cáncer de cabeza y cuello, *Oncorine* para carcinoma nasofaríngeo en combinación con quimioterapia (M. Liang, 2018), *Zolgensma* para tratar atrofia muscular espinal en niños menores de 2 años, y *Zynteglo* que trata beta-talasemia (Fisher, 2020).⁸

Este tipo de terapia génica no conlleva una modificación genética que pueda ser heredada por los descendientes, por lo que las consideraciones éticas en torno a su aplicación son similares a las de cualquier otro medicamento que busque aliviar una enfermedad específica.

Ahora bien, a pesar de que la intervención del genoma humano heredable es cuestionable, su investigación continúa⁹. Las principales razones por las que se pone en

⁸ Cabe mencionar que estos medicamentos tienen precios exorbitantes, el de *Zolgensma* es de \$2.4 millones de dólares en promedio y el de *Zynteglo* es de \$1.8 millones de dólares, lo cual presenta problemas de acceso a ellos por parte de personas que podrían verse beneficiadas, pero que por motivos económicos no podrán considerarlo como tratamiento. Esto presenta problemas de justicia, ya que hasta ahora la compra de estos medicamentos obedece al libre mercado: quien tenga los medios económicos para pagarlos, lo hará en caso de necesitarlo, y quien no los tenga no podrá acceder a ellos. Ahora bien, si estos son los precios de la terapia génica, podemos suponer que el costo de la modificación del genoma humano heredable será, en el mejor de los casos, similar, aunque no resulta poco razonable suponer que será mayor, lo cual nuevamente nos enfrenta con problemas de injusticia y discriminación. Si bien el presente trabajo no busca abordar la justicia en relación con la terapia génica o la modificación del genoma humano heredable, es fundamental reconocer que es un tema importante que necesita ser discutido antes de que la modificación del genoma humano heredable esté disponible para la población en general.

⁹ En 2018, se publicó la noticia de la edición genética de dos embriones para hacerlos más resistentes al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los cuales llegaron a término y nacieron dos niñas conocidas como Lulu y Nana por motivos de confidencialidad. La noticia se dio a conocer a través del *MIT Technology Review* (Regalado (2018a)) y posteriormente, el científico encargado del ensayo clínico, He Jiankui, publicó en *Youtube* (The He Lab (2018)) un video dando a conocer el exitoso nacimiento de dos gemelas editadas genéticamente. El proyecto dentro del cual se llevó a cabo esta intervención no fue sometido a una revisión por pares, ni el procedimiento y resultados publicados en alguna revista científica. Se suscitó una gran conmoción y He presentó tres días después su investigación en la *Segunda cumbre internacional sobre edición genética humana* en la Universidad de Hong Kong (The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine (2018)). Actualmente la información disponible sobre este experimento se encuentra en lo presentado en la conferencia, el video publicado en internet y fragmentos del protocolo de investigación publicado por el *MIT Technology Review* (Regalado (2019b)). Por último, es importante señalar que durante la

entredicho son, por un lado, porque se desconocen las consecuencias del procedimiento y, por otro lado, porque todavía no se tiene información sobre las consecuencias de heredar un genoma intervenido.

Los riesgos que conlleva la terapia génica disminuyeron en gran medida con la presentación de CRISPR-Cas9 ya que, como se mencionó, esta técnica implica un mayor grado de control, en comparación con las anteriores. Sin embargo, en agosto del 2018 se reportó que esta tecnología puede tener un mayor impacto en el genoma editado, del que hasta el momento se había encontrado (Kosicki *et al.*, 2018). Kosicki *et al.* señalaron que se trata de la eliminación y reordenamiento no deseados en el sitio del gen de interés de miles de bases de ADN, así como en lugares alejados de la edición. Algunas de las eliminaciones pueden silenciar genes que deberían estar activos y activar genes que deberían estar silenciados, incluidos los genes que causan cáncer (Begley, 2018; Cho *et al.*, 2014; Kosicki *et al.*, 2018; LeMieux, 2018; Regalado, 2018b).

A pesar de ello, la investigación en torno a las técnicas para editar el genoma humano no se ha detenido y en el 2019 David Liu (Anzalone *et al.*, 2019; Komor *et al.*, 2016) presentó la edición de base –CRISPR *prime editing*— técnica que permite cambiar una sola letra del ADN sin introducir una ruptura de la doble cadena del ADN en un locus objetivo como primer paso, ruptura que sí se generaba con la versión anterior de CRISPR.

En principio esta nueva técnica parecería ser una mejor alternativa frente a CRISPR-Cas9 dados los riesgos que esta conlleva. Sin embargo, cuando Sharon Begley de *Stat News* le preguntó a Liu por las ventajas y desventajas de CRISPR-Cas9 y la edición de base, Liu respondió que CRISPR-Cas9 ha sido utilizado durante los últimos tres años y medio en diversos organismos, desde bacterias hasta primates, a diferencia de CRISPR *prime editing* que ha tenido una aplicación limitada; así mismo, la primera puede ofrecer una mayor eficiencia de edición, y la segunda una mayor flexibilidad de orientación y precisión de edición (Begley, 2019).

conferencia en Hong Kong, He afirmó que una segunda mujer estaba embarazada de otro bebé CRISPR, lo cual se confirmó con una prueba de embarazo (Regalado (2019a)), sin embargo, tampoco existe algún reporte o evidencia sobre este segundo caso.

Como bien señala Liu, cada técnica tiene ventajas y desventajas y, hasta el momento, ninguna presenta una opción confiable para la edición del genoma humano heredable. Por un lado, se tiene más experiencia usando CRISPR-Cas9, pero como efecto secundario recientemente se ha encontrado el reordenamiento del genoma editado; por otro lado, CRISPR *prime editing* conlleva una mayor precisión, pero dado que se trata de una técnica reciente no se ha tenido el tiempo suficiente para probarla y saber si es que se presentan efectos adversos, cuáles son, si es que los hay, y sus consecuencias.

Si bien es cierto que no hay una técnica médica que sea completamente segura y confiable, sino que conforme se utiliza y se continúa investigando, se perfecciona, el grado de incertidumbre actual en torno CRISPR-Cas9 y CRISPR *prime editing* hace evidente la falta de seguridad mínima necesaria para poder aplicarla en seres humanos, así mismo, otro punto que debe ser considerado es si las variaciones se deben a las técnicas empleadas, o si responden a estímulos externos, es decir, el papel que la epigenética juega en la edición del genoma humano heredable.

Al buscar editar el genoma humano heredable, los riesgos a los que las personas editadas se podrían enfrentar deben ser claramente presentados y con base en ello tomar una decisión, ya que serán transmitidos a los descendientes y serán ellos quienes tengan que afrontarlos. Por el momento no es posible conocer todos los riesgos y consecuencias.

Una forma de analizar los riesgos que puede implicar realizar modificaciones genéticas heredables es partiendo de lo ya implementado para el uso de energía nuclear, dado que ambas tienen características que nos permiten establecer un paralelismo. A saber:

- 1.- Las dos tecnologías ponen en riesgo a las generaciones futuras, individuos que no participan en su implementación y no consienten a que su existencia inicie en una situación en la que se pueden ver gravemente afectados;
- 2.- Implican un alto grado de incertidumbre. Si bien es cierto que actualmente se tiene más información sobre las consecuencias del uso de la energía nuclear en comparación con la edición del genoma humano heredable, en ambos casos se parte de una implementación sin el conocimiento suficiente y necesario sobre sus consecuencias y, en el

caso de la energía nuclear, se fueron conociendo conforme las personas afectadas las presentaron;

3.- No es posible contener las consecuencias negativas. En el caso de la energía nuclear, solamente se puede prevenir a los posibles afectados –por ejemplo, a las personas que trabajan en plantas nucleares o que viven cerca de ellas— de los efectos que conlleva el contacto con la energía nuclear; en la edición del genoma humano heredable no se podrá –en principio— limitar la capacidad reproductiva de las personas que nazcan con un genoma heredable intervenido, por lo que si deciden tener descendencia, estos recibirán un genoma modificado, junto con las consecuencias positivas y negativas que ello implique.

4.- No es posible saber el riesgo en el que las personas se lleguen a encontrar. En ambos casos no se cuenta con la información necesaria para determinar el grado de riesgo al que las personas se enfrentarían, dado que no se sabe cuáles son los riesgos, quiénes pueden ser las personas afectadas, ni quién debe responder por el daño provocado.

5.- Irreversibilidad. Ambas son tecnologías que por sus características no pueden volver al estado previo a la intervención; en el caso de la edición del genoma humano heredable no existe un estado previo en los individuos, ya que ellos mismos son el resultado de la edición genética.

Dado el paralelismo entre la energía nuclear y la edición del genoma humano heredable, podemos retomar las preguntas formuladas por la *Comisión Reguladora Nuclear de Estados Unidos* sobre energía nuclear: ¿qué puede ir mal? ¿qué probabilidades hay de que ocurra? y ¿cuáles serían las consecuencias?, y planteárselas a la edición del genoma humano heredable.

A la pregunta ¿qué puede ir mal? se puede responder que hasta ahora se ha encontrado evidencia sobre el reordenamiento del genoma lejos del lugar de edición, lo cual a su vez implica que genes que deberían estar activos se inactiven o viceversa. La pregunta ¿qué probabilidades hay de que ocurra? hasta ahora no puede ser respondida, ya que no se ha aplicado lo suficiente como para tener una muestra significativa que proporcione la información. Por último, la pregunta ¿cuáles serían las consecuencias? se puede responder de forma limitada, se sabe que la inactivación de ciertos genes que deberían estar activos puede dar lugar a que se desarrolle algún tipo de cáncer, pero no

se sabe qué tan probable es que un genoma heredable editado se reordene, aproximadamente cuántos genes se pueden activar o desactivar, ni el resto de las consecuencias de que ocurra, tanto para el individuo genéticamente modificado, como para sus descendientes.

Sin embargo, las respuestas que por ahora se pueden dar hacen evidente la falta de información.

Es por esta falta de información que no podemos plantear una relación de probabilidades y consecuencias, sino que simplemente reconocemos que existe un riesgo frente a la edición del genoma humano heredable.

[Incógnitas conocidas e incógnitas desconocidas](#)

El reconocimiento de que existe un riesgo, aunque no se sabe en qué consiste, así como tampoco sus probabilidades y consecuencias, presenta una nueva problemática que Jasanoff (Jasanoff, 2016, p.96) analiza en términos de incógnitas conocidas e incógnitas desconocidas.

Las incógnitas conocidas se refieren a las probabilidades de resultados que ya están dentro de la imaginación humana y, por lo tanto, en el ámbito de lo conocable. Por ejemplo, se conocen los daños que una tormenta eléctrica puede ocasionar en una casa: incendio, daño a aparatos electrónicos y a la instalación eléctrica. Si bien es cierto que no se puede predecir cuándo un rayo caerá sobre una casa ni la magnitud del daño que puede provocar, existen en el imaginario las consecuencias de que ocurra, motivo por el cual en zonas propensas a tormentas eléctricas se ofrecen productos que ayudan a proteger de sus efectos, como los conductores de bajada que buscan conducir la corriente del rayo desde los dispositivos de captación hasta las tomas de tierra, o supresores de picos de voltaje que desvían la energía y mantienen la tensión a niveles.

En el caso de la edición del genoma humano heredable utilizando CRISPR-Cas9, la activación de genes que pueden provocar cáncer señala la existencia de incógnitas conocidas, no se sabe si se presentará en todos los casos, qué tipo de cáncer será, ni el momento en el que se desarrollará la enfermedad, pero se encuentra dentro del imaginario. Es decir, la activación de genes como resultado de la aplicación de CRISPR-Cas9 señala incógnitas conocidas.

Ahora bien, las incógnitas desconocidas fueron presentadas en un principio por Donald Rumsfeld en 2002, en una declaración de simplicidad estilo haiku:

Hay conocimientos conocidos.

Hay cosas que sabemos que sabemos.

También sabemos que hay incógnitas conocidas.

Es decir, sabemos que hay algunas cosas que no sabemos.

Pero también hay incógnitas desconocidas-

Las que no sabemos que no sabemos¹⁰ (Jasanoff, 2016, pp.95–96).

Es decir, incógnitas que no se encuentran en el imaginario colectivo.

Retomando el caso de la edición del genoma humano heredable utilizando CRISPR-Cas9, si bien la activación de genes que pueden provocar cáncer nos habla de incógnitas conocidas, los demás resultados y consecuencias que se presenten se encuentran en el terreno de las incógnitas desconocidas.

Volviendo a considerar los casos en los que se buscó editar el genoma humano presentados en el capítulo precedente, a continuación se van a analizar las respuestas que generaron en el imaginario de los médicos la noción de estar tratando con incógnitas conocidas.

En primer lugar, el tratamiento de Terheggen y Stanfield administrado a tres hermanas, con la finalidad de intervenir en una enfermedad metabólica que impedía la producción de arginasa, por medio de remplazo de genes. Los investigadores se basaron en resultados obtenidos en conejos y en la evidencia de trabajadores que estuvieron en contacto con el mismo virus que pretendían usar. Esta información, previa a la intervención, apuntaba a que el tratamiento se encontraba dentro de ciertos parámetros de seguridad para poder ser implementado, por lo tanto, es posible afirmar que los investigadores pensaban que trataban con incógnitas conocidas, basándose en la extrapolación de la información obtenida de los conejos. Si bien no tenían certeza sobre el resultado

¹⁰ Original en inglés:

There are known knowns.

There are things we know we know.

We also know there are known unknowns

That is to say, we know there are some things we do not know.

But there are also unknown unknowns–

The ones we don't know we don't know (Jasanoff (2016, pp. 95–96).

que se iba a alcanzar, esperaban obtener uno similar a los encontrados en los conejos y trabajadores, es decir, que disminuyeran los niveles de arginasa en las niñas.

Sin embargo, no obtuvieron ningún resultado, lo que mantuvo la noción de incógnitas conocidas, pues se pensaba que los resultados se encontraban dentro del imaginario colectivo de los médicos, es decir, que serían similares a lo que se había visto con los conejos y trabajadores, y ya que en ellos no se encontró una reacción altamente perjudicial, supusieron que en caso de haber efectos adversos, podrían hacer frente a ellos, es decir, podrían solucionarlos.

Sin embargo, Friedmann y Roblin (Friedmann y Roblin, 1972) señalaron en su artículo "*Gene therapy for human genetic disease*" que no se conocía lo suficiente sobre enfermedades genéticas para intentar tratarlas, que el conocimiento era el inadecuado, señalando así que no se estaba tratando con incógnitas conocidas, sino que eran incógnitas desconocidas.

En la Cumbre Internacional en Asilomar de 1975 se hizo referencia a la falta de conocimiento para intervenir el genoma humano y curar enfermedades genéticas, lo que apoya la idea de estar tratando con incógnitas desconocidas. Como resultado de la cumbre, se presentó una moratoria y por más de 20 años no se intervino el genoma humano con miras a curar enfermedades.

No fue sino hasta 1990 que se intentó por segunda vez curar una enfermedad genética. En esa ocasión se trató a Ashanti DeSilva y a Cynthia Cutshall que padecían deficiencia de adenosina desaminasa; los resultados obtenidos se consideraron negativos ya que el pequeño número de células T transfectadas para tratar la enfermedad no pudo formar una población estable y las células murieron. Sin embargo, ello no afectó la idea de utilizar terapia génica para tratar enfermedades, sino que se consideró un tratamiento seguro con elementos que necesitaban ser perfeccionados, lo que mantuvo la idea en los médicos de estar tratando con incógnitas conocidas.

Lo anterior sirvió para apoyar una nueva intervención genética en 1993, en este caso con células hematopoyéticas para curar a tres recién nacidos que padecían SCID. Se realizó el tratamiento y se logró que el sistema inmunológico de los bebés se desarrollara de forma normal, lo cual reafirmaba la consideración de estar trabajando con incógnitas conocidas donde lo único que se tenía que mejorar era la técnica.

La investigación continuó y poco tiempo después se planteó una intervención que buscaba obtener información sobre un tratamiento para curar una variante de deficiencia parcial de ornitina transcarbamilasa en bebés. Se propuso administrar el tratamiento en adultos que presentaran la enfermedad con la finalidad de recabar datos sobre su aplicación, antes de hacerlo en bebés. Uno de los participantes fue Jesse Gelsinger, a quien se le dio el tratamiento y cuatro días después murió.

Los médicos encargados de llevar a cabo el protocolo no pudieron explicar qué había pasado, lo que por primera vez sustentó con evidencia el hecho de no estar tratando con incógnitas conocidas, como hasta ese momento se había supuesto, sino con incógnitas desconocidas, donde las probabilidades de resultados no se encuentran dentro del imaginario.

Los médicos tuvieron que reconocer lo que ya se había señalado desde el artículo de Terheggen y Rogers, y en la cumbre de Asilomar, que hay cosas que no se sabe que no saben sobre la edición del genoma humano e intervenirlo en esa condición puede tener resultados fatales.

Poco después de la muerte de Gelsinger se propuso otro tratamiento para tratar SCID y en el ensayo clínico participaron niños. Si bien el resultado no fue tan trágico como el anterior —no hubo muertes—, se encontraron casos en los que los niños presentaron una enfermedad similar a la leucemia, la cual fue curada con quimioterapia. Sin embargo, ese resultado se salía de los posibles resultados previstos por los investigadores y no fueron capaces de explicar la razón.

Cuando los expertos opinaron que no se podían calcular los riesgos y un posible error en el enfoque de los parámetros relevantes, se confirmó la posición en relación con la terapia génica, todavía se encontraba lidiando con incógnitas desconocidas, lo cual señaló Joseph Glorioso cuando afirmó que las nuevas probabilidades 'levantan una verdadera bandera roja' (Marshall, 2003).

A pesar de lo anterior, se continuó investigando y en 2015 se intervino por primera vez el genoma humano heredable de embriones no viables para eliminar el gen respon-

sable de la beta-talasemia, los embriones fueron destruidos antes de los 14 días señalados como límite.¹¹ Como respuesta a ello se convocó a un retiro en Napa, California, dado que no se trataba solo de curar una enfermedad, sino de eliminar el gen responsable de ella del genoma humano heredable, un límite que hasta ese momento no se había cruzado.

Como resultado del retiro, los expertos señalaron la falta de entendimiento en torno a este tipo de edición genética y la necesidad de continuar investigando y dialogando, antes de buscar la edición del genoma humano heredable, lo cual reafirmó la presencia de incógnitas desconocidas.

Aún más, la *Cumbre Internacional sobre la Edición del Genoma Humano* y el reporte presentado por la Academia Nacional de Ciencias, *Heritable Human Genome Editing* también señalan la falta de conocimiento teórico y técnico en torno a la edición del genoma humano heredable.

Lo anterior deja en evidencia que la muerte de Gelsinger fue un parteaguas, donde la práctica médica reconoció su posición frente a las incógnitas desconocidas, situación que había sido señalada en diversas situaciones, pero que no había recibido el reconocimiento que ameritaba, ya que no se contaba con la evidencia necesaria para hacerlo, sino que se debía a la preocupación de múltiples científicos y la falta de información disponible.

¹¹ Al experimentar con embriones, hasta el 26 de mayo de 2021, no se permitía que estos se desarrollaran después de 14 días de fertilización. Esta regla la propuso Mary Warnock como respuesta a la pregunta sobre dónde poner un límite al experimentar con embriones, cuánto tiempo se debe permitir que se desarrollen una vez intervenidos. Los 14 días como límite se plantearon porque a partir de ese momento el embrión ya no se puede dividir en dos gemelos idénticos, por lo que se puede decir que la individualidad del embrión está asegurada. La regla de los 14 días se recomendó en el Reporte Warnock en 1984 y se confirmó en la Ley de Embriología y Fertilización Humana de 1990 del Reino Unido (Harris (2016)). Recientemente, la Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madre (ISSCR por sus siglas en inglés) sugirió que los estudios que proponen el crecimiento de embriones humanos más allá de la marca de dos semanas, se consideren caso por caso y se sometan a varias fases de revisión para determinar en qué punto deben detenerse los experimentos, esto como respuesta a los avances en el campo de la biomedicina (Lovell-Badge (2021); Subbaraman (2021); The International Society for Stem Cell Research (2021)).

En el presente trabajo no se abordarán las problemáticas en torno a la experimentación con embriones, ni los obstáculos que se han señalado derivados del límite temporal que se permite al desarrollo del embrión después de haber experimentado con él, sin embargo, se reconoce que es un tema en el cual se debe ahondar para evitar malas prácticas y continuar con la investigación científica.

Terheggen y Roger. 1970	Incógnitas conocidas
<i>Gene therapy for human genetics.</i> 1972	Incógnitas desconocidas
Cumbre en Asilomar. 1975	Incógnitas desconocidas
Ashanti DeSilva. 1990	Incógnitas conocidas
Tratar SCID con terapia génica. 1993	Incógnitas conocidas
Jesse Gelsinger. 1999	Incógnitas desconocidas
Ensayo clínico para SCID. 2002	Incógnitas desconocidas
Retino en Napa, California. 2015	Incógnitas desconocidas
Primer cumbre internacional sobre la edición del genoma humano. 2015	Incógnitas desconocidas
<i>Heritable Human Genome Editing.</i> 2020	Incógnitas desconocidas

Tabla 2. Incógnitas conocidas y desconocidas en los casos expuestos

En la tabla 2 se resumen los casos expuestos en los que se puede ver cómo es que la práctica médica consideró encontrarse entre las incógnitas conocidas hasta la muerte de Jesse Gelsinger, a diferencia de los médicos y científicos que cuestionaban su seguridad desde el primer intento que se hizo por influir en una enfermedad metabólica en 1970.

Pruebas en animales

Ahora bien, la falta de información necesaria para que la edición del genoma humano heredable pase del área de incógnitas desconocidas a conocidas, depende en gran me-

dida de los datos que se puedan obtener de ensayos preclínicos¹². Sin embargo, el problema es que, hasta ahora, no se han llevado a cabo suficientes como para tener información que permita conocer y reducir o anticipar los posibles riesgos para quienes nazcan con un genoma heredable intervenido y sus descendientes.

Es necesario que se realicen pruebas, primero en animales y posteriormente permitir que cigotos de animales con su genoma heredable intervenido continúen su desarrollo de forma natural hasta el nacimiento del animal genéticamente modificado, analizar sus características, y continuar el monitoreo de los posibles efectos en las siguientes generaciones de los animales modificados.

Es importante señalar que un equipo interdisciplinario donde participen genetistas, entre otros especialistas, debe ser el que determine el índice de éxito que se debe perseguir como mínimo durante las diferentes etapas de los ensayos preclínicos, así como el porcentaje que es aceptable en cuanto al riesgo. De igual manera, debe ser el mismo equipo quien determine cuántas generaciones se necesitan estudiar y analizar en animales no primates, para permitir el trabajo con primates, y posteriormente con seres humanos, esto en función de las características y efectos adversos que se encuentren durante las diversas etapas de la investigación preclínica.

Hacer esto permitiría obtener información sobre la intervención, pero es importante recordar que uno de los problemas que presenta la edición del genoma humano heredable radica en heredar dicho genoma sin conocimiento de las consecuencias. Es por esto que resulta sumamente importante que los ensayos preclínicos incluyan que los animales resultados de la intervención genética tengan descendencia con animales no intervenidos genéticamente y con animales que también tengan intervenciones en su genoma heredable. El motivo de hacerlo es conocer las consecuencias de heredar un genoma intervenido con la mayor cantidad de variables posibles.

De igual manera, es importante estudiar varias generaciones, ya que no se sabe si las consecuencias se pueden presentar de forma inmediata o varias generaciones

¹² Los ensayos preclínicos son los estudios de eficacia y seguridad del medicamento y/o terapia que se debe realizar en sistemas biológicos diferentes al ser humano, en los casos donde es posible, primero debe ser *in vitro*, posteriormente en animales.

después, y también es vital analizar cómo se da el desarrollo de los animales en ambientes no controlados, es decir, conocer, en la medida de lo posible, cómo es que el medio ambiente puede o no afectar.

Uno de los posibles argumentos en contra de realizar un ensayo preclínico de este tipo es el tiempo necesario para llevarlo a cabo con diferentes tipos de animales y sus descendientes. Sin embargo, hacerlo permitiría contar con información que hasta el momento no se tiene, y buscar solucionar problemas que actualmente no se pueden vislumbrar, para posteriormente intervenir el genoma humano heredable con la mayor cantidad de información posible, con la finalidad de minimizar las consecuencias negativas.

Recordemos que como respuesta al trabajo de Terheggen y Stanfield se convocó a una cumbre en Asilomar que conllevó una moratoria en torno a la intervención genética de las personas. Después de la muerte de Gelsinger se frenó en gran medida la investigación en este campo. Cuando algunos pacientes de Fischer y Cavazzana-Calvo desarrollaron una enfermedad similar a la leucemia, el mismo ensayo clínico que se estaba realizando en otros países se suspendió o frenó y, por último, cuando Huang intentó modificar el genoma heredable de embriones que no llegaron a término, un grupo de investigadores y científicos propusieron desalentar cualquier intento por modificar la línea germinal humana.

En todos los casos de intervención genética, la respuesta de la comunidad científica ha sido reaccionar a los sucesos y no prevenir o adelantarse a las consecuencias. Después de que se presentó un efecto adverso se buscó evitar que volviera a suceder algo similar y la forma que se ha encontrado es con moratorias o desalentando la intervención. Sin embargo, en caso de que se aprobaran estos procedimientos, deberán pasar por ensayos preclínicos, como se ha señalado previamente, y esto basado en resultados exitosos en varias generaciones de animales, tantas como sean necesarias para confirmar la estabilidad genética sin consecuencias.

Si bien es cierto que el modelo en el que se realizan ensayos preclínicos intergeneracionales con animales puede tomar más tiempo del deseado, continuar reaccionando con moratorias después de que se presentan efectos adversos también frena la

investigación, la diferencia radica en que con ensayos preclínicos, se pueden evitar algunos efectos adversos y la discusión en torno a la tecnología genética puede darse en un ambiente de posibilidades, y no de temor, como hasta ahora se ha presentado.

Ahora bien, uno de los problemas que presenta la investigación médica —y cualquier tipo de investigación que busca ser eventualmente redituable o reconocida— es que los resultados que se obtienen conforme avanza la investigación, se mantienen dentro del grupo de investigación que la realiza, lo cual quiere decir que puede haber cinco investigadores utilizando la misma técnica y encontrando los mismos resultados negativos simultáneamente, pero sin compartir la información. En cambio, proponer un sistema en el que se publiquen todos los acercamientos, técnicas realizadas y resultados puede contribuir a que la investigación avance más rápidamente.

Para efectos similares, la OMS ha creado una base de datos central, el registro de edición del genoma humano – Human Genome Editing (HGE) Registry— que recopila información de ensayos clínicos que utilizan tecnología de edición genética en terapias somáticas y germinal, las terapias somáticas “se han utilizado con éxito para tratar la infección por el VIH, la anemia de células falciformes y la amiloidosis de transtiretina” (Organización Mundial de la Salud, 2021) y se espera que puedan mejorar el tratamiento de diversos tipos de cáncer, en el caso de terapias germinales se señalan los riesgos que puede implicar por el impacto que puede llegar a tener en los embriones humanos con un genoma intervenido y en las generaciones futuras que los puedan heredar.

Ahora bien, el registro de edición del genoma humano se rige con los principios de transparencia e inclusividad e incluye información de ensayos clínicos que utilizan tecnologías de edición del genoma humano para línea somática y germinal. El objetivo es facilitar el acceso a la información sobre este tipo de intervención para las partes interesadas, y la falta de inscripción de cualquier trabajo que se encuentre dentro del marco del Registro HGE, debe considerarse como una violación fundamental del principio de administración responsable de la ciencia (World Health Organization; World Health Organization, 2019).

Ampliar esta plataforma, o crear una similar en donde se puedan publicar los resultados obtenidos, independientemente de que sean los deseados o no, puede ayudar a que la edición del genoma humano heredable avance más rápido, y sea más cercano

el futuro en el que se puedan eliminar enfermedades monogénicas del genoma humano heredable.

En julio del 2021, la OMS propuso como pasos los siguientes:

- Convocará a un pequeño comité de expertos para que estudie los pasos a seguir en relación con el Registro, y en particular la forma de supervisar mejor los ensayos clínicos que utilicen tecnologías de edición del genoma humano que susciten preocupación.
- Convocará a partes interesadas de múltiples sectores para desarrollar un mecanismo accesible que permita la notificación confidencial de preocupaciones relativas a la investigación en la esfera de la edición del genoma humano y otras actividades que pudieran ser ilegales, no registradas, poco éticas o inseguras.
- Como parte del compromiso de aumentar la «educación, la participación y el empoderamiento», organizará seminarios web regionales centrados en las necesidades regionales/locales. Trabjará en el marco de la División Científica para buscar formas de entablar un diálogo mundial inclusivo sobre las tecnologías de vanguardia, que incluya la colaboración transversal dentro del Sistema de las Naciones Unidas y la creación de recursos en la web para obtener información fiable sobre las tecnologías de vanguardia, y en particular sobre la edición del genoma humano (Organización Mundial de la Salud, 2021).

Análisis riesgo-beneficio

Todo lo anterior puede tener grandes resultados, sin embargo, otro de los aspectos que deben ser considerados, si nos planteamos desarrollar y aplicar técnicas para la edición del genoma humano heredable, es llevar a cabo un análisis de riesgo y beneficio, con miras a salvaguardar el bienestar y el derecho de los sujetos de investigación (Comisión Nacional de Bioética, 2018, p.14), en este caso, el de aquellos que nazcan con un genoma heredable modificado.

De acuerdo con la Comisión Nacional de Bioética de México (CONBIOÉTICA), en la investigación con seres humanos los riesgos potenciales se deben minimizar y los beneficios –ya sean para el individuo o para la sociedad— se deben maximizar y estos mismos deben ser proporcionales a los riesgos anticipados (Comisión Nacional de Bioética, 2018, pp.27–28).

Por otro lado, específicamente para intervenciones en personas, la regulación corresponde al *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*, en donde se señala que la investigación que se lleve a cabo en seres humanos deberá desarrollarse conforme a determinadas bases, dentro de las cuales se establece que “Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles” (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, 2014, p.4). En el artículo 17 del mismo documento se explica el riesgo de la investigación como la probabilidad de que el sujeto sufra algún daño resultado de esta, ya sea que se presente de manera inmediata o posteriormente. Se clasifican las investigaciones en categorías de acuerdo con los riesgos: sin riesgo, con riesgo mínimo y con riesgo mayores que el mínimo (2014, p.5).

Las investigaciones con riesgo mayor que el mínimo son aquellas que conllevan una afectación significativa del sujeto, por ejemplo, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, estudios radiológicos y con microondas, o ensayos con nuevos dispositivos.

De manera similar, en la *Guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación* del Consejo de Europa, se hace la distinción entre riesgo mínimo y carga mínima. El riesgo mínimo se refiere a un impacto en la salud perjudicial leve y transitorio que el sujeto puede esperar en una investigación, mientras que la carga mínima nos habla de la molestia previsible asociada transitoria, como, por ejemplo, la obtención de fluidos corporales de manera no invasiva o de sangre de vena periférica o capilar (Consejo de Europa, 2012, pp.58–59).

Ahora bien, en esta guía se explica que solamente se puede llevar a cabo una investigación con algún riesgo de daño para el participante si no existe algún método alternativo con resultados comparables. Asimismo, se explica que los riesgos y las cargas de participar en una investigación no deben ser desproporcionadas en relación con los posibles beneficios –sin que ello exima de reducir los riesgos y cargas al mínimo—, por lo que cuando existe la posibilidad de un beneficio directo para el participante –sujeto de investigación—se puede aceptar un mayor nivel de riesgo y carga (Consejo de Europa, 2012, p.35).

Pensemos ahora en analizar con estos elementos la edición del genoma humano heredable para eliminar enfermedades monogénicas. Los beneficios que han sido expuestos para la justificación de su aplicación son: mejorar la calidad de vida al evitar una enfermedad. Sin embargo, los riesgos no se conocen. Como se ha visto, el uso de CRISPR-Cas9 –técnica que se ha presentado hasta ahora como la más adecuada para esta intervención— puede provocar eliminación y reordenamiento en el genoma, ya sea cerca o lejos del área de edición, así como la posibilidad de silenciar genes. No obstante, no se sabe cuáles son las consecuencias derivadas de este reordenamiento y silenciamiento.

Sin embargo, si se presenta la posibilidad de eliminar una enfermedad monogénica del genoma heredable de un individuo, de acuerdo con lo señalado por la CONBIOÉTICA y la Ley General de Salud, en principio se pueden aceptar mayores riesgos, ya que los beneficios que se obtendrían suponemos que serían proporcionales a los riesgos: una mejor calidad de vida, tanto para la persona que nazca como resultado de la intervención, para sus descendientes y para su entorno familiar y social.

Ahora bien, el Consejo de Europa permite una investigación solo si no existe un método alternativo con resultados comparables. Este sería el caso de las enfermedades monogénicas, ya que hasta ahora estos padecimientos se tratan de manera paliativa, de manera que, dada la posibilidad de eliminarlas, parece posible realizar este procedimiento.

Sin embargo, ¿qué pasa cuando nos enfocamos en los riesgos? Recordemos que riesgo se trata de un modo de representación basado en probabilidades (Kermisch, 2012, p.94) y hasta ahora no se sabe cuáles pueden ser los resultados derivados de editar el genoma humano heredable y, por ende, las probabilidades de que ocurran dichos resultados. Es por esto por lo que al referirnos a los efectos adversos que se pueden presentar como consecuencias de la intervención al genoma humano heredable con miras a eliminar una enfermedad monogénica, podemos hablar de incógnitas desconocidas: sabemos que puede haber efectos no deseados gracias a la limitada evidencia que se ha obtenido de animales y de los procedimientos hasta ahora realizados en personas, pero no sabemos cuáles pueden ser, ni su prevalencia. Se tiene la técnica para realizar ediciones genéticas –tan es así que podemos encontrar plantas y animales transgénicos—

, pero no se sabe cuáles son las consecuencias de intervenir el genoma humano heredable y, por lo tanto, hace falta continuar investigando para eventualmente poder hacerlo en personas.

Esto no quiere decir que no sea importante tratar los riesgos, pero ya que no contamos con toda la información para señalarlos como tal, pues no existen antecedentes ni experiencia previa suficiente, y la incertidumbre no puede ser cuantificada (Sarewitz et al., 2003, p.806), resulta pertinente retomar un concepto que se acople mejor a las condiciones actuales de la edición del genoma humano heredable: vulnerabilidad.

Vulnerabilidad

Cuando se habla de vulnerabilidad, se puede definir desde dos perspectivas distintas. La primera se deriva del latín *vulnus* (herida) y la capacidad de sufrir que es inherente a la condición. En este sentido, ser vulnerable es ser frágil, susceptible a ser herido y al sufrimiento, y esta susceptibilidad es una condición ontológica de nuestra humanidad (Mackenzie et al., 2014, p.4).

El segundo acercamiento a la vulnerabilidad enfatiza su carácter fundamental social o relacional, se enfoca en la susceptibilidad contingente de personas o grupos a tipos específicos de daños o amenazas por parte de otros. Desde este punto de vista, las personas vulnerables son aquellas con capacidad, poder o control reducido para proteger sus intereses en relación con otros agentes (Mackenzie et al., 2014, p.6).

En el caso que nos ocupa podemos señalar los dos acercamientos a la vulnerabilidad. En primer lugar, la vulnerabilidad en la condición ontológica, ya que tienen la capacidad de sufrir como resultado de las enfermedades monogénicas que comprometerían en gran medida su calidad de vida. En segundo lugar, por su carácter social o relacional, dado que no pueden proteger sus intereses en relación con otros agentes, los cuales son los padres y el interés, deseo o necesidad que tienen de tener un hijo genéticamente relacionado a ellos. En otras palabras, no pueden optar por no tener un genoma heredable intervenido, lo cual es el interés de los padres portadores de las enfermedades monogénicas.

Ahora bien, cuando se busca eliminar dichas enfermedades del genoma heredable podría parecer que las personas dejan de ser vulnerables frente a estas enfermedades, sin embargo, la vulnerabilidad es parte de la condición humana, por lo que no se elimina, sino que se sustituye por una nueva, en este caso, por la intervención al genoma heredable y sus incógnitas desconocidas (Coeckelbergh, 2013, pp.42–43; Mackenzie et al., 2014, p.4).

Es importante mencionar que el hecho de introducir el concepto de vulnerabilidad no elimina el de riesgo. La capacidad de ser heridos o dañados es lo que determina al ser humano como vulnerable, la posibilidad de dicho daño es lo que Coeckelbergh llama riesgo, la posibilidad de ser violado (Coeckelbergh, 2013, pp.42–43).

Ambas características se encuentran en el ser humano, que es un ser vulnerable que se encuentra en riesgo en su relación con el mundo, quien no puede huir de la vulnerabilidad, en tanto es una característica inherente.

Retomemos ahora el análisis riesgo-beneficio que normalmente se plantea: usualmente se propone maximizar los beneficios para el individuo y minimizar los riesgos, es decir, reducir lo más posible la posibilidad de daño. Sin embargo, no se habla de vulnerabilidad. Por ejemplo, Beauchamp y Childress en su libro *Principles of Biomedical Ethics* no la retoman, hablan de incertidumbre cuando no hay suficiente predictibilidad o conocimiento por la falta de evidencia, pero no hablan de la falta de capacidad de responder o recuperarse de un daño sin predictibilidad o conocimiento (Beauchamp & Childress, James, F., 1994, p.298).

Esto no quiere decir que el concepto de riesgo y el análisis riesgo-beneficio no presente ventajas, sino que muestra la posibilidad de introducir el concepto de vulnerabilidad cuando no se cuenta con los elementos cuantitativos para hablar de riesgo en sentido estricto.

Ahora bien, ya que sabemos que la vulnerabilidad es la capacidad de sufrir y es propia de nuestra condición humana, retomemos la explicación que Neil Adger presenta. Este autor explica que usualmente se plantea como el grado en el que un sistema es susceptible a efectos adversos y no puede hacer frente a ellos. Se conceptualiza con

mayor frecuencia como constituido por componentes que incluyen exposición, sensibilidad y capacidad de adaptación. En todas las formulaciones, los parámetros clave de vulnerabilidad son el estrés al que está expuesto un sistema, su sensibilidad y su capacidad de adaptación (Adger, 2006, p.269; Turner II et al., 2003).

En el caso de la edición del genoma humano heredable, este se sometería al estrés que supone la intervención con técnicas como CRISPR-Cas9 o CRISPR *prime editing* para editarlo. Cuando nos referimos a su sensibilidad estaríamos tratando con la reacción frente a las modificaciones genéticas, el reordenamiento o eliminación de genes. Y, por último, su capacidad de adaptación sería qué tanto puede o no integrar la modificación y no alterar el genoma en otro punto, evitando así dar lugar a efectos adversos.

Una vez señalados los elementos que constituyen la vulnerabilidad, es importante exponer los tipos de vulnerabilidad a los que se puede exponer a las personas que nazcan con su genoma heredable modificado. Para ello vamos a retomar el trabajo de Rogers *et al.* (2012, p.24), donde presentan una taxonomía de tres tipos y fuentes distintos, pero superpuestos de vulnerabilidad: (i) inherente, (ii) situacional y, (iii) patogénica.

- (i) La vulnerabilidad inherente es aquella constitutiva de la condición humana y que surge de nuestra corporeidad, nuestra condición de necesidad, nuestra dependencia a otros y, nuestra naturaleza social y afectiva. Por ejemplo, las mujeres fértiles en edad reproductiva son potencialmente vulnerables a las complicaciones relacionadas con el parto, dado que la capacidad reproductiva es propia de las mujeres. De manera que todas las mujeres que puedan engendrar un hijo y dar a luz, también son vulnerables a las complicaciones relacionadas con el proceso, como puede ser la diabetes gestacional o la preeclampsia, por ejemplo.
- (ii) La vulnerabilidad situacional es específica al contexto y es causada o exacerbada por situaciones personales, sociales, políticas, económicas o ambientales de la persona o grupo social. Esta puede ser de corto plazo, intermitente o duradera. Por ejemplo, si un temblor afecta la estructura de una casa y la familia que la habitaba tiene que vivir en un alojamiento de emergencia, dicha familia es vulnerable en virtud de su situación, en virtud del daño que sufrió su casa y, en la medida en que se pueda arreglar se elimina la vulnerabilidad.

(iii) La vulnerabilidad patogénica se presenta cuando se busca resolver la vulnerabilidad, pero al hacerlo se exagera la vulnerabilidad existente o se genera una nueva. Puede tener su origen en distintas fuentes como relaciones interpersonales y sociales moralmente disfuncionales, caracterizadas por falta de respeto, prejuicio, abuso, o por situaciones sociopolíticas caracterizadas por opresión, dominación, represión, injusticia, persecución o violencia política. Por ejemplo, las personas con demencia senil se pueden beneficiar de tener un cuidador que atienda sus necesidades conforme van perdiendo capacidades físicas e intelectuales, sin embargo, esa misma alternativa puede poner a la persona en una situación de vulnerabilidad si es que el cuidador abusa o maltrata a la persona que debía cuidar. Pensemos en una anciana que ha perdido la capacidad de comunicación y físicamente necesita una silla de ruedas para desplazarse: asignarle un cuidador buscaría resolver sus necesidades físicas, como levantarse de la cama al despertar, darle medicamentos si es que los requiere, ver que esté cómoda a pesar de la falta de comunicación verbal y ayudarle a mantener su higiene personal, por mencionar algunos ejemplos; sin embargo, si el cuidador abusa física y/o verbalmente de la anciana, la alternativa que buscaba resolver un problema de vulnerabilidad, lo aumenta.

Ahora bien, tanto la vulnerabilidad inherente como la situacional pueden ser disposicional u ocurrente, es decir, las personas pueden tener las condiciones o características para sufrir determinada situación –disposicional–, pero depende de diferentes factores que se manifieste –ocurrente–. Por ejemplo, pensemos nuevamente en las mujeres fértiles en edad reproductiva que son potencialmente vulnerables a complicaciones potencialmente mortales durante el parto; los índices de mortalidad varían de acuerdo con factores individuales, sociales y culturales, como su estado civil, historial médico, nivel socioeconómico, ubicación geográfica y normas culturales relacionadas con el embarazo y el parto (Rogers et al., 2012, p.24), es decir, no es lo mismo dar a luz en Suecia, donde la atención sanitaria está financiada con fondos públicos, en comparación con Yemen, donde han habido múltiples conflictos armados y la atención médica es precaria.

Vulnerabilidad	
Inherente	Disposicional
	Ocurrente
Situacional	Disposicional
	Ocurrente
Patogénica	

Tabla 3. Tipos de vulnerabilidad

Ahora bien, en el caso de la edición del genoma humano heredable se estaría hablando de una vulnerabilidad inherente y, en principio, disposicional, la cual puede pasar a ser ocurrente dependiendo de las características del contexto donde se encuentre.

Hablamos de vulnerabilidad inherente disposicional porque estaría en relación con su capacidad de ser dañado –como todo ser humano— y porque se encontraría en la edición realizada a su genoma, aquello que determina sus características y que no podría ser corregido o eliminado en caso de querer hacerlo. Posteriormente podría considerarse vulnerabilidad inherente ocurrente dependiendo del contexto en el que el individuo genéticamente modificado se encuentre, por ejemplo, pensemos en la activación de genes que causan cáncer y que dicho individuo lo presente, no es lo mismo buscar atención médica en Finlandia que en la República del Congo, el entorno implica un cambio en el tipo de vulnerabilidad.

Retomando ahora el análisis riesgo-beneficio, se puede aportar mayor claridad si lo presentamos como un análisis vulnerabilidad-beneficio en el caso de personas con su genoma heredable modificado. Esto permitiría enfocarnos en el tipo de vulnerabilidad en el que se encuentran, los cambios que dicha vulnerabilidad pueden tener dependiendo de los distintos contextos en los que se ubiquen y se dejaría momentáneamente de lado la necesidad de tener información estadística, con la cual hasta el momento no se cuenta.

En primer lugar, podemos hablar de vulnerabilidad en el ámbito económico. Tomemos por ejemplo el costo de criar un hijo en Estados Unidos: en el 2015 se proyectó

que una familia de ingresos medios (\$59.200 - \$107.400 anuales) integrada por dos hijos y una pareja, gastaría aproximadamente \$12.980 al año por hijo en alimentos, vivienda y otras necesidades, sin incluir educación universitaria (Lino, 2020), esto es considerando que se tiene un hijo sin padecimientos discapacitantes. Ahora bien, si tomamos como ejemplo niños con Síndrome de Down, los costos aumentan en función de sus necesidades específicas; de acuerdo con el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en Estados Unidos estos se encuentran entre \$2.000 y \$58.000 anuales, dependiendo de las características del niño y las veces que requiera ser internado para recibir atención hospitalaria (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). Esto quiere decir que el costo de criar un hijo aumenta si presenta Síndrome de Down, y lo mismo ocurre con fibrosis quística –por mencionar un segundo ejemplo—. En Australia el costo promedio anual de atención médica para el tratamiento de esta enfermedad es de \$15.571 dólares, los costos para pacientes con enfermedades leves, moderadas y graves son de \$10.151, \$25.647 y \$33.691 respectivamente, los costos de atención médica de por vida son aproximadamente \$30.332, los cuales son cubiertos en su mayoría por los pacientes (van Gool et al., 2013).¹³

Esto quiere decir que los padres de un niño con su genoma heredable intervenido pueden encontrarse frente a una situación con una vulnerabilidad distinta, en comparación con padres con hijos sin enfermedades discapacitantes.

En segundo lugar, es preciso analizar la vulnerabilidad social, que puede presentarse como discriminación. En el caso de discriminación se puede dar tanto por tener un genoma intervenido, como por no tenerlo. Si se cree o demuestra que la intervención al genoma humano heredable conlleva beneficios para la persona que lo porta, entonces encontraríamos una discriminación hacia las personas sin intervención genética, ya que tendrían sus características sin algún tipo de mejoramiento, lo cual pondría en situación

¹³ Es importante mencionar la duda en torno al papel que los seguros médicos podrían tener. Si bien es cierto que cubren distintas enfermedades y padecimientos dependiendo de las características del paciente, la enfermedad y el seguro contratado, también es cierto que las aseguradoras no han tenido que considerar dar o no servicio a personas con su genoma heredable intervenido, ni los parámetros dentro de los cuales lo harían, es por ello que se puede considerar como una buena medida precautoria, suponer que personas con modificaciones genéticas heredables no serán necesariamente tratadas como sería necesario que se hiciera, dado que se trata de incógnitas desconocidas.

de ventaja a quienes estén genéticamente modificados¹⁴ en comparación a quienes no lo estén. Sería más o menos el equivalente a una persona sin discapacidades corriendo descalza junto a otra con tenis: el corredor descalzo sería una persona sin modificaciones genéticas, mientras que el de zapatos diseñados para dicha actividad sería la persona con la intervención genética.

Por otro lado, dado que al tratar con modificaciones genéticas estamos hablando de incógnitas desconocidas, se puede dar una discriminación en sentido negativo, ya que, si se desconocen las consecuencias de la intervención al individuo, no se puede asegurar que no conlleven afectaciones para el individuo y su entorno.

Por último, hablaremos de vulnerabilidad emocional, tanto para el individuo genéticamente modificado, como para su entorno social y familiar. La falta de información en torno a las consecuencias de la modificación genética, pueden conllevar un gran desgaste emocional para el individuo modificado, ya que no sabría si hay consecuencias negativas, cuándo se podrían presentar, su magnitud, ni las probabilidades de que se presenten, lo cual se podría manifestar como depresión y/o ansiedad, dejando al individuo en un estado de vulnerabilidad.

La misma vulnerabilidad se puede presentar en el entorno familiar y social, la misma incertidumbre dado que, dependiendo de la magnitud de las consecuencias, serían ellos quienes buscarían aliviar, en la medida de lo posible, las consecuencias negativas, lo cual también se puede presentar como depresión y/o ansiedad.

¹⁴ Esta es la premisa de películas como *Gattaca* de 1997.

Vulnerabilidad	
Económica	
Social	
Emocional	Individuo con genoma intervenido
	Familiar
	Social

Tabla 4. Ámbitos de la vulnerabilidad

Pensemos por ejemplo en una pareja en la que uno de los dos futuros padres padece la enfermedad de Huntington, una enfermedad autosómica neurodegenerativa y que es heredada por los descendientes, y para evitarlo deciden buscar atención médica para eliminar la enfermedad del genoma de su futuro hijo. Después de su nacimiento, la primera revisión médica indica que su estado de salud es bueno, pero la limitada evidencia disponible también señala la posibilidad del reordenamiento de su genoma en lugares alejados a donde se eliminó el gen responsable de la corea de Huntington, por lo que saben que puede que el procedimiento fuera un éxito y se lograra eliminar la enfermedad sin consecuencias negativas, como también saben que a pesar de que su hijo no tendrá la enfermedad que se eliminó, puede tener otras consecuencias negativas. Este estado de incertidumbre pone a los padres en una situación de vulnerabilidad, al hijo conforme va siendo responsable de sí mismo, y a las personas en su entorno social y familiar extendido, ya que en principio serán la red de apoyo a la que se recurrirá en caso de haber consecuencias negativas.

Retomando el trabajo de Turner II et al. (Turner II et al., 2003) en donde plantea que la vulnerabilidad se registra por la exposición a los peligros, sensibilidad y resiliencia del sistema que experimenta tales peligros (Turner II et al., 2003, p.8074), se puede plantear un análisis de vulnerabilidad:

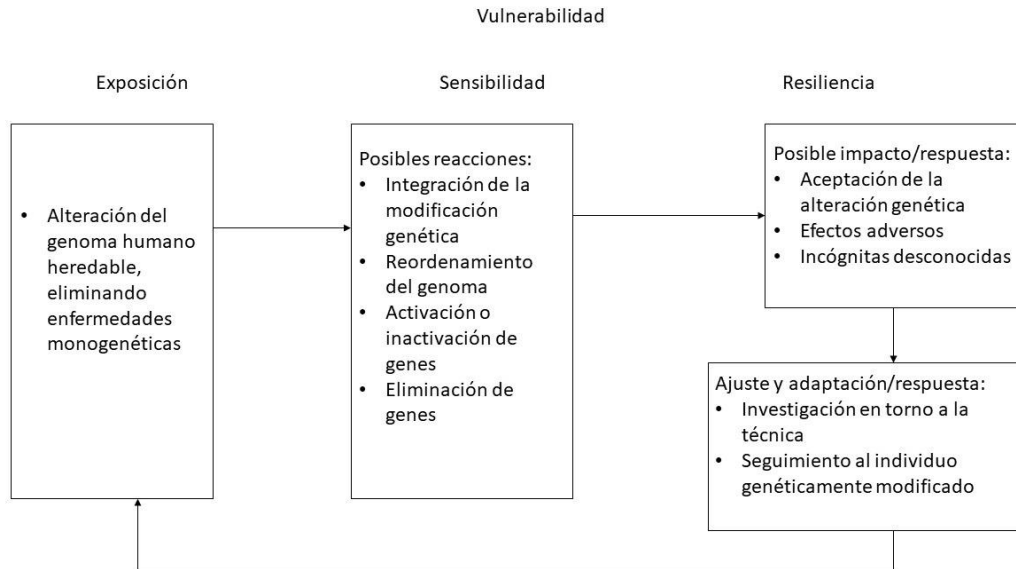


Tabla 5. Basado en *Turner II et al, 2003, pág. 8077*

De acuerdo con este análisis –tabla 5— la exposición se refiere a la intervención que se realice en el genoma humano heredable, específicamente a la eliminación de enfermedades monogénicas. A partir de esta exposición se da una reacción, la cual hasta ahora se sabe que puede ser activación o inactivación de genes, o reordenamiento del genoma en un lugar alejado a donde se realizó la modificación genética. Esta reacción da lugar a una respuesta, es decir, la capacidad que tiene el genoma modificado de integrar las alteraciones genéticas, lo cual da como resultado una respuesta que hasta ahora señalamos como incógnitas desconocidas. Por último, la incógnita desconocida que se presente permitirá que se produzca una respuesta, es decir, que se continúe investigando para mejorar las técnicas empleadas y, dependiendo del resultado, brindar apoyo al individuo y su núcleo familiar.

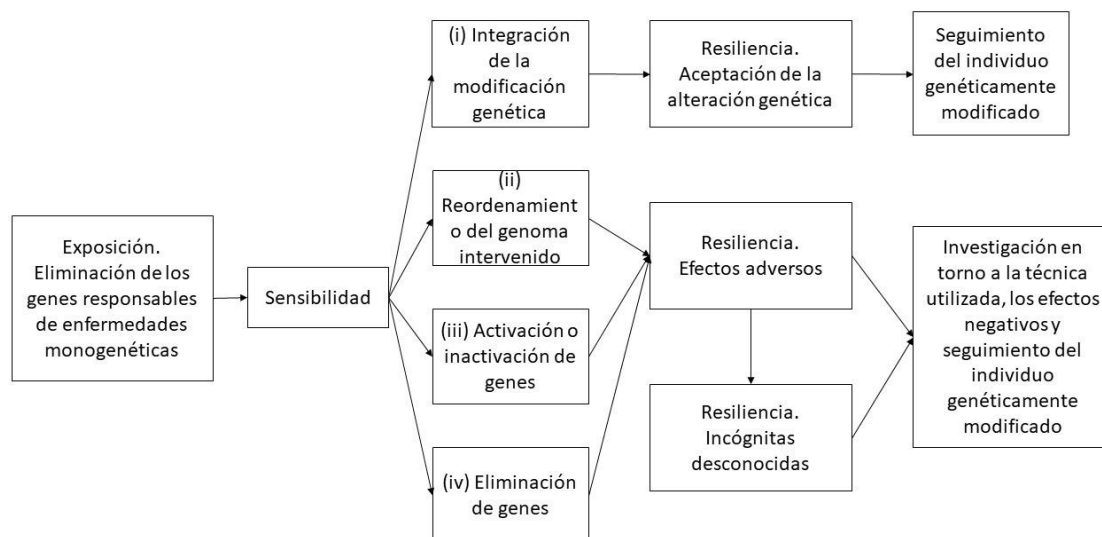


Tabla 6. Basado en *Turner II et al, 2003, pág. 8077*.

Para aclarar la secuencia presentada en la tabla 6, recordemos el caso de la pareja que tendría un hijo con enfermedad de Huntington descrito en párrafos anteriores. Dadas las características de la enfermedad, los posibles futuros padres saben que su posible futuro hijo se enfrentaría a una enfermedad dolorosa y discapacitante, por lo que deciden optar por la intervención al genoma heredable de un cigoto o células germinales, ya que su intención es tener un hijo genéticamente relacionado con ambos.

En primer lugar, el cigoto o células germinales deberá ser editado genéticamente para eliminar el gen responsable de la enfermedad. Este primer paso sería la exposición a la que estaría sujeto el cigoto o células germinales.

Posteriormente se presenta la sensibilidad, la cual puede tener cuatro resultados distintos: (i) integración de la modificación genética, (ii) reordenamiento del genoma intervenido, (iii) activación o inactivación de genes, y (iv) eliminación de genes.

(i) Hablar de la integración de la modificación genética, se refiere a que se logra eliminar el gen responsable de la Corea de Huntington de forma exitosa y la intervención no genera efectos adversos, sino que el genoma se mantiene con una única alteración, a saber, aquella que permite que el individuo nazca sin la enfermedad.

(ii) El reordenamiento del genoma, como su nombre lo indica, señala que después de eliminar el gen objetivo, se producen reacomodos en lugares distintos al punto donde se realizó la intervención, pero sin que se eliminen genes.

(iii) La activación o inactivación de genes implica que no se producen cambios estructurales en el genoma más allá del objetivo –eliminar el gen responsable de la enfermedad de Huntington—, pero sí se pueden expresar genes que, de no haber sido por la intervención, no lo habrían hecho, o genes que no deberían expresarse, lo hagan.

(iv) La eliminación de genes señala que, además de eliminar el gen objetivo, otros también son suprimidos, no como parte de la intervención, sino como consecuencia no deseada.

Ahora bien, de acuerdo con las respuestas que se tienen en la fase de sensibilidad, es que se da otra respuesta: resiliencia, es decir, la capacidad de adaptación frente a la intervención genética.

En el primer caso, si es que se integra la modificación genética, la resiliencia es la aceptación de la modificación genética, es decir, la eliminación del gen responsable de la enfermedad de Huntington sin reordenamiento del genoma intervenido, eliminación de genes fuera de destino, y sin activación o inactivación de genes. Esto tendría como resultado que el individuo sin Huntington sea candidato para un seguimiento que permita monitorear su estado de salud, pero en principio, se le podría considerar como una persona sana, dentro de los parámetros en los que una persona sin alteraciones a su genoma heredable se considera sana.

En el caso de tener como resultado el reordenamiento del genoma intervenido, la activación o inactivación de genes y/o la eliminación de genes fuera de objetivo, la resiliencia, es decir, el impacto o respuesta que se presente, serían efectos adversos, los cuales pueden encontrarse entre aquellos que se pueden prever –como los que señalaron Michael Kosicki et al. (2018)— y, por otro lado, aquellos que no se sabe qué pueden implicar, es decir, incógnitas desconocidas.

Este tipo de respuestas obligarían a continuar investigando la técnica utilizada y los efectos negativos encontrados. Igualmente se debe dar seguimiento al individuo que nazca con su genoma intervenido, para cuidar su salud en la medida de lo posible –por

ejemplo, cuidados paliativos— y para continuar con la investigación que permita perfeccionar el proceso.

Ahora bien, partiendo de lo que presenta el Consejo de Europa —“(…) la investigación con seres humanos solo puede llevarse a cabo en ausencia de método alternativo alguno que pudiera proporcionar resultados comparables” (Consejo de Europa, 2012, pp.11–12)—, en principio se podría realizar la intervención genética, ya que no existen alternativas de tratamiento para curar enfermedades monogénicas con Corea de Huntington.

Por otro lado, tanto los riesgos, como las cargas a las que se expone a una persona no deben ser desproporcionales frente a los potenciales beneficios, y, en cualquier caso, los riesgos y cargas deberían ser reducidos al mínimo. Es decir, la intervención estaría justificada si el tratamiento permitiese vivir sin una enfermedad que de otra forma no tiene opción para ser curada, y permitiese tener descendencia libre de la misma enfermedad.

Sin embargo, ya que hasta ahora solo se sabe que puede darse un reordenamiento del genoma y/o la activación e inactivación de genes, no podemos saber si ello será proporcional a los beneficios, esto es, si eliminar una enfermedad monogénica justifica las incógnitas desconocidas intergeneracionales, aunque cabe señalar que los resultados que se puedan obtener de ensayos preclínicos, podrán arrojar un poco de luz en torno a la seguridad y efectos negativos de la intervención del genoma heredable.

Por otro lado, dentro de la vulnerabilidad debemos incluir aspectos psicológicos, como el impacto que puede tener en una persona saberse portadora de un genoma heredable intervenido, desconocer si puede haber consecuencias negativas derivadas de la intervención y el momento en que se podrían presentar, si es que llegaran a hacerlo, así como la decisión de transmitir o no un genoma intervenido a sus descendientes, todo esto partiendo del hecho de que dicho individuo decida saber sobre la intervención que se realizó a su genoma heredable previo a su gestación y nacimiento¹⁵.

¹⁵ Cuando se habla de fecundación *in vitro* los padres tienen derecho a no decir a sus hijos que son resultado de un proceso de fertilización artificial, pero en el caso de una intervención al genoma heredable, el derecho de los padres a no compartir su decisión no se debería aplicar de la misma manera que en el caso de fecundación *in vitro*, ya que las consecuencias de la decisión no los afectan solamente a ellos, sino a los hijos directamente, a las personas con quienes decidan reproducirse (quienes deberían poder decidir

Otro aspecto importante que se debe considerar son los riesgos asociados a la reproducción asistida, y los malos diagnósticos genéticos y a los falsos-positivos o falsos-negativos que pueden conllevar, generando en las personas ideas erróneas sobre su condición y cómo tratarlas y prevenirlas en sus descendientes —en este caso hablamos de riesgos porque se sabe cuáles son y las probabilidades de que ocurran—, ya que para poder realizar la edición del genoma humano heredable se debió anteriormente hacer diagnóstico genético, y posteriormente es necesario recurrir a la reproducción asistida para que nazca el individuo genéticamente modificado. Si bien es cierto que estos riesgos no son específicos a la edición genética, deben ser considerados al presentar este procedimiento como alternativa, ya que el diagnóstico genético y la reproducción asistida serán pasos ineludibles del procedimiento.¹⁶

Puede resultar complicado tratar con la falta de información estadística que permita realizar un análisis riesgo-beneficio en el sentido tradicional, y tener que hablar de vulnerabilidad, pero existen otros componentes al momento de realizar un nuevo análisis que deberían ser incluidos para ayudar a tomar decisiones en torno a la edición del genoma humano heredable.

Estas son las personas que viven con las enfermedades que se busca eliminar, las cuales pueden valorar con conocimiento de causa el riesgo en el que se encuentran, el que puede implicar la edición del genoma humano heredable de sus descendientes y los beneficios del procedimiento (Wolf & Borgida, 2020). Incluirlos en los debates en torno a esta intervención puede ayudar a realizar el análisis vulnerabilidad-riesgo-beneficio, no porque sepan en qué medida serán vulneradas las personas que nazcan editadas gené-

si quieren tener hijos con alguien que transmitirá parte del genoma artificialmente alterado) y los descendientes, que tendrán las modificaciones y pueden no saberlo, lo cual implica que no se les permitió conocer una característica propia que afecta su salud y que es importante. Se debería aplicar el mismo principio que se utiliza cuando una persona es portadora de VIH, el cual se preocupa por la salud poblacional, y no mantener la confidencialidad en el sentido en que se aplica en el caso de reproducción asistida.

¹⁶ Es importante mencionar que los posibles futuros padres también se encuentran en situaciones de vulnerabilidad al recurrir a este tipo de intervenciones, ya que, dependiendo de los resultados que se obtengan, se pueden ver afectados, ya sea física, psicológica o económicamente, por mencionar solamente tres instancias. Si bien este trabajo se limita a analizar la vulnerabilidad de las personas que podrían nacer con su genoma heredable modificado, es importante analizar el aumento de la vulnerabilidad en los posibles futuros padres, cómo es que se ha de estudiar ya que tomaron la decisión de encontrarse en esa situación —a diferencia de su descendencia genéticamente modificada— y tomar medidas que ayuden a identificarla en sus primeras etapas y contrarrestarlas.

ticamente, sino porque tienen información sobre lo que implica vivir con las enfermedades genéticas que se buscará eliminar, saben cómo afecta su vida personal, familiar y social, la forma como la toma de decisiones esté mediada por la enfermedad, por ejemplo, decisiones reproductivas o la incertidumbre que conlleva, por mencionar dos ejemplos.

Incluir personas afectadas por enfermedades genéticas en la discusión, puede aportar nuevas perspectivas que ayuden a dar contenido al concepto de vulnerabilidad en este caso concreto, información sobre lo que implica vivir y transmitir estas enfermedades, así como una valoración sobre los posibles beneficios que se pueden proporcionar a su descendencia.

A modo de recapitulación, el riesgo se refiere a un posible evento futuro con consecuencias perjudiciales, y a las probabilidades de que ocurra. En el caso de la edición del genoma humano heredable no se tiene la información necesaria para poder establecer probabilidades de los posibles efectos adversos, dado que no se conocen las consecuencias de nacer con el genoma heredable intervenido, ni las de heredarlo.

El perfeccionamiento de las técnicas ha permitido tener más información en torno a las consecuencias de la edición genética, sin embargo, en 2018 se reportó que CRISPR-Cas9 puede provocar eliminación y reordenamiento del genoma intervenido, lo que nos permite afirmar que no se sabe cuáles son las consecuencias de eliminar enfermedades monogénicas de células germinales y/o cigotos humanos y posteriormente llevar un embarazo a término con tales células y/o cigotos.

Esta falta de información es lo que nos permite hablar de incógnitas desconocidas, es decir, nos permite reconocer la existencia un riesgo el cual no se sabe en qué consiste, tampoco las probabilidades de que se presente, ni sus consecuencias.

Ahora bien, tratar con incógnitas desconocidas pone en entredicho el concepto de riesgo, pues no se pueden obtener probabilidades de la ocurrencia de los efectos adversos en el caso de la edición del genoma humano heredable, por lo que se propone recurrir al concepto de vulnerabilidad, es decir, a la capacidad de sufrir propia del ser humano y la susceptibilidad contingente de ser herido de ciertas personas o grupos por parte de otros.

Lo anterior permite plantear un análisis vulnerabilidad-beneficio —a diferencia del análisis riesgo-beneficio al que usualmente se recurre—, tomando como elementos la exposición a los peligros, la sensibilidad y la resiliencia del sistema que experimenta dichos peligros, y la importancia de que los beneficios sean proporcionales o mayores que las consecuencias negativas que se puedan llegar a presentar.

Ahora bien, si no es posible hablar de riesgo y tampoco se puede tener la certeza de que los beneficios sean proporcionales o mayores que las consecuencias negativas que se puedan llegar a presentar, podría parecer que la edición del genoma humano heredable no es una opción viable para eliminar enfermedades monogénicas, dadas las incógnitas desconocidas presentes, sin embargo, el principio precautorio puede guiar cómo es que se puede empezar a implementar la edición del genoma humano para eliminar enfermedades monogénicas, lo cual se expondrá a continuación.

Capítulo 4. Principio precautorio

La edición del genoma humano heredable encierra la promesa de eliminar enfermedades monogénicas que muchas veces, al presentarse, conllevan un gran detrimento para la persona que la padece. Sin embargo, cómo iniciar con su aplicación parece ser un problema, puesto que no se tiene información sobre las consecuencias de su aplicación en seres humanos, ni exista la posibilidad de detener o revertir el procedimiento, lo cual implicaría que se estaría poniendo en una nueva situación de vulnerabilidad a quien nazca como resultado de esta intervención.

El principio precautorio busca dar una solución a este problema, plantear cómo es que se puede iniciar su implementación, dentro de qué parámetros, con miras a procurar la vida de personas si padecimientos discapacitantes.

Principio precautorio

Desde que Dulbecco demostró que un virus puede incorporar su material genético en otro organismo huésped, la edición genética se ha presentado como una posibilidad con grandes beneficios, los cuales se han demostrado desde la producción de insulina para personas diabéticas, hasta el desarrollo de medicamentos como Gendicine y Oncorine. Sin embargo, su aplicación en el genoma humano heredable dista de estar lista, siendo necesario que se continúe investigando, ya que son muchas las incógnitas todavía presentes.

Cuando se decida editar el genoma humano heredable y llevar a término un embarazo con ese genoma –siguiendo los principios éticos y normativas correspondientes—, será la primera vez que se puedan ver los resultados de esa decisión en una persona y sin la posibilidad de revertirlos, si llegase a haber algún efecto adverso se podrán proponer tratamientos paliativos, pero no una cura, por lo que será una decisión que se tome sin la certeza que muchas veces se busca cuando se interviene a una persona.

Cuando hablamos de tomar decisiones prácticas podemos señalar cuatro tipos: (i) decisión bajo certeza, (ii) bajo riesgo, (iii) bajo incertidumbre y (iv) bajo ignorancia (World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology, 2005, p.29).

(i) En el caso de decisiones bajo certeza se conocen los resultados de las diferentes decisiones y el reto está en tener claras las preferencias en torno a las mismas.

(ii) Cuando se trata de decisiones bajo riesgo, se conocen los resultados –tanto positivos como negativos— y sus probabilidades. Por ejemplo: practicar paracaidismo puede tener como resultado positivo que el paracaídas abra durante la caída y que la persona llegue sin daños al suelo, el peor resultado negativos es que la persona que realizó el salto muera. En Estados Unidos se sabe que por cada 100 000 saltos en paracaídas, 0,45 resultan en la muerte del paracaidista (United States Parachute Association), esto es, las personas que practican paracaidismo en Estados Unidos toman la decisión bajo riesgo de hacerlo, ya que saben cuáles son los resultados y sus probabilidades.

(iii) En las decisiones bajo incertidumbre se conocen los posibles resultados, pero no se pueden estimar sus probabilidades. Por ejemplo, comprar por internet: como posibles resultados puede ser que quien compra resulte estafado, que el producto no llegue, que llegue en mal estado o que lo haga en buen estado, no se sabe cuál será el resultado, pero sabemos que se encuentra dentro de una de esas opciones.

(iv) Al hablar de decisiones bajo ignorancia, se desconocen los efectos adversos que se pueden anticipar, su magnitud o relevancia y no se tiene ninguna clave sobre su probabilidad. Este es el caso de la edición del genoma humano heredable, ya que actualmente nos enfrentamos con una decisión bajo ignorancia, puesto que se trata de una práctica que por ahora se encuentra dentro de las incógnitas desconocidas, no sabemos qué puede ocurrir al genoma intervenido y, como resultado, tampoco las consecuencias. Es por esto por lo que se necesitan lineamientos que ayuden a guiar las decisiones y acciones.

El principio que ha ayudado a tomar decisiones bajo ignorancia es el principio precautorio (PP), esto es, el principio que se centra en la gestión de riesgo, el cual se aplica cuando la actividad humana puede llevar un daño moralmente inaceptable y es

científicamente posible pero incierto, por lo que se deben tomar acciones que busquen evitar o reducir el daño (Commission of the European Communities, 2000).

El PP presenta la opción de actuar antes de que los daños se presenten, es decir, permite pasar de un control posterior a los daños, a un control de riesgos previo a daños (World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology, 2005, p.7). Como ejemplo pensemos en el que se considera el origen del PP: en 1854 John Snow recomendó quitar la manivela de la bomba de agua que se encontraba en la calle Broad en Londres, Inglaterra, con el fin de frenar la epidemia de cólera que se había desatado en el centro de la ciudad. La recomendación se hizo a pesar de que no había evidencia suficiente que demostrara con certeza que había una relación entre la epidemia y la manivela (Harremoës, 2001, p.14). Antes de que se aceptara la recomendación de Snow, cuando se presentaban los casos de cólera lo único que se hacía era tratarla, es decir, se tenía un control posterior a los daños, después de que las personas enfermaran; pero cuando se retiró la manivela, cambió la forma como se abordaba el control, se hizo antes de que se presentara la enfermedad, es decir, se adoptó un control de riesgos previo a daños.

Ahora bien, retomando la noción de daño moralmente inaceptable, plantearemos que se trata de aquel que amenaza la vida o salud humana, es irreversible, injusto para las generaciones presentes y/o futuras, o impuesto sin consideraciones adecuadas a los derechos humanos de los afectados; el criterio para considerar la posibilidad del daño debe estar basado en un análisis científico y debe ser continuo para examinar regularmente las acciones tomadas (World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology, 2005, p.14).

Tomando en cuenta las características de la edición del genoma humano heredable, todo parece indicar que se trata de un daño moralmente inaceptable que da cabida a la aplicación del PP, puesto que se trata de una intervención con consecuencias actualmente desconocidas, irreversibles, con la posibilidad de que se presenten enfermedades incurables, sino tratadas de forma paliativa, y además el daño puede ser intergeneracional.

Ahora bien, las acciones propias del PP deben tomarse antes de que el daño se presente, y buscan evitarlo o disminuirlo –aunque no se pueda llegar a eliminar por completo. Así mismo, deben ser proporcionales a la seriedad del posible daño, deben considerar las consecuencias tanto positivas como negativas, y deben tener una evaluación de los aspectos positivos y negativos de la acción e inacción (World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology, 2005, p.14).

Siete elementos característicos del PP presentes en la mayoría de las definiciones son los siguientes:

- Se aplica cuando existe considerable incertidumbre científica sobre la causalidad, magnitud, probabilidad y naturaleza del daño
- Es necesario algún tipo de análisis científico
- La posibilidad no cuantificable es suficiente para desencadenar el PP
- La aplicación del PP se limita a los daños que son inaceptables
- Se requiere intervención antes de que ocurra el posible daño, o antes de la certeza sobre el daño
- La intervención debe ser proporcional al nivel elegido de protección y la magnitud del posible daño
- Existe un repertorio de intervenciones disponibles: medidas que constriñen la posibilidad de daño, y medidas que contienen el daño (Cano Valle, 2012, pp.166–167; World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology, 2005, pp.13–14).

Desde que Snow propuso eliminar la manivela para frenar la epidemia de cólera en Londres, se han presentado diferentes versiones del PP por diferentes instituciones, por ejemplo, el *Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica* busca contribuir a asegurar un nivel adecuado de protección en la transferencia, manipulación y uso seguro de organismos vivos modificados resultado de la biotecnología moderna (Secretariat of the Convention on Biological Diversity, 2000), y *El principio precautorio: proteger la salud pública, el medio ambiente y el futuro de nuestros niños* aborda el tema de la protección de adultos, niños y genera-

ciones futuras y los ecosistemas de los que dependen, y potenciar el desarrollo económico, la sostenibilidad y la innovación en ciencia, investigación y políticas (Martuzzi & Tickner, 2004). En ambos casos encontramos diferentes versiones del PP.

Ahora bien, Anne Ingeborg Myhr y Bjørn Kåre Myskja distinguen entre versiones fuertes y débiles del PP. Señalan que las versiones débiles usualmente se basan en una ética utilitarista estrecha, y sus aplicaciones implican análisis de riesgo/costo-beneficio, mientras que las versiones fuertes son de naturaleza activa, ya que transfieren la carga de la prueba a los proponentes de la actividad y obligan a los reguladores a tomar medidas, por ejemplo, mediante la implementación de procedimientos de gestión de riesgos (Myhr & Myskja, 2011, p.76).

Otros autores que señalan una diferencia son Koplin et al. (2020), quienes distinguen entre PP negativo y positivo, para posteriormente dar paso al PP sufficientista¹⁷ (PPS) que ellos proponen.

De acuerdo con estos autores, el PP negativo plantea que cuando una actividad puede causar daño, no debemos abstenernos de tomar acciones cautelares a pesar de la falta de certeza del daño que la actividad en cuestión causaría (Koplin et al., 2020, p.51), es decir, no se afirma de forma positiva cuándo se deben tomar medidas precautorias.

Un ejemplo del PP negativo se puede ver en el Principio 15 de la *Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo*:

(...) Cuando haya peligro de daño grave o irreversible, la falta de certeza científica absoluta no deberá utilizarse como razón para postergar la adopción de medidas eficaces en función de los costos para impedir la degradación del medio ambiente. (Naciones Unidas, 1992)

Esto es, se reconoce la falta de información en torno a la amenaza al medio ambiente, pero ello no debe impedir que se tomen las medidas que se consideren pertinentes para evitar su degradación.

Ahora bien, cuando se habla del PP positivo, este se divide a su vez en PP positivo fuerte y PP positivo débil. Por un lado, el PP positivo fuerte plantea que se deben tomar

¹⁷ Original en inglés: sufficientarian precautionary principle.

medidas de precaución para eliminar por completo cualquier amenaza potencial al bienestar humano, independientemente de los costos que conlleve, es decir, se presenta como opuesto al análisis costo-beneficio estándar y en su lugar propone reemplazar o complementar dicho análisis con un enfoque preventivo más explícito para la gestión de riesgos.

Un ejemplo del PP positivo fuerte lo encontramos en la moratoria planteada como resultado de la cumbre internacional de 1975 en Asilomar, cuando se solicitó que no se llevaran a cabo experimentos que pudieran implicar daños serios, sino hasta que se tuvieran los mecanismos de contención adecuados.

Por otro lado, según el PP positivo débil, uno debe considerar tomar algunas medidas de precaución mínimas contra amenazas catastróficas para el bienestar humano que es muy probable que se produzcan (Koplin et al., 2020, p.51). Por ejemplo, la recomendación número 934 del Consejo de Europa en la que se señala el derecho a heredar características genéticas no intervenidas, pero sin que ello se contraponga al desarrollo terapéutico que eventualmente permita erradicar enfermedades genéticas del genoma humano, sin duda una limitación, pero mínima, ya que puede ser obviada en caso de existir la opción de eliminar enfermedades genéticas.

Ahora bien, regresando al PP negativo, este rechazaría la siguiente idea: permitir la edición del genoma humana heredable a menos de que las amenazas para las generaciones futuras se establezcan basadas en certeza científica. Sin embargo, esta afirmación no es particularmente útil para el debate en torno a la edición del genoma humano heredable, ya que solo sirve para rechazar el requisito de certeza de amenaza antes de presentar medidas cautelares.

Por otro lado, el PP positivo es criticado por ser conservador e incoherente. La primera crítica sostiene que debilita el bienestar humano al colocar una barrera demasiado alta al progreso tecnológico, ya que se afirma que habría mayor beneficio humano recurriendo al análisis costo-beneficio, o se propone reemplazar el PP con un *principio proactivo* que privilegia la protección de la libertad de la industria para innovar, sobre la evitación de los riesgos planteados por el progreso tecnológico. La segunda crítica plantea que el PP, al ser aplicado consistentemente, presenta una guía contradictoria, por lo que termina siendo incoherente (Koplin et al., 2020, p.51).

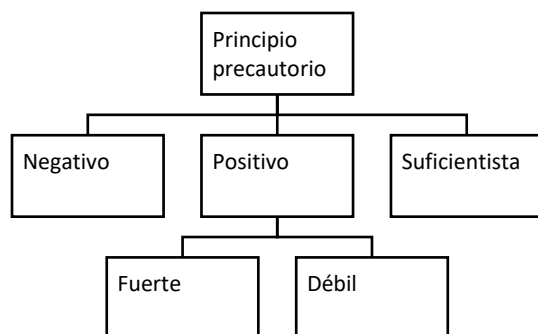


Figura 1. Basada en Koplin et al. 2020.

¿Qué tipos del PP se han aplicado hasta ahora?

Las reacciones y respuestas que se han presentado en la terapia génica han sido de dos tipos de las tres versiones del PP presentadas o inexistentes: sin PP, PP débil y PP fuerte.

Los casos en los que no se ha aplicado el PP son en el trabajo de Terheggen y el Rogers en 1970, ya que aplicaron el tratamiento a pesar de la preocupación expuesta por Luria (1968). Posteriormente, en el tratamiento de Ashanti DeSilva tampoco se ve versión alguna del PP, lo cual no tuvo un mayor impacto en la aplicación del principio dado que no se obtuvieron resultados concretos. De igual manera, en el primer uso de células hematopoyéticas tampoco se aplicó –en parte por influencia de los resultados previos–. En este caso se inyectaron las células modificadas genéticamente en tres recién nacidos, con lo que se consiguió que su sistema inmunológico se desarrollara de forma normal.

Lo anterior pone en evidencia una relación entre tratar con incógnitas conocidas y la ausencia del PP: si se cree que los efectos adversos se encuentran dentro del imaginario no es necesario limitar en la medida en la que el PP propone, sino simplemente tomar medidas de cuidado proporcionales a las que se consideran que pueden ser las consecuencias negativas.

Ahora bien, en las regulaciones también encontramos dos que no aplican el PP: la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de la UNESCO, y la Ley de los Institutos Nacionales de Salud. El primer documento presentado por la UNESCO contempla la reparación de los daños en caso de haber sufrido

alguno como resultado de una intervención al genoma, lo cual es una expresión del principio de responsabilidad, pero no de precaución; la Ley de los Institutos Nacionales de Salud busca fomentar la investigación en temas de genética. Ambos documentos no consideran medidas previas a la intervención genética, sino que uno se preocupa después de un proceso y si es que se presentan daño al individuo, y el segundo busca promover la investigación en México.

En lo que se refiere a la versión positiva débil del PP, encontramos que también se ha aplicado. Como ya se mencionó, la primera vez fue por el Consejo de Europa en 1982 cuando se planteó que las personas tienen derecho a heredar un genoma no manipulado, lo cual no debe contraponerse al desarrollo de aplicaciones terapéuticas que pueden llegar a eliminar enfermedades genéticas (Brena Sesma & Romeo Casabona, 2006, p. 342; National Human Genome Research Institute & Candotti, 2019). Posteriormente, en el *Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con Respecto a las Implicaciones de la Biología y la Medicina* (Consejo de Europa, 1996) se acepta la intervención al genoma humano por motivos preventivos, diagnósticos o terapéuticos, siempre y cuando no se introduzcan modificaciones en el genoma heredable. De igual manera, la UNESCO tiene un acercamiento positivo débil cuando señala que el genoma humano debe ser preservado sin modificaciones desfavorables, así como velar por él, la especie humana, su patrimonio genético y la diversidad biológica (UNESCO, 1997a). En estos casos se restringe la aplicación de la edición genética en determinadas circunstancias, lo que permite proteger al ser humano, pero no eliminar por completo la posibilidad de abordar problemas genéticos.

En el caso de Jesse Gelsinger también se puede ver el PP positivo débil. Por un lado, en las precauciones que se tomaron en relación con el ensayo clínico –tratar una posible hepatitis y las reacciones menores derivadas de la intervención—; por otro lado, en la decisión de inyectar el adenovirus en el lóbulo derecho del hígado y así contener el daño que se pudiera llegar a presentar.

En la *Carta de los Derechos Fundamentales* de la Unión Europea (2000) se presentan pautas que deben ser tomadas en cuenta, en las que encontramos el consentimiento informado y prohibiciones, las cuales no limitan la intervención al genoma humano

en su totalidad, solamente en determinadas circunstancias. De igual manera, en la *Declaración Ibero-Latinoamericana sobre Derecho, Bioética y Genoma Humano* se pueden ver principios que buscan guiar las acciones de la genética médica, mas no limitarlas, al igual que la *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos* de la UNESCO (2001) cuando explica que se deben tomar en cuenta las repercusiones que la ciencia puede tener en la vida de las generaciones futuras en relación con su constitución genética. Y lo mismo sucede en México con la Ley General de Salud, no hay prohibiciones, sino comisiones que regulen el uso de esta tecnología.

De igual manera, las cuatro recomendaciones que se presentaron después de la reunión en Napa, California, también obedecen a un PP positivo débil, ya que se centran en promover una investigación clara, interdisciplinaria y desalentando la edición de la línea germinal, lo cual se puede ver como una medida mínima frente a la tecnología que tiene el potencial de editar el genoma humano heredable. Lo mismo sucedió durante la *Cumbre Internacional sobre la Edición del Genoma Humano Heredable* (The National Academy of Sciences Engineering, and Medicine, 2015, p.1), pues se presentaron temas importantes en relación con el potencial de la tecnología y la irresponsabilidad de continuar con su investigación sin abordarlos, así como la necesidad de revisar regularmente las regulaciones.

Retomando nuevamente las incógnitas conocidas, son estas las que también dan lugar a la versión positiva débil del PP, puesto que, si bien no se conocen todas las consecuencias de la edición del genoma humano heredable, se presupone que no es necesario limitar completamente su desarrollo, sino enmarcarlo dentro de parámetros determinados.

Ahora bien, el PP positivo fuerte también se ha aplicado, tanto en regulaciones como en uno de los casos de intervención genética presentado anteriormente. La primera vez que vislumbró fue en el artículo de Friedmann y Roblin (1972) cuando, después de plantear los posibles beneficios, señalaron que solo se podrá aplicar cuando sea segura y con beneficios para quienes la reciban. De igual manera, en la reunión de Asilomar de 1975, cuando se reconoció la incertidumbre y la necesidad de continuar investigando antes de permitir su aplicación en personas. El Parlamento Europeo, en 1989 y 1994

insistió en su prohibición hasta que se pudiera garantizar la protección de la identidad genética y se establecieran la base científica y viabilidad de la técnica.

Ahora bien, en el ensayo clínico en el que se presentaron los casos parecidos a la leucemia, el hecho de que Alemania optara por no iniciar la investigación en pacientes, deja ver una decisión basada en el PP positivo fuerte, ya que no se tenía la certeza de que el procedimiento pudiera ser dañino y se tenían tres antecedentes sin efectos adversos, sin embargo, basándose en los resultados obtenidos con ratones no se inició la investigación, lo cual posteriormente demostró haber sido una decisión sensata.

Esta versión del PP positivo es congruente con las incógnitas desconocidas, puesto que, si no se conocen las consecuencias y estas pueden afectar en gran medida a la persona modificada y su descendencia, resulta pertinente frenar su aplicación en el genoma humano heredable.

Sin PP	PP positivo débil	PP positivo fuerte
Tratamiento aplicado por Terheggen y Rogers. 1970	Consejo de Europa. 1982	"Gene therapy for human genetic disease?" Friedmann y Roblin. 1972
Ashanti DeSilva. 1990	Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con Respecto a las Implicaciones de la Biología y la Medicina. Consejo de Europa. 1982	Asilomar. 1975
Primer uso de células hematopoyéticas para terapia génica. 1993	Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (UNESCO). 1997	Parlamento Europeo. 1989
	Jesse Gelsinger. 1999	Parlamento Europeo. 1994
Ley de los Institutos Nacionales de Salud. México. 2000	Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea. 2000	Alemania frente al ensayo clínico para tratar SCID. 2002
	Declaración Ibero-Latinoamericana sobre Derecho, Bioética y Genoma Humano. 2001	
	Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (UNESCO). 2005	
	Ley General de Salud. Artículo 98. 2018	

	Retiro en Napa, California. 2015	
	Cumbre Internacional sobre la Edición del Genoma Humano en Washington. 2015	

Ahora bien, aunque no es necesario tener certeza científica absoluta de un daño para que se aplique el principio precautorio, la información disponible que señale el posible detrimento a la salud puede ayudar a sustentar su implementación.

Esta información se puede obtener de las intervenciones genéticas en animales. Un ejemplo es el ratón Doogie, el cual tuvo un mejoramiento cognitivo gracias a la ingeniería genética, sin embargo, al parecer tenía una mayor sensibilidad al dolor (Lehrer, 2009, p.864; Savulescu, 2012, pp.256–257), lo cual compromete en gran medida su calidad de vida.

Un resultado similar se ha encontrado en ratones y monos –micos—, a quienes se les insertaron genes EPO para aumentar su cantidad de glóbulos rojos en sangre, lo cual tuvo un resultado del ocho por ciento, sin embargo, en algunos animales se produjo una anemia grave como resultado de una respuesta autoinmune al EPO (Savulescu, 2012, pp.256–257).

También podemos pensar en los ratones genéticamente modificados que se producen para investigación. Si bien es cierto que se crean con determinadas características, se mantienen en un ambiente controlado durante su uso y no están sometidos a estímulos aleatorios externos, su respuesta a la intervención genética puede arrojar algo de luz sobre los efectos de esta: se ha visto que las modificaciones o mutaciones genéticas pueden causar muerte perinatal o neonatal, o producir animales con bienestar comprometido. También se puede comprometer el bienestar de los ratones al causarles o predisponerlos al dolor, sufrimiento, angustia o daño duradero, independientemente de las intervenciones que se les realicen durante la investigación que se lleve a cabo en ellos. Así mismo, las afecciones notificadas con más frecuencia fueron aumento de la mortalidad, disminución de la fertilidad y diabetes (Fawcett, 2012, pág.27).

Esto no quiere decir que las personas genéticamente modificadas vayan a tener las mismas predisposiciones al dolor, sufrimiento o enfermedades que se han visto en

animales, pero sí señala la existencia de efectos adversos que deben ser evitados si es que se quiere aplicar la misma tecnología en personas. Ed Regis y George Church señalan que los sistemas biológicos son complejos, 'ruidosos' y susceptibles a mutaciones, evolución y comportamientos emergentes, por lo que sus operaciones están llenas de sorpresas y es más probable que un cambio aleatorio en cualquier genoma determinado pueda debilitar el organismo en lugar de fortalecerlo, y lo mismo ocurre a menudo con los cambios que han sido cuidadosamente diseñados de antemano (Church & Regis, 2012, Posición 4003). Es por esto por lo que se apoya la implementación del principio precautorio, aunque quizás una versión que sea más compatible con las incógnitas desconocidas propias de la edición del genoma humano heredable.

Principio Precautorio Suficientista

Después de exponer las versiones del PP hasta ahora empleadas, Koplin et al. presentan una versión distinta del PP: PP suficiente (PPS), que busca lidiar con contextos en los que no se pueden asignar probabilidades a los posibles resultados de las acciones, por lo que tampoco es posible hacer un análisis costo-beneficio, o de hacerse resulta poco confiable.

Estos autores plantean que se debe elegir la opción que tenga la mayor cantidad de personas sobre el nivel de un umbral de suficiencia y se deben tomar precauciones que hagan frente a las condiciones que amenacen el alcance o mantenimiento de un nivel suficiente de bienestar. Cuando se presentan ciertos riesgos o amenazas, esto lleva a separarse del análisis costo-beneficio, lo cual se plantean como la característica definitoria de la versión positiva del PP y suficiente para que el PPS sea considerada una versión del PP (Koplin et al., 2020, p.56).

Koplin et al. lo explican de la siguiente manera: imaginemos que la vida varía entre 0 y 100 unidades, y que 80 representa el umbral para una vida decente, que sea suficientemente buena o constituya un camino justo. Según el suficientismo, se deberían distribuir los recursos para que la mayor cantidad posible de personas que estén debajo de las 80 unidades puedan llegar al nivel de una vida decente. Según el PPS se deben evitar opciones que pongan a más personas por debajo del nivel de suficiencia.

Imaginemos ahora que X está en 95 unidades y con la edición de su genoma heredable tiene un 99% de posibilidades de aumentar a 100 unidades, pero existe un 1% de posibilidades de matarlo. El PPS exige que se evite la intervención genética puesto que X se encuentra por encima de las 80 unidades que marcan el límite inferior de una vida decente, ya que no vale la pena correr el riesgo de muerte. Ahora bien, si comparamos X con Y, que tiene 50 unidades, y se aplican las mismas condiciones –99% de posibilidades de aumentar a 100 unidades y 1% de posibilidades de muerte— se justifica la intervención, ya que se encuentra por debajo del límite de vida decente y podría llegar a superarla con un 1% de posibilidades de muerte (Koplin et al., 2020, p.56).

Pensemos ahora en personas cuyos padres son homocigotos o heterocigotos compuestos para la mutación en el mismo gen, la cual causa una enfermedad recesiva, o uno de ellos es homocigoto para una mutación dominante, lo que quiere decir que no tiene opción alguna de nacer sin alteraciones genéticas de forma natural, y las diversas técnicas reproductivas, como reemplazo mitocondrial o diagnóstico genético preimplantatorio (preimplantacional), tampoco son opción ya que no se puede producir ningún embrión sano.

Retomemos la noción del umbral de una vida decente, si bien no le asignaremos valores numéricos, sí podemos determinar que una vida decente es una sin enfermedades potencialmente mortales y/o discapacitantes¹⁸, es decir, sin enfermedades que terminen con la vida de quien la padece y/o que impliquen deficiencias, limitaciones de la actividad y restricciones de la participación, es decir, que pueda realizar actividades cotidianas de manera independiente en función de su edad y sin que las características de su entorno impliquen un impedimento.

¹⁸ En el presente trabajo se retoma la definición de *discapacidad* expuesta por la Organización Mundial de la Salud, a saber:

Discapacidad es un término general que abarca las deficiencias, las limitaciones de la actividad y las restricciones de la participación. Las deficiencias son problemas que afectan a una estructura o función corporal; las limitaciones de la actividad son dificultades para ejecutar acciones o tareas, y las restricciones de la participación son problemas para participar en situaciones vitales.

Por consiguiente, la discapacidad es un fenómeno complejo que refleja una interacción entre las características del organismo humano y las características de la sociedad en la que vive (Organización Mundial de la Salud). Es importante señalar que la discusión en torno a lo que implica una discapacidad y su definición continúa abierta, sin embargo, ya que no es el tema que aquí se trata, se partirá de ésta sin ahondar más en él y reconociendo la importancia de continuar desarrollándolo.

En este sentido, y de acuerdo con el PPS, deberíamos permitir el tratamiento que ubique a las personas fuera de esta amenaza a su vida o su salud, lo cual quiere decir que, si la edición del genoma humano heredable puede evitarlas, se justifica poner en riesgo a la futura persona genéticamente modificada, a pesar de que no sepamos cuáles pueden ser todos los efectos adversos con los que se podrían enfrentar.

Esto puede resultar más sencillo de entender si planteamos dos ejemplos. Imaginemos una pareja, en la cual ambas personas tienen el gen responsable de la enfermedad poliquística renal autosómica dominante, esto quiere decir que sus hijos heredarán la enfermedad, la cual se caracteriza por la formación de quistes en los riñones que generan hematuria, aumenta el riesgo de padecer pielonefritis aguda, infecciones en los quistes y cálculos renales (en el 20% de los casos), “Finalmente, se produce una esclerosis vascular y la fibrosis intersticial por mecanismos desconocidos, lo cual afecta típicamente a < 10% de los túbulos; sin embargo, el 35 a 45% de los pacientes desarrollará insuficiencia renal antes de los 60 años” (Jaipaul, 2018).

La insuficiencia renal no es una enfermedad mortal inmediatamente, pero sí pone a las personas que la padecen en una situación discapacitante ya que restringe sus actividades y limita su participación social, por lo que las podemos ubicar debajo del umbral de una vida decente, lo cual a su vez justifica la edición de su genoma humano heredable con miras a evitar que la padezcan, mejorando en consecuencia su calidad de vida y la de sus descendientes. Es importante señalar que en este caso las personas se ven afectadas en el ámbito físico, la enfermedad no tiene consecuencias en sus capacidades intelectuales, pero ello no minimiza el impacto que puede llegar a tener.

Pensemos ahora en la enfermedad de Huntington, que se presenta entre los treinta y cuarenta años, los síntomas incluyen irritabilidad, depresión, movimientos involuntarios, problemas de coordinación y dificultad para aprender información nueva y en la toma de decisiones. Puede afectar la capacidad para caminar, hablar y tragar, y las personas experimentan cambios en su personalidad y disminución de las habilidades de pensamiento y razonamiento, y una vez que se empiezan a presentar los síntomas, las personas viven entre 15 y 20 años más aproximadamente (Medline Plus, 2020a). En este caso, la enfermedad es discapacitante conforme se va desarrollando y se van agravando

los síntomas, y termina siendo mortal, dado que no existe cura alguna para tratarla, a diferencia de la anterior que puede recurrir a un trasplante de riñón.

Por lo tanto, padecer enfermedad de Huntington también coloca a las personas debajo del límite mínimo de bienestar ya que sus capacidades físicas van disminuyendo paulatinamente, al igual que las intelectuales. Es por esto por lo que nuevamente se justifica la edición del genoma humano heredable.

Retomemos ahora las características clave del PP y veamos si es que en el caso de la edición del genoma humano heredable las podemos encontrar, esto con el fin de determinar si es que el PPS puede ser adecuado, dadas las características de este tipo de intervención genética.

En primer lugar, existe incertidumbre científica, la cual ha sido señalada desde la Cumbre de Asilomar en 1975, por Church y Regis, y en el 2018 cuando se encontró que puede haber reordenamiento y eliminación en el ADN editado (Begley, 2018; Cho et al., 2014; Kosicki et al., 2018; LeMieux, 2018; Regalado, 2018b), por mencionar solamente tres ejemplos.

En segundo lugar, un análisis científico de la situación, ya que la mera especulación no es suficiente para poner en funcionamiento el PP. En el caso que nos atañe, sería el reordenamiento y eliminación en el ADN que fue descubierto por Kosicki et al. (2018), resultado de un proceso científico y no derivado de suposiciones y conjeturas.

En tercer lugar, la posibilidad no cuantificable que puede dar paso al PP, la cual en el caso de la edición del genoma humano heredable se presenta cuando no sabemos qué porcentaje de las personas intervenidas pueden verse afectadas, ni el índice de éxito y/o fracaso que la práctica puede tener, ya que simplemente sabemos que existen efectos adversos, pero no han sido cuantificables.

En cuarto lugar, cuando los daños son inaceptables, es decir, en nuestro caso, el reordenamiento o eliminación en el genoma —mínimo, ya que no sabemos si es que puede haber más consecuencias, ni las que se pueden derivar de dicho reordenamiento o eliminación—, lo cual no se sabe qué implique para el individuo, pero por la evidencia obtenida de animales, se concluye que es inadmisibles poner a una persona y sus descendientes en esa situación.

En quinto lugar, es necesario que se intervenga –con el PP— antes de que se presente el daño o se tenga certeza sobre el mismo, lo que se puede ver desde que diferentes instituciones han prohibido la edición del genoma humano heredable, sin que se cuente con la evidencia de la afectación resultado de la intervención genética.

En sexto lugar, la intervención debe ser proporcional al nivel de protección que se elija y la magnitud del posible daño, lo que en este caso se ha traducido en la prohibición de la edición del genoma humano heredable, ya que el daño puede ser irreparable e intergeneracional.

Por último, intervenciones disponibles para restringir la posibilidad de daño, y para restringir el daño, es decir, la prohibición de llevar a término un embrión genéticamente modificado o creado con células germinal intervenidas genéticamente, lo que sería equivalente a restringir la posibilidad de daño; o restringir el daño, es decir, poner límites a la intervención genética para limitar la afectación que pueda provocar, pero no prohibirla por completo.

Lo anterior indica que el PPS cuenta con las características necesarias para ser considerado un PP de acuerdo con lo planteado por la *Comisión Mundial de Ética del Conocimiento Científico y la Tecnología*, y el hecho de tratarse de una situación en la que no podemos calcular los riesgos en sentido tradicional se resuelve con la intención de buscar que las personas se encuentren sobre el nivel de un umbral de suficiencia.

Pensemos por ejemplo en la pareja que quiere tener un hijo genéticamente relacionado con ambos padres, pero que, por la composición genética de uno o ambos no pueden tener descendencia sana, así que buscan la edición del genoma heredable de su embrión. ¿Cómo se determinaría, de acuerdo con el PPS, si es viable la intervención?

En primer lugar, se analizaría la enfermedad genética con la que nacería su hijo y que se busca eliminar. Si se trata de adermatoglifia –padecimiento dermatológico que consiste en carecer de huella dactilares—, de acuerdo con el PPS no se consideraría la edición del genoma humano heredable como justificable, dado que esta enfermedad no ubica a la persona que la padece por debajo del nivel de un umbral de suficiencia. Es cierto que puede resultar engorroso en ciertos momentos no tener huellas dactilares, por ejemplo, si se quiere tramitar una visa para viajar, pero no compromete la calidad de vida del individuo.

Pensemos ahora en la enfermedad de Huntington, esta enfermedad sí implica un deterioro en la calidad de vida de quien la padece, en comparación con el promedio de la población, así que de acuerdo con el PPS se justificaría la edición del genoma humano heredable, ya que hacerlo permitiría a la persona ubicarse sobre el nivel de un umbral de suficiencia.

El problema con esto se presenta cuando analizamos enfermedades que no se encuentren en los extremos del umbral de bienestar. Es sencillo afirmar que no tener huellas dactilares no compromete la calidad de vida de las personas, y que una enfermedad que implica un deterioro físico, en las capacidades motrices e intelectuales a lo largo de 15 a 20 años sí lo hace, pero ¿qué ocurre con enfermedades como la atrofia óptica autosómica dominante? Esta enfermedad es un trastorno hereditario del nervio óptico que se caracteriza por la degeneración de los nervios ópticos, generalmente comienza durante la primera década de vida, se suele desarrollar una pérdida de visión moderada y defectos en la visión de los colores, y la gravedad y la agudeza visual puede variar de ceguera normal a legal (National Center for Advancing Translational Sciences).

Pensemos en una persona que, de nacer sin intervención genética, nacerá con esta enfermedad, y supongamos que su nivel de afectación llegará a tal punto que se le considere legalmente ciega. Esta condición afecta su calidad de vida, pero no en la misma medida que la enfermedad de Huntington, porque se puede tener una vida plena y ser legalmente ciego, de acuerdo con lo que las personas ciegas afirman, y sin duda pueden hacer muchas de las cosas que personas con una visión regular también pueden llevar a cabo, como desplazarse dentro de la ciudad donde viven, la red de metro en ciudades como Madrid o Tokio tiene los letreros en sistema braille lo cual les facilita su uso, pueden acceder a innumerables libros y tener una formación universitaria, y usualmente desarrollan una mejor capacidad auditiva que las personas sin ceguera.

Sin embargo, gozar de una capacidad visual promedio supone una mejor adaptación al entorno, permite desplazarse sin ayuda de terceras personas o adaptaciones en el mismo entorno que no siempre hay, por lo que podemos afirmar que poder ver es una característica que las personas desean para sí mismas dada la opción, y sería una característica que los padres querrían para sus hijos o, en este caso, la edición de su genoma heredable para eliminar la atrofia óptica dominante.

Es decir, el PPS supondría que el umbral para una vida decente se ubica en la adaptación que pueda tener la persona a su entorno y la capacidad que tenga para participar activamente dentro de la sociedad en la que se encuentra, con las características de la misma. Las futuras personas que no tengan esta capacidad de adaptación y, por ende, de participación, se encontrarían por debajo de dicho umbral y, de acuerdo con el principio, el embrión o células germinales que vayan a dar origen a personas con estas características, serían candidatas para la edición de su genoma heredable.

En conclusión, cuando se habla de la edición del genoma humano heredable para eliminar enfermedades monogénicas, se trata de una decisión bajo ignorancia dada la falta de información sobre los efectos que el procedimiento puede llegar a tener en el genoma tratado. Ahora bien, para tomar decisiones bajo ignorancia, usualmente se recurre al PP, el cual se centra en la gestión de riesgos y se aplica cuando la actividad conlleva un daño moralmente inaceptable y es científicamente posible e incierto.

Desde 1954, con John Snow, se han aplicado diferentes versiones del PP, recientemente Koplin et al. señalaron tres tipos de PP: PP negativo, PP positivo que a su vez se divide en fuerte y débil, y PP suficientista. El negativo plantea que no se debe abstener de tomar decisiones cautelares cuando una actividad puede causar daño independientemente de la falta de certeza en torno al daño, el positivo fuerte propone tomar las medidas necesarias para eliminar por completo la amenaza sin importar el costo que ello implique, y el positivo débil establece que se deben tomar algunas medidas mínimas de precaución frente a amenazas catastróficas.

Ahora bien, Koplin et al. proponen el PP suficientista que busca responder a los contextos en los que no se puede asignar probabilidad a los posibles resultados de las acciones, como es el caso de la edición del genoma humano heredable. Proponen establecer un nivel de umbral de suficiencia y elegir la opción que tenga a la mayor cantidad de personas sobre dicho nivel y tomar las precauciones necesarias que amenacen el alcance o mantenimiento de un nivel suficiente de bienestar.

Con base en el PP suficientista, se plantea que el nivel de umbral de suficiencia en el caso de la edición del genoma humano heredable es una vida sin enfermedades

potencialmente mortales y/o discapacitantes, por lo que se debería permitir la mencionada edición genética cuando esta elimina la posible amenaza a la vida o salud de las personas.

Ahora bien, tener un PP que permita analizar las condiciones en torno a la edición del genoma humano heredable y su pertinencia, dada la falta de información para llevar a cabo un análisis riesgo-beneficio, no agota los elementos que deben considerarse al momento de plantear este tipo de intervención como una opción. La responsabilidad es uno de los que deben jugar un papel central y que se analizará a continuación con base en el pensamiento de Hans Jonas.

Capítulo 5. Responsabilidad

Después de que se tiene un parámetro que permite considerar los casos en los que se justifica editar el genoma humano heredable, con miras a eliminar enfermedades que comprometen en gran medida la vida de quienes las padecen, resulta de gran importancia analizar el papel que juegan los actores involucrados y la responsabilidad que sus acciones conllevan dado que se estaría impactando la vida de una persona de una manera que hasta ahora no se ha llevado a cabo. Es por esto que a continuación se analizará la responsabilidad y el papel que juega en este proceso.

Responsabilidad

En un principio, los elementos tecnológicos tuvieron un área de actuación limitada, por lo que sus impactos también lo fueron, sin embargo, ambas características han cambiado con el paso del tiempo. Pensemos en un mosquete, una de las primeras armas de fuego que se empezó a utilizar en el siglo XVI. Era pesada, cada vez que se quería disparar se tenía que cargar por la boca del cañón, su alcance eficaz era cercano a los 100 metro y solo podía herir o matar a una persona a la vez; ahora pensemos en la bomba atómica usada en la segunda guerra mundial en 1945, dos detonaciones destrozaron dos ciudades en un período de cuatro días, matando a miles de personas, hiriendo a otras tantas y dejando secuelas que hasta la fecha se pueden ver. Si comparamos el mosquete con la bomba atómica podemos señalar que, en gran medida, ambas tienen la misma función —matar personas— y desarrollan sus funciones en un ambiente de guerra, sin embargo, el impacto que tienen varía diametralmente entre ambas tecnologías.

Lo mismo ocurre con la tecnología que se aplica en el campo de la medicina: en un principio se diagnosticaba a las personas enfermas, se les presentaba un tratamiento, lo tomaban y con suerte recuperaban su estado de salud anterior. Conforme la medicina se fue desarrollando, cada vez se ampliaba el número de enfermedades que se podían tratar, así como las técnicas y los medicamentos para hacerlo, pero el impacto que los tratamientos tenían se limitaba al paciente tratado.

En 1981 se llevó a cabo la primera cirugía fetal, en donde, como su nombre indica, se operó a un feto, pero para hacerlo se tuvo que también intervenir a la madre. A pesar de las consideraciones que puede haber en este tipo de procedimientos, nuevamente encontramos que se está tratando al feto, y, sin embargo, el número de afectados son dos: la madre y el feto.

La tecnología ha continuado desarrollándose en todas las áreas y la medicina no es la excepción, el problema radica en que las condiciones en torno a este desarrollo también han cambiado. Cuando se presenta la posibilidad de editar el genoma humano heredable para eliminar determinadas enfermedades genéticas y que los padres que solicitaron el procedimiento puedan tener hijos sanos genéticamente relacionados con ellos, las condiciones cambian.

Es la primera vez que se presenta o se busca como opción intervenir antes de que exista un ser humano, ya que el proceso se llevaría a cabo en embriones o células germinales, y el cambio se realizaría en el genoma heredable, por lo que el procedimiento sería irreversible. Lo anterior presenta una posibilidad que hasta ahora no se tiene: realizar una intervención en el material genético de una sola persona y afectar a todos los que lo hereden. Es un horizonte nuevo dado que se afecta a más personas que la intervenida, más aún, no se puede calcular el número de personas que serán afectadas, ya que eso depende de las decisiones reproductivas de cada uno de los individuos que hereden el genoma modificado.

Esta condición nos enfrenta con un horizonte de posibilidades que hasta ahora la bioética no había considerado en el campo de la medicina. Usualmente se trataba de una relación médico-paciente en la que en todo momento existe una persona en concreto a la cual tratar y el área de impacto de la medicina se limita al paciente o, en casos como el de la cirugía fetal, a la madre y el feto, pero son solo dos los afectados, conocidos, identificables y señalables como individuos concretos.

Sin embargo, cuando nos referimos a editar el genoma humano heredable no existe una persona a tratar, sino que se elimina la enfermedad antes de que exista, y el nuevo genoma se transmite en la medida en la que las personas que nacen con él decidan tener descendencia, esto hace que el alcance temporal de la edición pueda ser ilimitado, al igual que el número de personas afectadas.

Retomando el ejemplo del mosquete y la bomba atómica, el primero sería la atención médica en donde el impacto es limitado al individuo y se puede identificar el daño que se genere, mientras que la bomba atómica sería la intervención genética, que presenta la posibilidad de afectar a un número de personas incalculable y con consecuencias que se verán a largo plazo.

Pensemos por ejemplo en una persona que es diagnosticada con tuberculosis, se le propone uno de los medicamentos como tratamiento y ciertas medidas para evitar contagiar a más personas y, usualmente, después de seguir las indicaciones médicas se cura. Este sería el equivalente del mosquete, un impacto individual en ambos casos y con consecuencias previsibles y limitadas.

Pensemos ahora en una pareja que, si decide tener un hijo sin ningún tipo de intervención médica, nacerá con enfermedad de Huntington. Ahora bien, si los padres optan por editar el genoma heredable de un embrión creado con sus células germinales, en principio tendrían un hijo sin Huntington, pero con su genoma heredable intervenido, el mismo que recibirían los descendientes de su hijo sin la posibilidad de revertirlo y, en caso de haber efectos adversos, —como los reportados con el reordenamiento del genoma o la activación o inactivación de genes— también serían transmitidos, siempre que exista descendencia. Esto hace que no se pueda calcular el número de personas afectadas, ni el grado de afectación.

Este caso sería el equivalente a la bomba atómica: en el momento en que se detonó, se destruyeron ciudades, murieron miles de personas, hubo daños irreversibles, y las consecuencias en ese momento eran incalculables, las cuales una vez que se presentan solo se pueden tratar, pero no se pueden evitar. Lo mismo ocurre con la edición del genoma humano heredable, una vez realizada la edición y que una persona nazca como resultado de ello, no se puede saber cuántas más se verán afectadas por la intervención, y todas las que hereden el genoma intervenido vivirán con las consecuencias en ellos, sin que exista la posibilidad de revertirlo, sino simplemente tratarlo paliativamente.

Estas características son las que hacen que nos enfrentemos con un nuevo horizonte de responsabilidad, como dice Hans Jonas:

El punto de partida aquí es que la inserción de otras dimensiones, globales y futuras, en nuestras decisiones cotidianas, mundano-prácticas, es una innovación ética con la que la técnica nos ha cargado; y la categoría ética que este nuevo hecho saca a la palestra se llama *responsabilidad* (Jonas, 1997, p.35).

Este tipo de intervención nos enfrenta con una característica reciente de la ética: tenemos consecuencias acumulativas al no tratarse únicamente de la intervención directa de una persona, limitada a un espacio y tiempo junto con sus consecuencias, sino que la intervención se lleva a cabo en el material genético que se hereda a los descendientes. En caso de que se encuentre un efecto adverso, este puede afectar a los descendientes, sin poder señalar hasta qué punto se presentará el daño, es "(...) un horizonte de responsabilidad enteramente nuevo, que se abre precisamente a partir del progreso de la técnica médica y de su equipamiento cada vez más exigente" (Jonas, 1997, p.106).

Ahora bien, se considera que la población en la que se centra esta intervención es particularmente vulnerable ya que no se encuentra presente al momento en que se lleva a cabo. Se puede dividir en dos grupos, A) quienes nacerán como resultado directo de modificar las células germinales o cigotos a partir del cual se desarrollará, que son en quienes se tiene el objetivo de eliminar una enfermedad hereditaria diagnosticada en sus padres; y B) los descendientes del primer individuo modificado, quienes heredarán un genoma intervenido y las consecuencias que conlleve.

Hans Jonas señala que este tipo de manipulación biológica-humana presenta el dilema moral en torno a "(...) que la posible acusación de la descendencia contra su creador ya no encuentra a nadie que pueda responder y purgar por ella, ni ningún instrumento de indemnización" (Jonas, 1997, pp.133–134). En primer lugar, esto es así porque se desconoce si se va a presentar alguna consecuencia, el momento en la vida del individuo modificado en que se puede dar y, en segundo lugar, porque tampoco se tiene el conocimiento de hasta qué generación se seguirían encontrando estas consecuencias y sus efectos adversos, momento en el que seguramente las personas involucradas en la toma de decisiones y la modificación genética, ya no podrán hacerse responsables de sus decisiones y acciones.

Ahora bien, como ya se señaló, esto no quiere decir que se deba frenar la investigación sobre la edición del genoma humano heredable, ya que tiene el potencial de ofrecer grandes beneficios a quienes de otro modo nacerían con una enfermedad genética hereditaria, las cuales pueden ser dolorosas físicamente, además de generar discapacidad y estrés, tanto en quienes las padecen, como en las personas que se encuentran a su alrededor, como es el caso de la enfermedad de Huntington o la fibrosis quística. Sin duda no se le negaría a alguien la posibilidad de nacer sin esta enfermedad y tener una mejor calidad de vida, sin embargo, esto no debería implicar que se realice un procedimiento sin tomar las precauciones que, en la medida de lo posible, aseguren el bienestar tanto del individuo modificado como el de sus descendientes.

Uno de los acercamientos propuestos para acompañar el desarrollo de esta tecnología es partir del temor frente a las consecuencias, el cual fue planteado por Jonas como una obligación,

El sentimiento adecuado del que hablamos es en gran medida el *temor*. Así que también éste gana un nuevo valor. Antes de escaso prestigio entre las emociones, considerado una debilidad de los miedosos, ahora ha de ser honrado y su cultivo convertirse en obligación ética. (...) Y ello porque, aparte del actual temor a la catástrofe de una guerra atómica para nosotros mismos, lo terrible después y para los aún no nacidos es lo que debe sumirnos en el espanto. Esto sólo podrá hacerlo la más viva fantasía si nos identificamos con esos seres humanos del futuro... y esto ya no es un acto de fantasía, sino de moral y del sentido de la *responsabilidad* que en ella tiene su origen (Jonas, 1997, pp.48–49).

Este temor debe ser en primer lugar, por la primera generación, lo que nos obliga a considerar los efectos fuera de destino y la activación o desactivación de genes que puede tener el potencial de sembrar tumores, reconociendo que los efectos fuera de destino simplemente señalan la posibilidad de un daño, pero no la magnitud ni el área afectada.

En segundo lugar, el temor nos debe obligar a considerar a los descendientes de la primera generación y la posibilidad de un daño al momento de heredar un genoma alterado. Una forma de hacerlo es reconociendo que sus intereses son similares a los

nuestros —así como los nuestros son semejantes a los de nuestros antepasados—, del mismo modo que nosotros procuramos gozar de buena salud, podemos asumir que ellos también querrían disfrutar de buena salud.

Esto nos lleva a una ética orientada al futuro, puesto que lo temido no ha sido experimentado. Como dice Jonas,

Aquí el *malum* representado tiene que asumir el papel del *malum* experimentado; y esa representación no aparece por sí misma, sino que ha de ser procurada adrede. De este modo, la procuración anticipatoria de dicha representación se convierte en el deber primero y, por así decirlo, preliminar de la ética que aquí buscamos (Jonas, 2014, Posición 1108).

Esto es, debemos asumir como experimentados los riesgos que se corren al alterar el genoma de un individuo, previo a su gestación y nacimiento. Si bien no es posible hacerlo en su totalidad, ya que se trata de un procedimiento que no ha sido realizado en personas, se puede tomar como punto de partida la información que se tiene gracias a la experimentación con células humanas, así como información que se obtenga de la experimentación con animales. Por ejemplo, en el 2015 el Junjiu Huang intentó editar la línea germinal humana y modificar el gen responsable de la β -talasemia en embriones humanos no viables. El producto obtenido no fue el esperado, ya que los embriones modificados presentaron mosaicismo genético —es decir, que se encontraron dos o más poblaciones de células que difieren en su composición genética en un mismo embrión— y efectos fuera de destino (Cyranoski & Reardon, 2015; P. Liang et al., 2015). Dos años más tarde, el biólogo reproductivo Shoukhrat Mitalipov reportó haber superado los obstáculos con los que se había encontrado Huang, liberando exitosamente el 67 por ciento de los embriones que modificaron (Fedford, 2017; Ma et al., 2017).

Pero ¿cómo es esto relevante para la ética basada en el temor? El hecho de encontrar una tasa de éxito del 67 por ciento, también se refiere a un 33 por ciento de probabilidades de fracaso, lo cual se traduce en el riesgo con el que se encontraría el individuo modificado.

Sin embargo, si se parte del temor y se reconoce la obligación que se tiene para con el futuro de la vida humana, estaríamos obligados a reducir lo más posible el riesgo antes de obligar a un individuo a encontrar en sí mismo estas estadísticas o, como lo plantea Jonas:

Un imperativo que se adecuara al nuevo tipo de acciones humanas y estuviera dirigido al nuevo tipo de sujetos de la acción diría algo así como: «Obra de tal modo que los efectos de tu acción no sean destructivos para la futura posibilidad de esa vida»; o, simplemente: «No pongas en peligro las condiciones de la continuidad indefinida de la humanidad en la Tierra»; o, formulado, una vez más positivamente: «Incluye en tu elección presente, como objeto también de tu querer, la futura integridad del hombre» (Jonas, 2014, Posición 1108).

Esto sería, reconocer las ventajas que puede conllevar la edición de la línea germinal humana y continuar con la investigación necesaria que permita disminuir los riesgos y consecuencias negativas con los que tendría que vivir la primera generación y sus descendientes, admitiendo la importancia de no poner en peligro la futura integridad del hombre, es decir, la importancia de una composición genética estable que no conlleve daños provocados por una intervención.

Esto es así porque tenemos la capacidad de desarrollar las técnicas necesarias que modifiquen de forma permanente al ser humano, no es simplemente una intervención que sea irreversible y que tenga efectos negativos conocidos que se puedan ponderar al tomar la decisión en torno a realizar o no la intervención; lo que se debe buscar es el desarrollo técnico que permita intervenir en las personas, realizando cambios con un bajo grado de incertidumbre. Esta capacidad causal es condición de responsabilidad, las personas involucradas en el desarrollo y aplicación de esta tecnología deben asumir qué se desprende de su actividad y es la misma que se le debe a las futuras generaciones.

Ahora bien, de acuerdo con Jonas, el daño causado tiene que ser reparado aunque las consecuencias no estuvieran previstas ni fuesen intencionales (Jonas, 2014, Posición 1108). Sin embargo, cuando hablamos de editar la línea germinal esto presenta problemas en relación con las dos poblaciones afectadas. Por un lado, para el individuo que nace genéticamente modificado, en quien el daño no puede ser reparado, ya que la edición se realiza en células germinales o embriones; por otro lado, en las generaciones que hereden dicha línea germinal, lo cual nos regresa al problema de no encontrar a quien pueda responder por las acciones que llevaron al problema que se enfrenta. Es por esto que se debe proteger a los que todavía no son: deben ser parte de la población

en la que se centra la responsabilidad al continuar con la investigación que eventualmente lleve a la edición de la línea germinal humana.

Responsabilidad en Hans Jonas

Ahora bien, la responsabilidad que trata Jonas se puede abordar desde dos puntos de vista distintos: (1) como imputación causal de actos cometidos y, (2) por lo que ha de hacerse, el deber del poder.

(1) En el primer caso se habla del poder causal que es condición de la responsabilidad, es decir: “El agente ha de responder de sus actos: es considerado responsable de las consecuencias del acto y, llegado el caso, hecho responsable en sentido jurídico” (Jonas 2014, Posición 2492), se habla de responsabilidad en un sentido legal y no propiamente moral, en donde el daño causado tiene que ser reparado.

Sin embargo, para hablar de responsabilidad en este sentido es necesario que exista una estrecha conexión causa-efecto, de modo que no existan dudas en torno a ella y las consecuencias no se pierdan en lo imprevisible.

Así mismo, con la idea de compensación en sentido legal –la reparación del daño— se mezcló la idea del castigo, la cual tiene un sentido moral y califica de moralmente culpable el acto causal, que tiene un mayor peso que las consecuencias, y la sanción se mide por el acto, por lo que se investiga el acto mismo. La distinción entre responsabilidad legal y moral se dio cuando se presentó la diferencia entre derecho civil y penal, pero el punto que tiene en común es que en ambos casos

(...) la «responsabilidad» se refiere a actos hechos y que adquiere realidad en el *hacer* desde fuera responsable a alguien por lo que ha hecho. El *sentimiento* que aquí acaso acompañe al agente, sentimiento por el cual asume interiormente la responsabilidad (sentimiento de culpa, arrepentimiento, disposición a expiar, pero también obstinado orgullo), es igual de retroactivo que el objetivo «tener que» responder de lo hecho (Jonas 2014, Posición 2517).

En este sentido, la responsabilidad no presenta fines, sino que es la carga formal propia de toda acción causal y que implica que se le pueden pedir cuentas, es decir, es

la condición previa de la moral dado que para que pueda serlo tiene que estar enfocada en todo momento en el bien humano.

Esta es la lógica que sostiene las demandas por negligencia médica. Cuando existe una mala práctica médica que tiene como consecuencia la lesión o muerte de un paciente, se puede presentar una demanda solicitando una compensación económica, pero solo en el caso de que haya habido algún daño, es decir, alguna pérdida física, económica y/o emocional. En estos casos se exige que el personal médico involucrado y/o la institución de salud respondan por los actos que dieron lugar al daño, esto es, a las consecuencias de esos actos.

(2) En el segundo caso, la responsabilidad por lo que se ha de hacer, se refiere a la responsabilidad que se tiene por aquello que exige mi acción, “aquello «por lo» que soy responsable está fuera de mí, pero se halla en el campo de acción de mi poder, remitido a él o amenazado por él” (Jonas 2014, Posición 2536).

Jonas plantea que la responsabilidad se encuentra entre la demanda de la cosa y la conciencia moral del poder, es decir, entre la falta de garantía de su existencia y la obligación de su causalidad en la conciencia moral del otro. Es en ese yo activo donde se combinan el sentimiento afirmativo de responsabilidad y que engloba el ser de las cosas (Jonas 2014, Posición 2544).

Por lo tanto, no se refiere simplemente a la responsabilidad como la capacidad de responder por los actos realizados, sino a la que se da por la capacidad de causalidad en relación con la cosa que no tiene garantizada su existencia, lo cual implica una conciencia moral del poder, a diferencia de una respuesta después de haber realizado una acción y tener las consecuencias presentes. Es decir, en la responsabilidad en sentido moral se hace referencia a una responsabilidad orientada al futuro.

Es importante recordar que al hablar de responsabilidad en sentido legal se trata de las consecuencias y cómo es que la persona a quien se le adjudican ha de responder frente a ellas, en cambio, en el caso de la responsabilidad en sentido moral como plantea Jonas:

Las circunstancias o un convenio han puesto bajo mi custodia el bienestar, el interés, el destino de otros, y eso significa que mi control *sobre* ellos incluye también mi obligación *para con* ellos. El ejercicio del poder si la observancia del deber es entonces «irresponsable», es decir, constituye una

ruptura de esa relación de fidelidad que es la responsabilidad (Jonas 2014, Posición 2562).

Pensemos ahora nuevamente en la edición del genoma humano heredable. Indudablemente ha de estar presente la responsabilidad en sentido legal, la cual buscaría asegurar que el procedimiento se lleve a cabo de la mejor forma posible sin recurrir a atajos y considerando todas las guías y procedimientos disponibles, que las personas involucradas en la edición respondan por sus actos, y que de haber una mala práctica médica y/o técnica, se pueda solicitar o exigir una compensación.

Sin embargo, la responsabilidad por lo que se ha de hacer –el deber del poder— implica un mejor cuidado del futuro individuo genéticamente modificado. En este caso se reconoce que aquello por lo que se es responsable está fuera de quien lleva a cabo la acción, es decir, los involucrados en la edición genética son responsable de las células germinales y los cigotos que dan lugar a un ser humano genéticamente modificado, en tanto tienen la capacidad de intervenir y crear cambios sin la posibilidad de ser corregidos y con consecuencias hasta ahora desconocidas; se reconoce que las células germinales y los cigotos están fuera de los agentes que llevan a cabo la edición genética y que se es responsable de ellos puesto que se encuentran en el campo de acción del poder, remitidos o amenazados por él, es decir, por la capacidad de intervenir su genoma heredable.

Llevar a cabo la edición del genoma humano heredable sin la observación del deber que se tiene para con los individuos resultado del procedimiento, es entonces irresponsable puesto que establece una separación entre el cuidado del interés de otros y la obligación que conlleva el control que se tiene sobre ellos.

Responsabilidad colectiva

La edición del genoma humano heredable para eliminar enfermedades monogénicas no es un procedimiento que pueda llevar a cabo una sola persona: participan en su realización diversos actores, desde los países donde se realizan los procedimientos, así como los médicos y hasta los padres que buscan este tipo de intervención para tener descendientes sanos genéticamente relacionados con ellos.

¿Cómo hemos de entender entonces la responsabilidad, cuando no existe una única relación directa entre aquello que exige la acción y el agente cuyo poder afecta al primero? ¿cuándo el campo de acción de diversos agentes perjudica a aquello que reclama la acción? En este caso, las acciones de médicos, personal de laboratorio, padres, instituciones de salud y gobiernos, entre otros, afectan a las células germinales y/o cigotos que darán lugar a un ser humano genéticamente intervenido.

Cuando la suma de las acciones de diversas personas da como resultado un evento la responsabilidad se diluye al no poder señalarse a un único agente responsable. Sin embargo, la acción de uno solo de los agentes no tendría las mismas consecuencias y, por lo tanto, la misma responsabilidad.

Ahora bien, en el caso de la edición del genoma humano heredable no se debería permitir que la responsabilidad se diluya entre los agentes involucrados, sino que cada uno de ellos ha de reconocer el papel que juega en el proceso y asumir la responsabilidad que corresponde a su actuar.

Se estaría entonces hablando de una responsabilidad colectiva basada en una actividad cooperativa compartida. De acuerdo con Michael Bratman, este tipo de actividad destaca un tipo distintivo de interacción interpersonal y está conformado por tres rasgos característicos: (i) capacidad de respuesta mutua, (ii) compromiso con la actividad conjunta y (iii) compromiso de apoyo mutuo (Bratman, 1992, p.328).

(i) En el caso de la actividad cooperativa compartida, la capacidad de respuesta mutua se refiere a que cada agente que participa en la actividad intenta responder a las intenciones y acciones del otro, sabiendo que el otro intenta responder de manera similar. Cada uno de los participantes busca orientar su comportamiento prestando atención al comportamiento del otro y sabiendo que el otro también busca hacer lo mismo.

(ii) En el compromiso de actividad conjunta, cada participante está comprometido con la actividad conjunta, y su mutua capacidad de respuesta está en función de alcanzar este compromiso.

(iii) En el compromiso de apoyo mutuo, cada participante se compromete a apoyar los esfuerzos del otro para que pueda desempeñar su papel en la actividad conjunta.

Cuando hablamos del trabajo para la edición del genoma humano heredable cabe preguntar si estos rasgos se cumplen. En primer lugar, la capacidad de respuesta mutua

la podemos ver cuando la investigación avanza como un todo, es decir, las personas involucradas prestan atención al trabajo de otros y de acuerdo con los resultados reportados y publicados adaptan y modifican su propio trabajo. En segundo lugar, el compromiso de actividad conjunta se ve cuando los involucrados tienen la intención de eliminar enfermedades del genoma humano heredable, cuando trabajan por diseñar una herramienta que permita la modificación genética con el menor número de consecuencias negativas para quien nazca con la alteración genética. Por último, el compromiso de apoyo mutuo está presente cuando existe colaboración entre los involucrados, es decir, cuando se plantean intercambios entre universidades, estancias de investigación, coautorías entre académicos e investigadores de distintas instituciones.

Si bien no es una colaboración en el sentido en que las personas trabajan con el mismo objeto propio del proyecto —por ejemplo, al pintar una casa, los involucrados pintan la misma casa—, lo es en tanto las personas que colaboran trabajan con la misma finalidad en mente: editar el genoma humano heredable para eliminar enfermedades genéticas.

Ahora bien, para que podamos hablar de una actividad cooperativa compartida es necesario que cada agente participante tenga la intención de que el grupo realice la acción conjunta de acuerdo con subplanes que se entrelazan —*subplans that mesh*—. En una actividad cooperativa compartida, entonces, cada agente tiene la intención de que el grupo realice J de acuerdo con los subplanes que se entrelazan y cada uno de ellos son agentes intencionales participantes. Si esto me obliga a incluir la eficacia de su intención y subplanes en el contenido de mi intención relevante, entonces también me obliga a incluir la eficacia de mi propia intención y subplanes en este contenido, de lo contrario, habría en el contenido de mi intención una profunda asimetría (Bratman 1992, pág. 332-333).

Bratman plantea que para poder hablar de una actividad cooperativa compartida es necesario cumplir con las siguientes condiciones:

Se necesita que dos personas tengan la intención de llevar a cabo un tipo de acto conjunto, y cada una de estas personas tiene la intención de hacerlo con subplanes que se entrelazan, los subplanes de la primera persona se entrelazan con los subplanes de la segunda persona, y ambas tienen la intención de que se dé este entrelazamiento. Las

intenciones de la primera no están coaccionadas por la segunda persona y, de igual manera, las intenciones de la segunda persona no están coaccionadas por la primera persona. De igual manera, las intenciones de la primera y segunda persona conllevan una mínima cooperación estable. Y es de conocimiento entre las personas participantes lo anterior, es decir, ambas saben que buscan realizar un acto en conjunto, que buscan que se realice con subplanes que encajan, que no existe coacción entre ellas, y que hay una cooperación mínima estable.¹⁹

Trasladado a la edición del genoma humano heredable, lo podemos entender de la siguiente forma:

Una persona X y una persona Y tienen la intención de editar el genoma humano heredable, X y Y se proponen hacerlo siguiendo subplanes que se entrelazan entre ellos, es decir, los subplanes de X se entrelazan con los subplanes de Y, y los subplanes de Y se entrelazan con los subplanes de X. Así mismo, X no ha sido coaccionado por Y, e Y no ha sido coaccionado por X, existe una cooperación mínima estable entre ambos, y los dos —X e Y— saben que están trabajando para lograr la edición del genoma humano heredable llevando a cabo subplanes que se entrelazan entre sí.²⁰

Esto quiere decir que los actores dentro de la actividad cooperativa compartida tienen la intención de editar el genoma humano heredable, y cada uno de ellos tiene la intención de hacerlo siguiendo planes que se entrelazan con los de los demás participantes, es decir, el desarrollo de la edición se da en conjunto y con base en los avances,

¹⁹ (1) (a) (i) Tengo la intención de que J.

(1) (a) (ii) Me propongo que J de acuerdo con y debido a los subplanes que se entrelazan de (1) (a) (i) y (1) (b) (i).

(1) (b) (i) Tiene la intención de que J.

(1) (b) (ii) Tiene la intención de que J de acuerdo con y debido a los subplanes que se entrelazan (1) (a) (i) y (1) (b) (i).

(1) (c) Las intenciones en (1) (a) y en (1) (b) no son coaccionadas por el otro participante.

(1) (c) Las intenciones en (1) (a) y (1) (b) son mínimamente cooperativamente estables.

(2) Es de conocimiento común entre nosotros que (1) (1992, pág. 338).

²⁰ (1) (a) (i) Tengo la intención de editar el genoma humano heredable.

(1) (a) (ii) Me propongo editar el genoma humano heredable de acuerdo con y debido a los subplanes que se entrelazan de (1) (a) (i) y (1) (b) (i).

(1) (b) (i) Tiene la intención de editar el genoma humano heredable.

(1) (b) (ii) Tiene la intención de que editar el genoma humano heredable de acuerdo con y debido a los subplanes que se entrelazan de (1) (a) (i) y (1) (b) (i).

(1) (c) Las intenciones en (1) (a) y en (1) (b) no son coaccionadas por el otro participante.

(1) (c) Las intenciones en (1) (a) y (1) (b) son mínimamente cooperativamente estables.

(2) Es de conocimiento común entre nosotros que (1)

descubrimientos y desarrollos que uno o varios de los actores tenga, los demás adaptan su trabajo individual prestando atención al trabajo de los otros para alcanzar la edición del genoma humano heredable.

Así mismo, ninguno de los participantes es coaccionado para que lleve a cabo su investigación, sino que la realiza voluntariamente, y la cooperación que se da entre ellos es estable. Por último, cada uno de los involucrados sabe de las condiciones anteriores, es decir, sabe que existe una cooperación entre él y el resto de la comunidad científica que busca la edición del genoma humano heredable y que la investigación de uno afecta a la de otros y viceversa.

Por último, Bratman plantea que para que se dé una acción cooperativamente neutra es necesario que exista una intención y acción receptivamente mutua, la cual podemos ver cuando se establece un diálogo entre los involucrados en la edición del genoma humano heredable, presente en forma de congresos, publicaciones en revistas científicas y la interacción que desencadena, cumbres internacionales que buscan delimitar la investigación, y divulgación científica, por mencionar algunos ejemplos.

Esta actividad cooperativa compartida es la que nos permite hablar de una responsabilidad colectiva dado que los participantes tienen la misma intención —eliminar enfermedades monogénicas del genoma humano heredable— y buscan llevarla a cabo de acuerdo con subplanes que se entrelazan. Es en esta actividad cooperativa compartida que podemos hablar de una responsabilidad colectiva dada la capacidad de causalidad de los involucrados en relación con quienes no tienen garantizada su existencia, lo cual también hace referencia a una responsabilidad orientada al futuro.

Dentro de la responsabilidad colectiva, también es importante incluir a los gobiernos de los países donde se lleva a cabo la investigación y eventual edición del genoma humano heredable. Si bien no se puede hablar de una participación, como el caso de los médicos que llevan a cabo el procedimiento, si podemos hablar de responsabilidad en tanto establecen los parámetros legales dentro de los cuales se permite la investigación e intervención del genoma humano heredable, o prohíben que se realice cualquier tipo de procedimiento que pueda alterar el material genético de un individuo.

Pensemos por ejemplo en el caso de Israel, de acuerdo con la ley número 5759/1999, artículo 3, ninguna persona deberá realizar actos de intervención en las células de cualquier persona con alguno de los siguientes fines: clonación humana y provocar la creación de una persona mediante el uso de células reproductivas que se han sometido a una modificación genética intencional permanente, es decir, terapia génica de la línea germinal (Brena Sesma y Romeo Casabona, 2006a, p.725). Por otro lado, en México se busca fomentar proyectos en temas de diagnósticos, fármaco-genómica y terapia génica, así como la creación de comisiones de ética, de investigación y otra de bioseguridad al tratarse de ingeniería genética en seres humanos.

En Israel la ley prohíbe la terapia génica de la línea germinal, mientras que en México se señala la necesidad de crear comisiones que supervisen temas de ingeniería genética. El gobierno de Israel asumió la responsabilidad en torno a la edición del genoma humano heredable y la prohibió, acto que puede ser criticado, pero lo hizo con miras a proteger a su población, mientras que en México las regulaciones son lo suficientemente laxas como para que se puedan realizar procedimientos sin infringir las leyes y, en este caso, México puede y debería ser señalado como irresponsable al no proteger a las personas en el ámbito de la edición del genoma humano heredable.

Esta falta de regulaciones y de responsabilidad por parte del gobierno de México, puede llevar a la práctica del turismo médico en genética, que personas y médicos de países donde este tipo de intervenciones están prohibidas, viajen a éste país a realizar este tipo de procedimientos sin temor a infligir leyes ni enfrentarse a represalias gracias a la falta de regulaciones.

Ahora bien, retomando el tema de la actividad cooperativa compartida, aún hay un grupo de personas que falta por señalar: los futuros padres que buscan este procedimiento para tener hijos genéticamente relacionados con ellos y sin una enfermedad monogénica en particular. Se podría argumentar que los padres no participan en el proceso de edición genética, puesto que no intervienen en dicho proceso y no son ellos quienes regulan lo que se puede o no hacer en los países, sino que su participación se limita a proporcionar el cigoto o las células germinadas que se buscaría editar, pero no realizan ninguno de los procedimientos necesarios para la edición genética. Sin embargo, esto

no quiere decir que los podamos advertir como ajenos a la responsabilidad colectiva, simplemente señala que su participación es distinta, pero no por ello exenta de responsabilidad.

Ignorancia culpable

La responsabilidad de los padres recae en la decisión de recurrir a la edición del genoma humano heredable de su futura descendencia como alternativa para que nazcan sanos.

Ahora bien, esta decisión, más allá de estar motivada por el deseo de los padres de tener hijos genéticamente relacionados con ellos, debe tomarse con el conocimiento suficiente y pertinente, asumiendo así su responsabilidad como padres.

Se podrá argumentar que los padres usualmente no tienen la formación necesaria para entender en qué consiste el procedimiento para la edición genética, los riesgos que conlleva y demás consecuencias. Pensemos, por ejemplo, en la pareja que busca tener un hijo que nazca sin Corea de Huntington. Si la madre es diseñadora gráfica y el padre es abogado, ninguno de los dos tiene la formación necesaria para entender en qué consiste la edición del genoma humano heredable. Sin embargo, la falta de conocimiento o su formación profesional no los exime de culpa, en este caso la ignorancia de los padres es criticable, lo que Holly Smith señala como *ignorancia culpable* (1983).

De acuerdo con Smith existen tres casos en los que podemos afirmar que una persona no puede ser excusada por sus actos, ya que debería haberse dado cuenta de lo que estaba haciendo: (i) deficiencia de investigación, (ii) prevención del descubrimiento posterior y (iii) inferencia diferente.

(i) Deficiencia de investigación: una persona S habría sabido que un acto B estaba equivocado si S hubiera investigado la situación tan a fondo como debería haberlo hecho, con el cuidado y la atención necesaria.

Por ejemplo, un médico que no leyó un artículo sobre el efecto dañino de tratar infantes con altas concentraciones de oxígeno, lo aplicó en un bebé como tratamiento y lo perjudicó.

(ii) Prevención del descubrimiento posterior: S hubiera creído que B estaba equivocado si no hubiera inducido (o eliminado) una condición que le impidiera en el momento T1 adquirir la verdadera creencia en cuanto a la naturaleza de B.

Por ejemplo, una persona miope pero no legalmente obligada a utilizar lentes – gafas— para conducir, decide salir de casa sin ellos porque va retrasada al trabajo y no los encontró rápidamente. Manejando se desvía bruscamente para evitar atropellar un perro a su lado izquierdo y hiere gravemente a un niño que caminaba a su lado derecho. Si se hubiera puesto los lentes antes de salir de casa, habría visto al niño a tiempo y no se hubiera desviado, evitando así lastimarlo.

(iii) Inferencia deficiente: S habría creído que B estaba equivocado si hubiera hecho la inferencia justificada por sus creencias de fondo (tal vez no hizo inferencia alguna o quizás hizo una injustificada).

Por ejemplo, una agente de bienes raíces le avisa a su esposo que el miércoles necesitará utilizar el auto familiar para mostrarle una propiedad a un cliente. El esposo olvida la conversación y el miércoles en la mañana no se pregunta si su esposa podría necesitar el auto, así que lo toma para llegar a su trabajo en lugar del autobús y la agente se ve obligada a cancelar su cita. Si el esposo hubiera preguntado a su esposa, habría recordado su pedido.

Ahora bien, retomando el caso de la pareja que busca tener un hijo sin Huntington, la falta de conocimiento científico sobre intervención genética, genoma heredable y no heredable, enfermedades monogénicas y poligenéticas, y mutaciones de novo –por mencionar solamente algunos ejemplos— no los exime de culpa ni responsabilidad. La ignorancia culpable que se les puede señalar es deficiencia de investigación, ya que tener un hijo con su genoma heredable intervenido no es una decisión que se deba tomar en un momento de emergencia sin oportunidad de analizar y considerar todas las opciones, sino que los padres tienen el tiempo de saberse portadores de la enfermedad monogénica y optar por la ingeniería genética como medio para tener descendencia sana.

Una decisión que requiere tiempo para concretarse también señala un plazo de tiempo que se puede invertir investigando, por ejemplo, cuáles son las opciones reproductivas actualmente disponibles, en qué consiste la terapia génica, qué quiere decir que se intervenga el genoma heredable, las técnicas disponibles y sus consecuencias negativas, la información que hasta el momento se ha obtenido de ensayos preclínicos, o cuáles son las incógnitas todavía presentes en torno a este tipo de investigación, es decir, se tiene el tiempo para adquirir una base epistémica pertinente a la situación.

Se podrá argumentar que los padres no tienen la formación profesional para adentrarse en estos temas y entender a profundidad las respuestas, pues recordemos que en nuestro ejemplo la madre es diseñadora gráfica y el padre abogado. Sin embargo, existen recursos que les permiten entender las implicaciones de sus decisiones, por ejemplo, en la plataforma YouTube se pueden encontrar videos realizados por *The Royal Society* (2016) o *Nature* (2011) en donde explican qué es la edición genética, cómo funciona y cuáles son algunas de las técnicas. También existe literatura pensada para personas sin formación científica como *El Gen. Una historia personal* de Siddhartha Mukherjee (2017), donde se plantean los riesgos de la intervención de la línea germinal o los problemas que las técnicas conllevan. El texto es divulgativo, y no conlleva el rigor científico que se le exige a quienes realizar modificaciones de genoma humano al momento de exponer sus técnicas, pero tiene información que permite ampliar el panorama de las personas en torno al tema de la genética.

También hay artículos accesibles para personas interesadas sin un profundo conocimiento sobre ciencias, como por ejemplo *Turns out CRISPR editing can also vandalize genomes* (Regalado, 2018b), *Another “CRISPR Calamity”? U.K. Team Reports CRISPR-Induced Gene Rearrangements* (LeMieux, 2018) y *Potential DNA damage from CRISPR has been ‘seriously underestimated,’ study finds* (Begley, 2018), textos en los que se señalan los efectos adversos con los que se ha encontrado la terapia génica; o páginas como *Genética comunicación* (Genética Comunicación, 2021), donde un equipo interdisciplinario de biólogos, médicos y personas con formación en ética y comunicación busca informar al público en general sobre temas de genética, explicando qué es la edición genética, qué son las terapias génicas y cuáles son las preocupaciones éticas de la edición del genoma, por mencionar unos temas que abordan.

Este tipo de herramientas permitirían que la pareja sin formación en medicina, genética ni biología pueda informarse sobre la edición genética, beneficios, riesgos, alternativas y demás temas que sea pertinente conocer antes de decidirse por la edición del genoma heredable de sus células germinales o un cigoto.

Smith plantea que un acto ensombrecedor –*benighting act*— es un acto inicial en el que el agente no mejora su posición cognitiva y, como resultado de su ignorancia, comete un acto inconsciente negligente –*unwitting wrongful act*—.

Ahora bien, para que se pueda hablar de ignorancia culpable es necesario que se presenten tres características: (i) un acto inconsciente negligente que debe estar justificado en relación con las creencias reales del agente, (ii) no debe ser un acto precipitado, y (iii) el agente debe ser culpable de realizar el acto ensombrecedor anterior. La tercera característica es esencial para cualquier caso en el que sea plausible afirmar que el acto inconsciente negligente es culpable, mientras que la primera y la segunda son necesarias para asegurar que cualquier culpabilidad por el acto inconsciente negligente solo se pueda atribuir a la ignorancia culpable del agente, y no a alguna característica ajena al caso (Smith, 1983, p.548).

Retomemos nuevamente el caso de los padres que buscan tener un hijo sano genéticamente relacionado con ellos. Cumplen la primera característica, al asumir como correcto que la fuente de información en torno al procedimiento que buscan realizar para tener un hijo sin una enfermedad monogénica determinada es el médico al cual recurren, y no buscan informarse en torno a dicho procedimiento para editar el genoma humano heredable.

En segundo lugar, no es un acto precipitado ya que tomar la decisión de producir descendencia genéticamente intervenida no se da en un entorno de emergencia, no está presente en un único momento que exige nuestra decisión o se pierde la oportunidad, sino que se dispone del tiempo suficiente para informarse, sin que ello afecte el procedimiento, si es que se opta por la edición del genoma humano heredable para eliminar el gen responsable de la Corea de Huntington.

Por último, que el agente sea culpable de realizar el acto ensombrecedor lo vemos cuando la pareja no busca fuentes confiables de información que les permita conocer sobre la edición genética, las ventajas y desventajas actuales, alternativas reproductivas, etc., que les ayuden a tomar la mejor decisión para su futuro hijo.

Ahora bien, es importante señalar que la intención detrás del acto ensombrecedor tiene un papel importante. El motivo por el cual una persona o pareja buscaría la edición

del genoma humano heredable para tener hijos genéticamente relacionados y sin una enfermedad determinada debe ser considerada, puesto que existen varias opciones. Si lo que se busca es ser padres, la primera opción que se presenta es la adopción, la cual conlleva un beneficio para un individuo que de otra manera no tendría un núcleo familiar; como segunda opción está la donación de embriones, los cuales pueden ser implantados en la futura madre, quien experimentaría el embarazo, si es que para ella esa experiencia conlleva un valor positivo; y en tercer lugar se puede optar por la donación de óvulos o espermatozoides, dependiendo de cuál de los progenitores tenga la enfermedad genética que se busca evitar.

Todas estas opciones permiten que las personas puedan tener hijos y desarrollarse como padres. Sin embargo, cuando la opción que motiva la búsqueda de la edición del genoma humano heredable es querer tener hijos con los que se esté genéticamente relacionado, no se está buscando solamente la maternidad o paternidad, sino también transmitir su genoma y que este sea un factor determinante en la decisión reproductiva que no puede ser obviado.

La motivación de querer tener hijos con los que se comparta parte del genoma, aun cuando existen diversas opciones reproductivas con un menor grado de incertidumbre, los lleva a cometer un acto ensombrecedor que resulta en un acto inconsciente negligente, y he ahí que se pueda señalar la ignorancia culpable de los padres.

Este señalamiento de la ignorancia culpable no busca poner a los padres en evidencia y crear una cacería de brujas, pero sí busca mostrar la responsabilidad que tienen para con sus hijos. Si consideran la intervención del genoma heredable de su descendencia, tienen la responsabilidad de buscar la información que les permita tomar la decisión con conocimiento de causa, aunque en este caso se refiera a saber que existen incógnitas desconocidas.

Jonas señala esta responsabilidad que los padres tienen con los hijos cuando dice que:

El deber de cuidar al niño existente y engendrado por nosotros se puede fundamentar –también sin contar con el sentimiento— en nuestra responsabilidad fáctica de que somos los *autores* de su existencia y, luego, en el

derecho al que esa existencia se hace acreedor; es decir, se puede fundamentar a pesar de la ausencia de reciprocidad a la que alude el principio clásico de derechos y deberes, los cuales aquí son unilaterales (Jonas, 2014, posición 1374).

Es decir, los padres son responsables de los hijos que tengan gracias a la terapia génica, así como de las consecuencias derivadas de la intervención, pero no simplemente como los autores de su existencia, sino como aquellos que buscaron la intervención de su genoma humano heredable sin conocimiento completo de las consecuencias—recordemos que hay información que se puede obtener de ensayos preclínicos— y sin posibilidad de corregirlo, si es que se presenta una consecuencia que comprometa en gran medida su calidad de vida.

Ahora bien, esta responsabilidad no se limita a los descendientes de los padres que buscan hijos sin una determinada enfermedad genética, sino que se extiende a las generaciones futuras que se vean impactadas por la decisión. Jonas lo plantea cuando dice que:

Puesto que los hombres futuros estarán ahí en cualquier caso, otorga a su no solicitada existencia, si es que se ha llegado a eso, el derecho a acusarnos a los hombres anteriores de ser los autores de su desdicha, si hubiéramos echado a perder el mundo o la naturaleza humana mediante un obrar frívolo y evitable. Mientras que de su existencia sólo pueden hacer responsables a quienes directamente los han engendrado (e incluso ahí solamente tienen derecho a quejarse si el derecho de los hombres a la prole se pone en cuestión por alguna razón concreta), de las condiciones de su existencia pueden hacer responsables a sus lejanos antepasados o, en general, a los autores de esas condiciones. Existe, pues, para nosotros los hombres de hoy, en razón del derecho de la existencia—ciertamente todavía no presente, pero que cabe anticipar— de hombres posteriores, un deber de autores, que responde a ese derecho, deber del cual somos responsables frente a ellos con aquellos de nuestros actos que alcanzan la dimensión de tales efectos (Jonas, 2014, Posición 1399).

Es el deber que los padres comparten con las personas que ayudan a que sea posible la edición del genoma humano de su descendencia y a quienes se les puede acusar, ya que serían los autores de sus desdichas relacionadas con dicha edición. Es

importante señalar que, a pesar de la base epistémica que los involucrados tengan en relación con la edición genética, no por ello dejan de tener responsabilidad para con las personas que nazcan como consecuencia de este tipo de procedimientos.

Cabe preguntar ¿cómo es que se puede esperar que los padres se den cuenta de las repercusiones de sus actos? dado que no tienen la formación necesaria para hacerlo, no han estudiado biología ni medicina, y la tecnología para la edición genética no es algo que forme parte de su entorno, sino que se encuentran con los resultados de esta, como la insulina que utilizan los diabéticos o los alimentos genéticamente modificados que comúnmente se consumen.

Si bien es cierto que no pueden conocer los pormenores del procedimiento ni participar en la intervención de sus células germinales o cigotos, sí pueden llegar a entender en qué consiste la terapia génica, qué implica realizarla en la línea germinal, las técnicas disponibles, los riesgos que se hicieron evidentes en ensayos preclínicos, o la existencia de incógnitas desconocidas. Todo ello para contar con la base epistémica adecuada a su rol o posición dentro del proceso, que les permitirá tener descendencia genéticamente relacionada con ellos y sin una enfermedad monogénica específica.

Sin embargo, ¿por qué los padres deben tener una base epistémica al optar por la intervención en el genoma heredable de su futuro hijo? ya que cuando se recurre a un médico se asume que ellos son quienes tienen la formación necesaria para tratar enfermedades y proponer las mejores alternativas. Y no podemos negar que los médicos tienen la formación, experiencia y conocimiento para ser responsables de tratar a sus pacientes, pero también es cierto que en la práctica médica existe el reconocimiento de la autonomía del paciente, tan es así que en ciertas situaciones se solicita que los pacientes o los responsables legales del mismo firmen un consentimiento informado, después de haberles proporcionado la información relacionada con su caso y de haber tomado una decisión sobre qué hacer, o por cuál terapia optar, por ejemplo.

Se reconoce el papel del paciente –o responsable legal— como agente capaz de tomar decisiones, y es en este reconocimiento que también podemos hablar de la importancia de los padres de procurarse una base epistémica adecuada para tomar decisiones en relación con su descendencia y la intervención a su genoma heredable.

A modo de recapitulación, el avance en la tecnología ha permitido que actualmente se presente la edición del genoma humano heredable como una opción que permita eliminar enfermedades antes de que se presenten en un individuo, pero es importante señalar que la capacidad causal es condición de responsabilidad, y este caso no es la excepción, la posibilidad de intervenir un genoma heredable antes de que exista la persona con ese genoma, implica responsabilidad para quienes tienen la capacidad para llevar a cabo esta edición genética. Se trata de responsabilidad en sentido moral orientada al futuro, del cuidado del individuo genéticamente modificado.

Ahora bien, en este tipo de procedimiento interviene diversas personas, lo cual nos lleva a hablar de una responsabilidad colectiva basada en una actividad cooperativa compartida, en donde todos los involucrados colaboran con la misma finalidad: eliminar enfermedades genéticas.

Ahora bien, la responsabilidad de los padres recae en la decisión de buscar la edición del genoma heredable de su descendencia, y debe reflejarse en la toma de decisión basada en el conocimiento suficiente y pertinente en torno al procedimiento.

Es importante señalar que la falta de información no justifica el acto irresponsable de los padres, sino que la misma responsabilidad los obliga a buscar los recursos necesarios para tener los elementos suficientes que les permitan tomar la mejor decisión para su descendencia, o de lo contrario estaría incurriendo en ignorancia culpable.

En conclusión, las nuevas posibilidades gracias al avance tecnológico son condición de responsabilidad, y en este caso de responsabilidad colectiva en donde participan todos los involucrados, incluidos los padres. Esta responsabilidad se puede asumir, en parte, considerando propuestas bioéticas que buscan el cuidado de los afectados, a continuación se presentarán siete propuestas.

Capítulo 6. Propuestas bioéticas

Características de la tecnología

Junto con la responsabilidad que tienen todos los involucrados en la edición del genoma heredable de un futuro ser humano, también es importante considerar una de las características propia de la tecnología, misma que inevitablemente se aplica para la edición del genoma humano heredable.

David Collingridge plantea que la tecnología tiene dos características: (1) por un lado, nuestro conocimiento de su interacción con la sociedad es tan deficiente que las consecuencias sociales perjudiciales de la tecnología completamente desarrollada no pueden predecirse con la confianza suficiente para justificar la imposición de controles; (2) cuando una tecnología está lo suficientemente bien desarrollada y difundida como para que sus consecuencias sociales perjudiciales se hagan evidentes, ya no es fácil de controlar. El control aún puede ser posible, pero se ha vuelto muy difícil, costoso y lento. Esto es porque la sociedad y el resto de las tecnologías se ajusta gradualmente a la nueva tecnología, de modo que cuando está completamente desarrollada cualquier cambio importante en la nueva tecnología requiere cambios en muchas otras y en instituciones sociales y económicas, lo que hace que su control sea disruptivo y costoso (Collingridge, 1980, pp.17–18).

Esto es lo que Collingridge planteó como el dilema de control, es decir, intentar controlar una tecnología es difícil, y en ocasiones imposible, porque durante las primeras etapas, cuando se puede controlar, no se puede saber lo suficiente sobre sus consecuencias sociales nocivas para justificar el control de su desarrollo, pero cuando las consecuencias son evidentes, el control se ha vuelto costoso y lento (Collingridge, 1980, p.19).

La edición del genoma humano heredable cuenta con estas características. Actualmente la tecnología para lograrlo está en sus primeras etapas, se continúa investigando y no se ha utilizado para editar células germinales que formen posteriormente un

cigoto que eventualmente llegue a término, ni embriones que llegan a término, y no sabemos cuáles son las consecuencias sociales nocivas que pueda tener. Podemos suponer que habrá problemas de discriminación, de justicia en relación con el acceso a esta tecnología, o con las condiciones que aseguradoras pondrán a quienes quieran contratar un seguro médico y hayan nacido como resultado de la edición a su genoma humano heredable, por mencionar tres ejemplos, pero no podemos saber cuáles serán todas las consecuencias.

Estas consecuencias las veremos después de que diversas personas que busquen tener descendencia sana genéticamente relacionadas con ellas tengan hijos con su genoma heredable intervenido y ellos a su vez se reproduzcan. Solo entonces se podrá ver el efecto que la tecnología para edición genética tiene en las personas afectadas por ella. Sin embargo, cuando llegue este momento será más difícil intervenir para resolver estos problemas, habrá otras tecnologías que se relacionen con la de edición del genoma humano heredable —por ejemplo, la de reproducción asistida— o prácticas sociales, como decisiones reproductivas, interrelacionadas con la edición del genoma humano heredable para tener descendencia sana, lo cual hará que aplicar un control a la tecnología sobre la edición del genoma humano heredable sea costoso, lento y disruptivo, pues una vez que se aplique lo suficiente como para ver sus consecuencias habrá más elementos en juego que necesitarán también adaptarse.

Ahora bien, esto no quiere decir que se deba frenar la investigación y posible aplicación de una tecnología que permitiría que personas con enfermedades genéticas discapacitantes tengan hijos genéticamente relacionados con ellos, sino que, si la posibilidad de error es inevitable, debemos aprender a vivir con ella y prepararnos para encontrar nuevos errores y solucionarlos.

Collingridge explica que al tomar decisiones bajo ignorancia —donde no sabremos sus consecuencias sino después de haber aplicado la tecnología— es importante tener la capacidad de descubrir información que muestre que la decisión es incorrecta y la capacidad de reaccionar a esta si alguna vez sale a la luz, a largo plazo lo que se lograría es que la tecnología sea insensible al error (Collingridge, 1980, p.30).

Para descubrir información que muestre que la decisión es incorrecta y para tener la capacidad de reaccionar a esta, se presentan a continuación siete recomendaciones

bioéticas que, si bien no resolverán todos los problemas y consecuencias que se desprendan de iniciar con la edición del genoma humano heredable, buscan poder descubrir esta información y cuidar de quienes pueden llegar a verse más afectados por todo el proceso: las personas que nazcan con su genoma heredable modificado

Recomendaciones bioéticas:

- (i) Creación de un acuerdo internacional jurídicamente vinculante.
- (ii) Elaboración de bases de datos internacionales para la recopilación de información referente a la edición del genoma humano heredable.
- (iii) Seguimiento intergeneracional permanente.
- (iv) Diálogo con personas afectadas por enfermedades genéticas discapacitantes.
- (v) Herramientas para la formación de posibles usuarios (futuros padres).
- (vi) Características del consentimiento informado para los futuros padres.
- (vii) Atención médica y psicológica para quienes nazcan como resultado de esta tecnología.

Recomendaciones bioéticas

- (i) Creación de un acuerdo internacional jurídicamente vinculante

Actualmente cuando se presentan documentos como los emitidos por la OMS o la UNESCO en relación con la edición del genoma humano heredable, si bien abordan cuestiones sumamente importantes, lo que usualmente plantean son guías y/o recomendaciones que los países pueden decir seguir o no, pero de no hacerlo no existe algún tipo de penalización o sanción.

Pensemos ahora en el Protocolo de Cartagena, acuerdo internacional centrado en el movimiento transfronterizo de organismos vivos modificados gracias a la biotecnología, el cual busca asegurar que este movimiento se haga en condiciones seguras para la conservación de la biodiversidad y la salud humana, es legalmente vinculante, por lo que constituye un marco mínimo en materia de bioseguridad. No se aplica para modificaciones en seres humanos, pero puede servir como guía para plantear uno enfocado en ellas.

En el caso de la edición del genoma humano heredable se hablaría de un acuerdo internacional jurídicamente vinculante que busque que la investigación y eventual aplicación de esta tecnología, se realice buscando la seguridad de quienes nacerán con su genoma heredable intervenido.

Dentro del documento se establecería seguir el procedimiento en torno a la investigación médica, es decir, que la técnica de edición genética heredable se lleve a cabo en primer lugar en cultivos celulares y en la medida en que se puedan obtener resultados reproducibles. Después de obtener resultados exitosos y reproducibles, pasar a realizar pruebas intergeneracionales en animales, con lo cual se buscaría determinar la seguridad de la intervención y las consecuencias de heredar el genoma intervenido, el éxito intergeneracional buscaría establecer la eficacia y seguridad de la técnica. Una vez que se obtengan resultados exitosos de las pruebas con animales, se pasaría a realizar pruebas en embriones, en un primer momento hasta los catorce días de desarrollo embrionario y posteriormente, si los resultados son exitosos y demuestran la existencia de mayores beneficios en comparación con los riesgos, se buscaría la aprobación para permitir que embriones con su genoma heredable modificado pudieran continuar desarrollándose más allá de los catorce días. Finalmente, si los resultados que se encuentren en el desarrollo de un embrión con su genoma heredable intervenido son positivos posterior a los catorce días, se podría justificar su implantación y permitir que llegue a término.

Ahora bien, es importante señalar que el éxito de las diferentes etapas debe ser determinado por un equipo interdisciplinario, si es que una tasa de éxito del ochenta por ciento es suficiente para avanzar a la siguiente o si el tipo de intervención y el impacto que tendría en innumerables generaciones amerita una tasa de éxito aún mayor, así mismo, en tanto las etapas de estudios preclínicos y clínicos no se cumplan, no se podrá permitir la edición del genoma humano heredable.

Este acuerdo buscaría un consenso internacional entre médicos, biotecnólogos, bioeticistas y abogados, entre otros, que permita determinar en qué momento es segura la edición del genoma humano heredable para eliminar enfermedades monogénicas, y al ser internacional proporcionaría protección en los países en los que no existen normativas específicas a la edición genética del ser humano y/o del genoma humano heredable, evitando así prácticas como el turismo médico.

(ii) Base de datos internacional para la recopilación de información referente a la edición del genoma humano heredable

Crear una base de datos internacional en la que se recopile toda la información en torno a este procedimiento, es decir, la investigación que se realice sobre las distintas técnicas, los resultados que se obtengan en fases preclínicas, clínicas, y, cuando el procedimiento esté aprobado para seres humanos, los resultados durante embarazo y una vez que dichos embarazo lleguen a término y nazca un ser humano con su genoma heredable intervenido. Analicemos cada una más a fondo.

Cuando se plantea reunir la información sobre las distintas técnicas existentes y las que se vayan desarrollando, por ahora nos referimos a la tecnología CRISPR-Cas9 y *prime editing* que actualmente es para edición genética por su precisión. Publicar en dicha base de datos en qué consisten las técnicas, las ventajas y desventajas, riesgos y beneficios, que distintos investigadores encuentren a lo largo de su implementación, nuevas técnicas que se vayan desarrollando y que puedan tener un mayor impacto positivo, así como las técnicas o tecnologías que no tengan los resultados deseados. Con esto último lo que se busca es que los errores se cometan un menor número de veces, ya que, si todos saben que desarrollar un procedimiento de una forma determinada no conlleva los efectos deseados, se evita que más personas realicen el mismo error y puedan buscar alternativas viables, lo cual no ocurre si no se dice qué se hizo mal y se deja a cada persona o grupo de investigación descubrirlo por sí sola.

Recopilar esta información permitiría que las técnicas de edición genética y las de edición del genoma humano heredable se desarrollen más rápidamente ya que sabría qué hacer y qué no hacer, con lo cual la posibilidad de que personas con enfermedades genéticas y sin la opción de tener hijos genéticamente relacionados con ellos, puedan tener hijos sanos en un futuro más cercano. Se dispondría de más información que muestre que las decisiones que se toman son correctas o incorrectas.

La publicación de resultados de fases preclínicas permitiría que la investigación en esta etapa se lleve a cabo con mayor eficiencia, dado que podría haber una discusión en torno a los procedimientos que se proponen o que se lleven a cabo, se podría mostrar

cuáles son los procedimientos que se llevan a cabo, cómo es que se realizan, y los resultados –tanto positivos como negativos— que se obtienen, acercando más la posibilidad de que se pueda pasar a la fase clínica.

Por último, con la publicación de los resultados y consecuencias durante el embarazo humano y cuando el mismo llegue a término, se lograría que la comunidad científica enfocada en la edición del genoma humano heredable pueda saber cuáles son los resultados del desarrollo de la técnica para uso humano, así como dar seguimiento a largo plazo. Todo esto permitirá descubrir información que muestre si la decisión que se tomó fue la correcta o no.

(iii) Seguimiento intergeneracional permanente

La tercera recomendación es el seguimiento intergeneracional permanente, en un primer momento de los animales en quienes se realizaron los estudios preclínicos, esto con el fin de determinar en la medida de lo posible la seguridad del procedimiento; y, en segundo lugar, de los individuos que nazcan con su genoma heredable modificado.

Es cierto que plantear el seguimiento intergeneracional permanente en personas genera conflicto y especialmente desde el punto de vista bioético tradicional, pero nuevamente analicemos qué implica y lo que se busca conseguir con ello.

Tomemos como antecedente el reemplazo mitocondrial. En este caso una de las condiciones que se establecieron en el Reino Unido para su aplicación, fue establecer una alternativa clínica para asegurar que todos los embarazos fueran cuidadosamente monitoreados y que se estableciera un proceso para el seguimiento a largo plazo en las personas nacidas (International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing et al., 2020, p.26).

En el caso de la edición del genoma humano heredable, Bryan Cwik (2020) recomendó un seguimiento intergeneracional, es decir, del individuo que nazca con su genoma heredable intervenido y de sus descendientes. Sin embargo, dentro de su propuesta todos los participantes tienen la posibilidad de retirarse del proceso de seguimiento en cualquier momento dado, lo que quiere decir que todas las personas con estas condiciones pueden retirarse del seguimiento al cumplir la mayoría de edad y, en consecuencia, se terminaría el seguimiento intergeneracional.

Esta condición es coherente con propuestas que se presentaron desde el final de la Segunda Guerra Mundial en el Código de Nuremberg (National Institutes of Health), posteriormente la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 2018), el Convenio de Oviedo (Council of Europe, 1997) y las *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Relacionada con la Salud de Seres Humanos* del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences & World Health Organization, 2016), por mencionar solo algunos. En todos estos documentos se plantea que el individuo puede retirarse en cualquier momento del proceso experimental o clínico sin consecuencias negativas.

Ahora bien, es importante considerar las características de la edición del genoma humano heredable y si es que la posibilidad de retirarse del seguimiento continúa cumpliendo la función de proteger poblaciones vulnerables y la dignidad y autonomía de los individuos genéticamente modificados, lo cual es propósito en los documentos anteriormente citados.

En primer lugar, en el caso de la edición del genoma humano heredable, no se conocen las consecuencias que puede llegar a tener el nacer como resultado de este proceso, ni las de heredar un genoma intervenido. Si bien se puede obtener información de ensayos preclínicos, ello no arroja todos los datos sobre las consecuencias positivas y negativas del proceso, ya sea para la primera o siguientes generaciones, y puede resultar perjudicial para estas personas retirarse del seguimiento o nunca haber participado en ellos, dado que no se les da un seguimiento después de un procedimiento que no se puede corregir ni contener en tanto que cada individuo decide tener descendientes o no, y con ello si es que les transmite su genoma heredable modificado. En este caso se estaría dejando sin protección a una población vulnerable, vulnerabilidad que tiene debido a la intervención que se le realizó.

En segundo lugar, se trata de un procedimiento que inicia y termina antes de que el individuo exista, esto es, antes de que nazca, lo cual implica que no está la posibilidad de retirarse del procedimiento, este se concluye y lo único que se puede hacer es renunciar al seguimiento, pero la intervención se llevó a cabo, y es a las intervenciones a las

que los documentos anteriormente citados plantean que uno puede renunciar y/o retirarse. Si bien se puede detener el seguimiento, no se puede hacer algo para mitigar las consecuencias en sí mismas (Smolenski, 2015, p.36).

Cwik, tomando en cuenta la importancia de cuidar de estas posibles futuras personas, reconoce la importancia de un seguimiento intergeneracional, para así ponderar los riesgos y beneficios, y para determinar riesgos a largo plazo y la efectividad de la intervención. De igual manera, las *Academias Nacionales de Ciencia, Ingeniería y Medicina* plantean que se debe hacer todo tipo de esfuerzos para alentar a los padres e hijos a participar en un seguimiento de largo plazo invitando, siempre que sea posible, a las nuevas generaciones (International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing et al., 2020, p.81). Sin embargo, dado que no se conocen las consecuencias, puede resultar éticamente reprobable realizar una intervención de esta magnitud y no hacer todo lo posible para asegurar el bienestar de los individuos, lo cual se puede hacer mejor si es que se les da seguimiento intergeneracional.

Ahora bien, además del adecuado cuidado que se le podría dar a las personas con su genoma heredable modificado como consecuencia del seguimiento intergeneracional, la información que paulatinamente se vaya obteniendo también ayudaría a perfeccionar las técnicas empleadas para la edición genética en personas, información que se incluiría en la base de datos internacional –primera recomendación.

Se puede señalar que incorporar esta información en un sistema internacional conlleva problemas de confidencialidad, pero cabe cuestionar si es que no se está pensando en una confidencialidad en sentido tradicional. Beauchamp y Childress plantean que la confidencialidad puede considerarse una rama o subconjunto de la privacidad de la información. Evita la divulgación de información originalmente compartida dentro de una relación confidencial, una relación en la que el confidente tiene una expectativa razonable y legítima de que el confidente no revele a otras personas la información sin su autorización (Beauchamp & Childress, James, F., 2012, p.318). Y en el caso de una base de datos internacional, los padres del individuo con un genoma humano heredable y posteriormente el individuo, no podrían dar su consentimiento para que cada persona interesada en la información pudiera tener acceso a ella, logísticamente sería irreal plantearlo como una opción.

Sin embargo, cabe preguntarnos si el concepto de confidencialidad en este sentido continúa siendo relevante. Siegler Mark plantea que la confidencialidad, tal y como tradicionalmente ha sido entendida, ya no existe, sino que es un concepto decrépito, puesto que en la atención médica hay más personas involucradas además del médico (Mark, 1982).

Lo que se propone para la base de datos es mantener una confidencialidad que se adecue a las condiciones y características de la edición del genoma humano heredable: (i) en primer lugar quienes tendrían acceso a ella serían personas trabajando en la edición del genoma humano heredable, y necesitarían tener autorización para acceder a ella; (ii) en segundo lugar, no sería posible identificar al paciente con su información, esto solamente lo podría hacer su médico tratante y; (iii) aseguradoras, empleadores e instituciones educativas que no estén directamente y activamente relacionadas con la edición del genoma humano heredable no tendrían acceso a esta base de datos bajo ninguna circunstancia.

Esto lo que busca no es poner en evidencia a quienes nazcan como resultado de la intervención a su genoma heredable, sino continuar investigando para que se les pueda dar la mejor atención médica posible de acuerdo a los desarrollos y descubrimientos que se vayan dando en el campo de la edición genética en seres humanos, mejorar este tipo de intervención y prevenir —en la medida de lo posible— que personas genéticamente modificadas presenten efectos adversos y que no sean tratados o atendidos adecuadamente.

(iv) [Diálogo con personas afectadas por enfermedades genéticas discapacitantes](#)

Cuando se trata acerca de la edición del genoma humano heredable, se propone para personas que de otro modo no pueden tener hijos sanos genéticamente relacionados con ellos, por lo que esta técnica encierra la promesa de tener descendencia sana.

Sin embargo, pocas veces se ha cuestionado el posible punto de vista de quienes nacerán como resultado de estas técnicas (Wolf & Borgida, 2020). Como ya se mencionó, si no es posible que una persona o una pareja puedan concebir descendencia genéticamente sana, existen otras opciones: adopción, donación de óvulos o espermatozoides.

tozoides, donación de embriones, o acompañamiento psicológico para tratar su inhabilidad para tener descendencia sin enfermedades genéticas. En todos estos casos no se estaría afectando a nadie, puesto que se estaría hablando de la no existencia de un ser humano que no puede ser dañado.

Pero si estas opciones no son suficientes y el deseo o necesidad de reproducirse es lo suficientemente fuerte como para buscar la edición del genoma humano heredable, una de las acciones que se puede tomar es la de incluir en las discusiones en torno a esta técnica a personas que padecen las enfermedades que se buscaría eliminar y a quienes han nacido como resultado de técnicas de reproducción asistida.

Incluir en el diálogo a quienes padecen las enfermedades, permitiría tener un punto de vista con mayor fundamento en relación con el seguimiento que se propone y con la base de datos en la que se recogería la información en torno al tratamiento del cual son resultado, quienes tienen la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Tay-Sachs y fibrosis quística –por mencionar solamente tres ejemplos— pueden expresar su punto de vista en relación con las consecuencias que puede tener incluir su información médica y lo relacionado con su intervención genética en una plataforma que busca ayudar a perfeccionar la técnica, así como su opinión y punto de vista en torno al seguimiento intergeneracional obligatorio, que lo que busca es cuidar de la mejor manera posible a quienes nazcan con su genoma heredable intervenido y a sus descendientes, dado que no se conocen las consecuencias ni posibles efectos adversos.

Incluir a la población actualmente afectada por las enfermedades que se quieren eliminar, presentaría una perspectiva que hasta ahora no ha sido lo suficientemente considerada y puede arrojar luz sobre lo que implicaría para dicha población un seguimiento como el que se plantea en comparación con padecer la enfermedad, y con nacer con su genoma heredable intervenido pero sin el seguimiento adecuado, o el desconocimiento de tenerlo en caso de que los padres decidan no informales sobre esa característica.

Esto se puede hacer siguiendo el modelo desarrollado en 1984 en un documento de política –*policy paper*— por la Oficina de Evaluación de Tecnología de los Países Bajos, el cual se dio a conocer como *evaluación de tecnología constructiva*. Dicha oficina partía de observar el punto de vista de los ciudadanos, el cual debe integrarse en el diseño de las tecnologías; y esto se puede hacer a través de un proceso participativo en

el que ciudadanos prototípicos expongan cómo desean que las tecnologías se desarrollen. La evaluación de tecnología constructiva busca imaginar la necesidad de que exista una comunicación constante entre la tecnología y la sociedad, para que las experiencias, visiones y perspectivas de las promesas y amenazas del impacto que puede llegar a tener retroalimenten continuamente el progreso de la tecnología (Jasanoff, 2016, p.225).

(v) Herramientas para la formación de posibles usuarios (futuros padres)

Dado que los padres comparten de la responsabilidad para con sus hijos, en tanto son quienes buscan la edición del genoma heredable para tener descendencia genéticamente sana, es importante que tengan la información que les permita tomar decisiones informadas sobre las herramientas utilizadas y las implicaciones de sus decisiones.

Para ello es importante la creación y divulgación de herramientas que presenten la información sobre edición genética de manera accesible para quienes no tienen una formación en biología, medicina, biotecnología o áreas afines. Es preciso generar recursos bibliográficos donde se explique la información de forma clara y donde los interesados puedan resolver sus dudas más comunes, en el estilo de *Genetics for Dummies* (Rodden Robinson, 2010) pero enfocada en la edición del genoma humano heredable. Y también se puede recurrir al uso de plataformas digitales para la divulgación de la información y donde se puedan crear foros que permitan el diálogo entre futuros usuarios, usuarios –llegado el caso— y personas con la formación técnica y bioética necesaria para resolver dudas y orientar a los padres.

(vi) Características del consentimiento informado para futuros padres

Para que futuros padres puedan optar por la edición del genoma heredable de sus células germinales o cigotos, es esencial que antes se realice un proceso de consentimiento informado.

Si bien este debe ser elaborado por un equipo interdisciplinario, también debe establecerse por acuerdo internacional. Las recomendaciones que se presentan son las siguientes:

1.- Explicar a los usuarios y posibles futuros padres las alternativas reproductivas que tienen disponibles para tener descendencia sin la enfermedad genética que se identificó

en uno o ambos padres y que se busca evitar transmitir. De estas alternativas se conocen los efectos adversos y han sido probadas innumerables veces, a saber, donación de óvulos, espermatozoides o embriones sanos, y la adopción, aunque esta no se considera como alternativa reproductiva. Si bien es cierto que estas alternativas no están libres de riesgos, se conoce cuáles pueden llegar a presentarse, así como el índice de éxito que conllevan.

2.- Explicar la información sobre riesgos que se obtuvo de las etapas preclínicas, y que aunado a los riesgos desconocidos en torno a la edición del genoma humano heredable están los riesgos por cambios epigenéticos, y aquellos asociados al proceso de diagnóstico genético y de reproducción asistida.

3.- Explicar a los usuarios que se pueden retirar del procedimiento en cualquier momento, pero que una vez que el embarazo llegue a término, las consecuencias que puedan llegar a presentarse en su hijo o siguientes generaciones solamente podrán ser tratadas paliativamente, no curadas.

4.- Si durante el embarazo se identifican malformaciones o problemas de salud en el feto derivados del procedimiento, los padres deberán decidir entre interrumpir el embarazo o permitir que llegue a término.

5.- Explicar la importancia del seguimiento y que este sería parte de la experiencia de cualquier individuo nacido como resultado de la intervención a su genoma heredable. Dicho seguimiento se haría con miras a monitorear la salud de los individuos resultado del procedimiento y poder continuar perfeccionando de edición genética. El número de generaciones a las que se les deberá realizar el seguimiento, será determinado por un equipo interdisciplinario internacional.

6.- Aclarar la posible existencia de dificultades que pueda haber para mantener su privacidad y la de su hijo a pesar del esfuerzo realizado por las personas involucradas, dado el interés que existe a nivel mundial en la técnica (Claiborne et al., 2016, p.14).

7.- Explicar que el procedimiento pasó por un proceso de revisiones preclínicas, pero que existen incógnitas en cuanto al resultado del procedimiento, por lo que no se sabe si se llegarán a presentar efectos adversos y, de haberlos, si se verán en su hijo o en los descendientes de este, motivo por el cual se realiza un seguimiento intergeneracional.

8.- Aclarar que el procedimiento no se ha realizado en seres humanos, o que no se ha realizado el número suficiente de veces para poder determinar cuáles son las consecuencias –positivas y negativas— en las personas con intervenciones genéticas y sus descendientes.

(vii) Atención médica y psicológica para los padres y quienes nazcan como resultado de esta tecnología

Si bien los ensayos preclínicos ayudan a conocer las consecuencias y resultados de la edición del genoma heredable antes de llevar a cabo el procedimiento en seres humanos, no se sabrá cómo esta intervención afecta a los individuos y sus descendientes, y no se podrá saber sino hasta que el procedimiento se lleve a cabo y estas personas tengan a su vez descendientes.

Es por esto que se debe cuidar del bienestar físico y psicológico de los individuos resultados de esta intervención. El aspecto físico por las consecuencias negativas que pueda llegar a tener para la salud, y psicológico para tratar cómo el individuo se percibe a sí mismo, su desenvolvimiento social y las repercusiones que el seguimiento pueda tener.

En cuanto a los padres, por el impacto que pueda tener en ellos saberse responsables de las decisiones que dieron como resultado aspectos negativos o positivos en sus descendientes.

Para poder llevar a cabo las recomendaciones es indispensable un grupo interdisciplinario que determine el número de generaciones a las cuales dar seguimiento, que cuide los intereses de los individuos con su genoma humano heredable y sus descendientes, que analice cómo es que la información se presenta a todas las personas involucradas para que pueda ser entendida independientemente de la formación académica de cada uno, y que cuide de la mejor manera posible la confidencialidad de personas con genoma heredable intervenido y sus padres, permitiendo que la información relevante sea accesible para las personas involucradas en la edición del genoma humano heredable.

Todo esto busca que la edición del genoma humano se pueda llevar a cabo cuidando a quienes se verán afectados por las incógnitas desconocidas, que se pueda presentar la opción de no padecer enfermedades genéticas discapacitantes, pero sin la incertidumbre de encontrarse con un genoma intervenido, sin una red de apoyo que asuma las consecuencias de sus acciones y sin un cuidado de acuerdo con la magnitud de la intervención.

Capítulo 7. Conclusiones

Conclusiones

El rápido avance en la capacidad técnica de la edición del genoma humano, así como el creciente interés por su intervención con miras a curar y eliminar enfermedades genéticas hacen que, antes de continuar con su aplicación en seres humanos, sea de vital importancia analizar cuestiones bioéticas.

Son muchas las investigaciones que se hacen sobre edición genética aplicada a seres humanos, pero en este caso nos enfocamos en la edición genética con miras a eliminar enfermedades monogénicas del genoma humano heredable. Para ello se partirá de un ejemplo ficticio.

Pensemos en una pareja, los llamaremos Antonio y Cleopatra, y quieren tener una hija, pero Antonio padece enfermedad de Huntington, una enfermedad genética autosómica neurodegenerativa, y los hijos que tenga con Cleopatra, o con cualquier otra mujer, nacerán con la misma enfermedad, y habiendo visto cómo afectó a su abuelo y a su padre, decide que no quiere que su hija tenga que padecer lo mismo, así que Antonio y Cleopatra buscan asistencia médica.

Después de investigar sobre diversas alternativas encuentran que es posible aplicar edición genética para eliminar el gen responsable de la enfermedad, así que buscan un médico que les explique en qué consiste y si es que son elegibles para este tipo de intervención.

El médico les explica que la reciente técnica consiste en la edición del genoma humano heredable, lo cual quiere decir que se edita el genoma de células germinales de los padres o embriones, y las modificaciones que se realicen van a estar presentes en el genoma heredable de su hija y posteriormente serán heredadas por sus descendientes al heredar el genoma creado.

Antonio y Cleopatra son uno de los tres casos en los que se podría realizar edición del genoma humano heredable, es decir, cuando uno de los progenitores es portador de una enfermedad autosómica dominante, lo cual quiere decir que uno de los padres porta

dos alelos causantes de la enfermedad (homocigoto afectado) y todos sus hijos heredarán el genotipo causante de la enfermedad.

El segundo caso es cuando se trata de enfermedad autosómica recesiva, cuando ambos padres portan dos alelos causantes de enfermedades en el mismo gen (homocigotos afectados) y todos los hijos heredarían el genotipo causante de la enfermedad.

El tercer caso son enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, lo cual quiere decir que si la futura madre porta dos alelos causantes de la enfermedad (homocigoto afectado) y el padre porta un alelo causante de la enfermedad en su único cromosoma X (homocigoto afectado), toda la descendencia se vería afectada.

Ahora bien, el médico les explica el proceso, el cual consiste en la edición genética de células germinales –óvulos y espermatozoides– o cigotos, es decir, se editan las células germinales que tengan la enfermedad genética y posteriormente se crea un cigoto, al cual se le realiza un diagnóstico preimplantatorio y si se considera que está libre de la enfermedad se implanta en el útero de la futura madre con la intención de que el embarazo llegue a término; o se crea un cigoto con células germinales de los futuros padres, se elimina la enfermedad de dicho cigoto, se realiza un diagnóstico preimplantatorio y si el diagnóstico arroja resultados positivos se implanta en el útero de la futura madre, esperando que llegue a término y nazca su hijo sin la enfermedad genética que se identificó en Antonio.

En el caso de Antonio y Cleopatra, se tendrían que editar genéticamente las células germinales de Antonio para eliminar el gen responsable de la enfermedad de Huntington; o se fecundarían varios óvulos de Cleopatra con espermatozoides de Antonio, y cuando se formen cigotos se intervendrían genéticamente para eliminar el gen responsable de la enfermedad.

Se hace un diagnóstico genético preimplantatorio para confirmar que el gen responsable de la enfermedad no está presente en el genoma del cigoto intervenido o que se formó con células germinales de Antonio, y se implanta el embrión con la intención de que se desarrolle un embarazo normal y llegue a término.

A pesar de que la edición del genoma humano heredable parece ser una buena opción para tener hijos sin enfermedades genéticas identificadas, el médico señala que

Antonio y Cleopatra pueden optar por otras opciones reproductivas: donación de espermatozoides ya que Antonio es quien padece la enfermedad; donación de embriones a los que se les puede realizar un diagnóstico preimplantatorio para confirmar que no tengan enfermedades genéticas, entre ellas Huntington; o adopción de bebés, niños o adolescentes. Estas tres alternativas les darían la oportunidad de ser padres, pero no tendrían hijos genéticamente relacionados con uno o los dos (con la donación de espermatozoides Antonio no sería el padre biológico, con la donación de embriones ninguno de los dos lo sería, aunque Cleopatra podría experimentar el embarazo, y en el caso de la adopción no tendrían ninguna de estas opciones).

Para ambos es importante que su hija esté genéticamente relacionada con los dos, así que continúan interesados en la edición del genoma humano heredable.

Ahora bien, es importante resaltar que se trata de una intervención que no se ha realizado anteriormente en seres humanos, por lo que no se sabe cuáles son las consecuencias que se pueden presentar en la hija que buscan tener, ni en los descendientes de la misma.

Si bien es cierto que para poder llegar a proponer la edición del genoma humano heredable fue necesario realizar estudios preclínicos, es decir, estudios en animales para comprobar la seguridad y resultados de la técnica, también es cierto que se trata de una técnica que tiene consecuencias permanentes en quienes nazcan como resultado de ella y los resultados con animales no arrojan suficiente información como para poder afirmar que es seguro realizarla en seres humanos.

El problema radica en que no se pueden saber los resultados de aplicarlo en seres humanos, sino hasta que nazca un individuo después de esta intervención, e incluso en el momento del nacimiento no se tendrá toda la información, pues se podría presentar más adelante en la vida de la hija de Antonio y Cleopatra, en sus nietos, o siguientes generaciones, y cuando los efectos adversos se presenten no se podrá hacer algo para solucionarlos, se podrán proponer opciones paliativas, pero no soluciones ya que se trata del genoma humano heredable, el cual no se puede intervenir en una persona.

Esto nos habla de incógnitas desconocidas, es decir, incógnitas que no se encuentran en el imaginario de las personas, no se puede vislumbrar qué podrán afectar ni el impacto que lleguen a tener. No sabemos qué no sabemos, y solo podremos tener la

información cuando se presente el efecto adverso, pero sin posibilidad de resolverlo o solucionarlo, sino simplemente tratarlo de manera paliativa.

Esto nos obliga a dejar de hablar de riesgos, puesto que el riesgo se refiere a un modo de representación basado en probabilidades, y en el caso de la edición del genoma humano heredable no se tiene la información que permita hablar de probabilidades, por lo que no se puede hablar de riesgo propiamente dicho.

Esto lleva a abordar el tema de la edición del genoma humano heredable desde el concepto de vulnerabilidad, la cual no desaparece cuando se elimina el gen responsable de la enfermedad monogénica en cuestión, en primer lugar, porque la vulnerabilidad se trata de una condición ontológica propia del ser humano, y en segundo lugar porque se sustituye por una vulnerabilidad resultado de la intervención a su genoma y las incógnitas desconocidas que conlleva.

Ahora bien, basándonos en el trabajo de Turner II *et al.*, se puede realizar un análisis de la vulnerabilidad. Estos autores plantean que la vulnerabilidad se registra por la exposición a peligros, sensibilidad y resiliencia del sistema frente a tales peligros. En el caso de la edición del genoma humano heredable, la exposición sería la intervención al genoma con miras a eliminar el gen responsable de una enfermedad monogénica específica; la sensibilidad serían las posibles reacciones, las cuales, de acuerdo con la limitada evidencia pueden ser la integración de la modificación genética, el reordenamiento del genoma intervenido, la activación o inactivación de genes, o la eliminación de genes. La resiliencia sería las respuestas que se presenten, las cuales son la aceptación de la modificación genética, efectos adversos, e incógnitas desconocidas.

De acuerdo con las respuestas que se presenten, se tiene una última fase: si se integra la modificación genética se propone un seguimiento, y si se presentan efectos adversos o se descubre que se trataba de incógnitas desconocidas, se debe continuar investigando en torno a la técnica utilizada, los resultados que se vayan presentando, y también se debe dar un seguimiento al individuo.

Ahora bien, regresando al caso de Antonio y Cleopatra, ellos buscan evitar la enfermedad de Huntington, la cual usualmente se presenta entre los treinta y cuarenta años de edad, y afecta la capacidad de caminar, hablar, tragar, la personalidad, las habilidades del pensamiento y razonamiento, e implica movimientos involuntarios y problemas de

coordinación. Todo esto es doloroso y el desarrollo de la enfermedad se da a lo largo de 15 a 20 años, así que indudablemente considerar opciones para evitar que la hija de Antonio la padezca se considera algo deseable. Sin embargo, no en todos los casos es sencillo determinar si el riesgo que implica eliminar una enfermedad es equiparable a los efectos adversos e incógnitas desconocidas que se pueden presentar.

Cuando se tiene que tomar una decisión bajo incertidumbre –como es el caso de la edición del genoma humano heredable gracias a las incógnitas desconocidas y la falta de evidencia en personas— el principio precautorio (PP) es una herramienta útil, ya que se centra en un daño moralmente inaceptable y que es científicamente posible pero incierto, y busca reducir o evitar el daño.

Sin embargo, para poder aplicar el PP es necesario asignar probabilidades a los posibles resultados de las acciones, lo cual, como ya se señaló, no es posible en el caso de la edición del genoma humano heredable.

Para solucionar este problema Koplin *et al.* presentan el principio precautorio suficiente, de acuerdo con el cual se debe elegir la opción que tenga al mayor número de personas sobre el nivel de un umbral de suficiencia, un nivel suficiente de bienestar. El problema está en determinar el umbral de suficiencia.

Sin asignar valores numéricos, este umbral se determina por una vida sin enfermedades potencialmente mortales ni discapacitantes, en decir, sin enfermedades que terminen con la vida de las personas que las padecen, que no impliquen deficiencias, limitaciones de actividades cotidianas y restricciones de participación social.

Considerando todas estas condiciones y las características de la enfermedad de Huntington, se justifica la edición del genoma heredable de la futura hija de Antonio y Cleopatra, dado que podemos considerar a la enfermedad como discapacitante y mortal.

Ahora bien, es importante mencionar que el médico que atiende a Antonio y Cleopatra cuando buscan información sobre la edición del genoma heredable de su futura hija no es el único involucrado, si deciden llevar a cabo el procedimiento no se podría señalar al médico como al único responsable del proceso, sino que se estaría tratando de una responsabilidad colectiva y de consecuencias acumulativas, ya que no se trata únicamente de la hija que buscan tener, sino que también estarían afectando a los descendientes de su hija.

Lo que Jonas propone es una ética orientada al futuro y partir del temor frente a las consecuencias que se puedan presentar, es decir, asumir como experimentadas las consecuencias negativas que se puedan dar, así como las incógnitas desconocidas.

Ahora bien, cuando se habla de responsabilidad se refiere a que aquello por lo que se es responsable es independiente de quien lleva a cabo la acción, es decir, los involucrados en la edición del genoma heredable de la futura hija de Antonio y Cleopatra son responsables de ella, en tanto tienen la capacidad para intervenir en las células germinales o cigoto que dará lugar a su existencia; la capacidad de afectación implica la responsabilidad para con quien se encuentra dentro del campo de acción del agente.

Retomando la noción de responsabilidad colectiva, esta se refiere a una actividad cooperativa compartida que llevan a cabo las personas involucradas en la edición del genoma heredable, la cual busca que la responsabilidad no se diluya entre los participantes, sino que todos asuman su responsabilidad y realicen las actividades que les corresponden de acuerdo con la misma.

Ahora bien, un punto importante es el papel que Antonio y Cleopatra juegan cuando se habla de responsabilidad colectiva, ya que ellos no participan dentro de la edición del genoma heredable, Antonio es curador de arte y Cleopatra es arquitecta, lo cual quiere decir que su conocimiento sobre edición genética es limitado. Sin embargo, esto no quiere decir que los exima de la responsabilidad ligada a la edición del genoma heredable de su futura hija. Su responsabilidad recae en la decisión de recurrir a la edición genética como alternativa para tener una hija sana desde una perspectiva genética, sabiendo que existen alternativas más seguras que también les permitirían ser padres, y en la responsabilidad que tienen de informarse en torno al procedimiento, el hecho de no tener la formación no los excusa, sino que no buscar informarse los hace incurrir en ignorancia culpable.

Esto da lugar a siete recomendaciones que buscan que las personas involucradas se hagan responsables de sus actos y que el interés central sea el cuidado de la hija de Antonio y Cleopatra.

La primera consiste en la creación de un acuerdo internacional jurídicamente vinculante, que busque que la investigación y posterior aplicación de la técnica de edición

del genoma humano heredable, se lleve a cabo buscando el bienestar y seguridad de quien nacerá como resultado de la intervención.

La segunda recomendación es una base de datos internacional en la que se recopile toda la información en torno a la edición del genoma humano heredable, las técnicas que se perfeccionen y desarrollen para lograrlo, los resultados que se obtengan de ensayos preclínicos, resultados positivos y negativos, y cuando se implante un embrión intervenido genéticamente, la información en torno al desarrollo del embarazo, el estado de salud del bebé al nacer y su desarrollo a lo largo de los años. La intención de esto es que más personas puedan participar y se tengan más puntos de vista que enriquezcan la investigación.

La tercera recomendación es un seguimiento intergeneracional permanente, con miras a monitorear la salud de las personas que nazcan con un genoma heredable intervenido y poder tratarlas de la mejor manera posible en caso de presentarse efectos adversos. Si bien es cierto que muchas veces se cuestiona la confidencialidad de estas personas, también es cierto que vivimos en una época en la cada vez menos cosas son confidenciales, y mucha de nuestra información está en manos de personas a las que no conocemos y no somos conscientes de ello, la diferencia en este caso es que el manejo de la información busca el cuidado de las personas con un genoma heredable intervenido y continuar perfeccionando el proceso.

La cuarta recomendación es la inclusión en el debate de personas actualmente afectadas por las enfermedades monogénicas que se busca eliminar del genoma heredable, ya que muchas veces las personas dialogando sobre su implementación no las padecen, e incluir a quienes viven con las enfermedades permitiría incorporar un punto de vista sobre lo que están dispuestos a hacer sopesando las condiciones que se les presentan y su estado de salud.

La quinta recomendación es la creación de herramientas para posibles futuros usuarios, es decir, herramientas que les permitan a Antonio y Cleopatra acceder a información sobre edición genética accesible y entender cuáles son los riesgos, el estado en el que se encuentra la investigación, y así permitirles tomar una decisión realmente informados.

La sexta recomendación es señalar las características que debería incluir el consentimiento informado que se le presente a Antonio y Cleopatra, en el que se les expliquen las alternativas reproductivas disponibles independientemente de la edición del genoma heredable, los riesgos propios de la reproducción asistida que se sumarían a los que conllevaría la edición genética, la posibilidad de malformaciones o problemas de salud durante el embarazo, la importancia del seguimiento, los problemas de confidencialidad que puede haber dado el interés que hay en torno a la técnica, la existencia de incógnitas desconocidas, y la aclaración de que el procedimiento es experimental en seres humanos y sin la posibilidad de solucionar problemas que se presenten, sino solamente tratamientos paliativos.

La séptima y última recomendación se refiere a la hija de Antonio y Cleopatra, la atención médica y psicológica que se le debe dar, siempre con miras a procurar su bienestar de la mejor manera posible dadas sus características, así como la atención psicológica para los padres por saberse responsables de la decisión que dio como resultado el estado de salud de su hija y posteriores descendientes.

Lo que se busca no es limitar el desarrollo de la edición del genoma humano heredable, indudablemente puede tener grandes beneficios en situaciones en las que tener hijos genéticamente relacionados con los padres se considera importante, pero es importante tener presente que quienes pueden resultar más afectados son quienes no tenían capacidad de decisión al momento de optar por la edición del genoma humano heredable porque no existían, y tampoco es un procedimiento estrictamente necesario ya que existen otras opciones reproductivas. Si se va a realizar una intervención que no se sabe cómo puede afectarlos, es importante asumir la responsabilidad que se tiene para con ellos y procurar su cuidado de la mejor manera posible.

Referencias

- o Adger, W. N. (2006). Vulnerability. *Global Environmental Change*, 16(3), 268–281.
- o Anderson, W. F., Blaese, R. M., y Culver, K. (1990). The ADA human gene therapy clinical protocol: Points to Consider response with clinical protocol, July 6, 1990. *Human gene therapy*, 1(3), 331–362. <https://doi.org/10.1089/hum.1990.1.3-331>
- o Anzalone, A. V., Randolph, P.B., Davis, J. R., Sousa, A. A., Koblan, L. W., Levy, J. M., Chen, P.J., Wilson, C., Newby, G. A., Raguram, A., y Liu, D. R. (2019). Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*, 576(7785), 149–157. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>
- o Arriaga Arellano, Elena (2012): El principio precautorio y las nuevas tecnologías. En: Fernando Cano Valle (ed.): El principio precautorio. 37 tomo (Ensayos jurídicos), pág. 155–201.
- o Baillie D. W. (2011). Phantom vibration syndrome. Sixty-eight per cent of us hallucinate. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d299. <https://doi.org/10.1136/bmj.d299>
- o Baltimore, D. (2012). Renato Dulbecco (1914-2012). *Science*, 335(6076), 1587. <https://doi.org/10.1126/science.1221692>
- o Baltimore, D., Berg, P., Botchan, M., Carroll, D., Charo, R. A., Church, G., Corn, J. E., Daley, G. Q., Doudna, J. A., Fenner, M., Greely, H. T., Jinek, M., Martin, G. S., Penhoet, E., Puck, J., Sternberg, S. H., Weissman, J. S., y Yamamoto, K. R. (2015). Biotechnology. A prudent path forward for *genomic engineering and germline gene modification*. *Science (New York, N.Y.)*, 348(6230), 36–38. <https://doi.org/10.1126/science.aab1028>
- o Batshaw, M. L., Wilson, J. M., Raper, S., Yudkoff, M., y Robinson, M. B. (1999). Recombinant adenovirus gene transfer in adults with partial ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD). *Human gene therapy*, 10(14), 2419–2437. <https://doi.org/10.1089/10430349950017068>
- o BBC News. (23 de enero de 2017). *Samsung confirms battery faults as cause of note 7 fires*. <https://www.bbc.com/news/business-38714461>
- o Beauchamp, T. L., y Childress, James, F. (2012). *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press.

- o Beck, U. (2002). *La Sociedad del Riesgo Global*. Siglo Veintiuno de España Editores, S.A.
- o Begley, S. (16 de julio de 2018). *Potential DNA damage from CRISPR has been 'seriously underestimated,' study finds*. STAT. <https://www.statnews.com/2018/07/16/crispr-potential-dna-damage-underestimated/>
- o Begley, S. (6 de noviembre de 2019). *You had questions for David Liu about CRISPR, prime editing, and advice to young scientists. He has answers*. STAT. <https://www.statnews.com/2019/11/06/questions-david-liu-crispr-prime-editing-answers/>
- o Berg, P., Baltimore, D., Brenner Sydney, Roblin, R. O., y Singer, M. F. (1975). Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(6), 1981–1984. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.6.1981>
- o Blaese, R. M., Culver, K. W., Miller, A. D., Carter, C. S., Fleisher, T., Clerici, M., Shearer, G., Chang, L., Chiang, Y., Tolstoshev, P., Greenblatt, J. J., Rosenberg, S. A., Klein, H., Berger, M., Mullen, C. A., Ramsey, W. J., Muul, L., Morgan, R. A., y Anderson, W. F. (1995). T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science (New York, N.Y.)*, 270(5235), 475–480. <https://doi.org/10.1126/science.270.5235.475>
- o Blakeslee, S. (18 de mayo de 1993). *Treatment for 'bubble boy disease'*. The New York Times. <https://www.nytimes.com/1993/05/18/science/treatment-for-bubble-boy-disease.html>
- o Board of the European Society of Gene and Cell Therapy, Executive Committee of the Clinigene Network of Excellence, y Executive of the Consort Integrated Project (2008). Case of Leukaemia Associated with X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Gene Therapy Trial in London. *Human Gene Therapy*, 19(1), 3–4. <https://doi.org/10.1089/hum.2007.1221>
- o Bratman, M. E. (1992). Shared Cooperative Activity. *The Philosophical Review*, 101(2), 327–341. doi:10.2307/2185537

- o Brena Sesma, I., y Romeo Casabona, C. M. (compiladores). (2006a). *Código de leyes sobre genética. Tomo I*. Instituto de Investigaciones Jurídicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
- o Brena Sesma, I., y Romeo Casabona, C. M. (compiladores). (2006b). *Código de leyes sobre genética. Tomo III*. Instituto de Investigaciones Jurídicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
- o Candotti, F. (30 de septiembre de 2019). *Gene Therapy*. National Human Genome Research Institute. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene-Therapy>
- o Centers for Disease Control and Prevention. (01 de noviembre de 2018). Differences in Hospital Costs and Length of Stay Among Children with Down Syndrome. <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome/features/hospital-cost-downsyndrome.html>
- o Check, E. (2002). A tragic setback. *Nature*, 420, 116–118. <https://www.nature.com/articles/420116a>
- o Cho, S. W., Kim, S., Kim, Y., Kweon, J., Kim, H. S., Bae, S., y Kim, J.-S. (2014). Analysis of off-target effects of CRISPR/Cas-derived RNA-guided endonucleases and nickases. *Genome Research*, 24, 132–141. <https://doi.org/10.1101/gr.162339.113>
- o Church, G., y Regis, E. (2012). *Regenesis. How Synthetic Biology Will Reinvent Nature and Ourselves*. Nueva York: Basic Books, Edición Kindle.
- o Coeckelbergh, M. (2013). *Human Being @ Risk: Enhancement, Technology, and the Evaluation of Vulnerability Transformations*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-6025-7>
- o Collingridge, D. (1980). *The social control of technology*. Frances Pinter (Publishers).
- o Comisión Nacional de Bioética. (2018). *Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación*. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/414149/Guia_CEI_2018.pdf
- o Commission of the European Communities. (2000). *Communication from the Commission on the Precautionary Principle*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52000DC0001#document1>

- o Consejo de Europa. (1996). *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* (aprobado por el comité de ministros el 19 de noviembre de 1996). <http://salud.edomex.gob.mx/salud/documentos/acercade/cobiem/CNB/Convenio%20para%20la%20proteccion%20de%20Derechos%20Humanos.pdf>
- o Consejo de Europa. (2012). *Guía para los miembros de los Comités de Ética de Investigación*. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/ComitesEtica/CEI/Documents/Guia-para-los-miembros-de-los-Comites-de-Etica-de-Investigacion-CoE-2011.pdf>
- o Council for International Organizations of Medical Sciences, & World Health Organization. (2016). *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- o Council of Europe. (1997). *Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine*. <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007cf98>
- o Cwik, B. (2020). Days of Future Past: Reply to Open Peer Commentaries on “Revising, Correcting, and Transferring Genes”. *The American Journal of Bioethics*, 20(8), W1-W3. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1792581>
- o Cyranoski, D., y Reardon, S. (2015). Chinese scientists genetically modify human embryos. *Nature*. <https://www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically-modify-human-embryos-1.17378>
- o Declaración Ibero-Latinoamericana sobre Derecho, Bioética y Genoma Humano. Declaración de Manzanillo de 1996, revisada en Buenos Aires en 1998 y en Santiago en 2001.
- o Diario Oficial de las Comunidades Europeas. (2000). *Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea*. https://www.europarl.europa.eu/charter/pdf/text_es.pdf

- o European Commission (2000). *First report on the harmonisation of risk assessment procedures*. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/sci-com_ssc_out83_en.pdf
- o Fedford, H. (2017). CRISPR fixes disease gene in viable human embryos. *Nature*, 548, 13-14. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.22382>
- o Fisher, Ginny. (27 de enero de 2020). *Zolgensma And Gene Therapy: What Is The Cost*. Summit Re. <http://www.summit-re.com/blog/2020/1/27/zolgensma-and-gene-therapy-what-is-the-cost>
- o Friedmann, T., y Roblin, R. (1972). Gene Therapy for Human Genetic Disease?: Proposals for genetic manipulation in humans raise difficult scientific and ethical problems. *Science*, 175(4025), 949–955. DOI: 10.1126/science.175.4025.949
- o Gay Stolberg, S. (28 de noviembre de 1999). *The Biotech Death of Jesse Gelsinger*. The New York Times. <https://www.nytimes.com/1999/11/28/magazine/the-biotech-death-of-jesse-gelsinger.html?searchResultPosition=1>
- o GenÈtica comunicaci3n. (2021). <http://geneticacomunicacion.com/>
- o Google Nest Help (Ed.). (2017). *Google nest help*. <https://support.google.com/googlenest/forum/AAAAXWc-shA02uX6fX3MwTY?hl=en&gpf=%23!topic%2Fgoogle-home%2F2uX6fX3MwTY%3Bcontext-place%3Dforum%2Fgooglehome>
- o Harremoës, P. (2001). Late lessons from early warnings: The precautionary principle, 1896-2000. Environmental issue report: no. 22. European Environment Agency.
- o Harris, J. (6 de mayo de 2016). *It's time to extend the 14-day limit for embryo research*. The Guardian. <https://www.theguardian.com/commentis-free/2016/may/06/extend-14-day-limit-embryo-research>
- o Hey Google. *Descubre Asistente de Google*. <https://assistant.google.com/>
- o History.com Editors. (6 de noviembre de 2020). *The Great Northeast Blackout*. History. <https://www.history.com/this-day-in-history/the-great-northeast-blackout>
- o Hurlbut, J. B. (2015). Limits of Responsibility: *Genome Editing, Asilomar, and the Politics of Deliberation*. *The Hastings Center Report*, 45(5), 11–14. <https://doi.org/10.1002/hast.484>

- o International Society for Stem Cell Research. (Mayo 2021). *ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation*. https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/2021-guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation-2021.pdf?sfvrsn=979d58b1_4
- o Jaipaul, N. (Diciembre 2019). *Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD)*. Manual MSD, Versión para profesionales. <https://www.msdmannuals.com/es-mx/professional/trastornos-urogenitales/enfermedad-qu%C3%ADstica-renal/enfermedad-renal-poliqu%C3%ADstica-autos%C3%B3mica-dominante-erpad>
- o Jasanoff, S. (2016). *The Ethics of Invention: Technology and the Human Future*. W.W.Norton.
- o Jonas, H. (1997). *Técnica, medicina y ética: La práctica del principio de responsabilidad*. Paidós.
- o Jonas, H. (2014). *El principio de responsabilidad: Ensayo de una ética para la civilización tecnológica*. Barcelona: Herder, Edición Kindle.
- o Kang, E., Park, A. -R., Kim, D., Kim, S.-T., Gong, J., Gu, Y., Gu, Y., Xu, X., Battaglia, D., Krieg, S. A., Lee, D. M., Wu, D. H., Wolf, D. P., Heitner, S. B., Izpusia Belmonte, J. C., Amato, P., Kim, J.-S., y Mitalipov, S. (2017). Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*. 548, 413–419. <https://doi.org/10.1038/nature23305>
- o Kermisch, C. (2012). Risk and responsibility: A complex and evolving relationship. *Science and Engineering Ethics*, 18(1), 91–102. <https://doi.org/10.1007/s11948-010-9246-y>
- o Kohn, D. B., Weinberg, K. I., Nolta, J. A., Heiss, L. N., Lenarsky, C., Crooks, G. M., Hanley, M. E., Annett, G., Brooks, J. S., El-Khoureyi, A., Lawrence, K., Wells, S., Moen, R. C., Bastian, J., Williams-Herman, D. E., Elder, M., Wara, D., Bowen, T., Hershfield, M. S., Mullen, C. A., Blaese, R. M., y Parkman, R. (1995). Engraftment of gene–modified umbilical cord blood cells in neonates with adenosine deaminase deficiency. *Nature Medicine*, 1, 1017–1023. <https://doi.org/10.1038/nm1095-1017>

- o Komor, A. C., Kim, Y. B., Packer, M. S., Zuris, J. A., y Liu, D. R. (2016). Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature*, 533(7603), 420–424. <https://doi.org/10.1038/nature17946>
- o Koplin, J. J., Gyngell, C., y Savulescu, J. (2020). Germline gene editing and the precautionary principle. *Bioethics*, 34(1), 49–59. <https://doi.org/10.1111/bioe.12609>
- o Kosicki, M., Tomberg, K., y Bradley, A. (2018). Repair of double-strand breaks induced by crispr-cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology*, 36(8), 765–771. <https://doi.org/10.1038/nbt.4192>
- o Lehrer, J. (2009). Neuroscience: Small, furry ... and smart. *Nature*, 461, 862–864. doi:10.1038/461862a
- o LeMieux, J. (16 de julio de 2018). *Another “CRISPR Calamity”? U.K. Team Reports CRISPR-Induced Gene Rearrangements*. Genetin Engineering & Biotechnology News. <https://www.genengnews.com/insights/another-crispr-calamity-u-k-team-reports-crispr-induced-gene-rearrangements/>
- o Ley de los Institutos Nacionales de Salud. 26 de mayo de 2000, última reforma publicada DOF 16-02-2018.
- o Ley General de Salud. 7 de febrero de 1984, última reforma publicada DOF 12-07-2018.
- o Liang, M. (2018). Oncorine, the World First Oncolytic Virus Medicine and its Update in China. *Current Cancer Drug Targets*, 18(2), 171–176. DOI: 10.2174/1568009618666171129221503
- o Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., Lv, J., Xie, X., Chen, Y., Li, Y [Yujing], Sun, Y., Bai, Y., Songyang, Z., Ma, W., Zhou, C., y Huang, J. (2015). Crispr/cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & Cell*, 6(5), 363–372. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0153-5>
- o Linares, J. E. (2008). *Ética y mundo tecnológico*. Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad Nacional Autónoma de México, y Fondo de Cultura Económica.
- o Lino, M. (18 de febrero de 2020). The cost of raising a child. *U.S. Department of Agriculture*. <https://www.usda.gov/media/blog/2017/01/13/cost-raising-child>

- o Lovell-Badge, R. (2021). Stem-cell guidelines: Why it was time for an update. *Nature*, 593, 479. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01387-z>
- o Luria, S. E. (1968). The microbiologist and his times. *Bacteriological Reviews*, 32(4), 401–403.
- o Ma, H., Marti-Gutierrez, N., Park, S.-W., Wu, J., Lee, Y., Suzuki, K., Koski, A., Ji, D., Hayama, T., Ahmed, R., Darby, H., van Dyken, C., Li, Y [Ying],
- o Mackenzie, C., Rogers, W., y Dodds, S. (2014). *Vulnerability: New essays in ethics and feminist philosophy*. Oxford University Press.
- o Mark, S. (1982). Confidentiality in medicine. A decrepit concept. *The New England Journal of Medicine*, 307, 1518-1521.
- o Marshall, E. (2003). Second Child in French Trial Is Found to Have Leukemia. *Science*, 299(5605), 320. <https://doi.org/10.1126/science.299.5605.320>
- o Martuzzi, M., y Tickner, J. A. (2004). The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children.
- o Medline Plus. (1 de junio de 2016). *Leigh syndrome*. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/leigh-syndrome>
- o Medline Plus. (18 de agosto de 2020a). *Huntington disease*. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/huntington-disease/>
- o Medline Plus. (6 de noviembre de 2020b). *Ictericia*. <https://medlineplus.gov/spanish/jaundice.html>
- o MedlinePlus Genetics. (1 de septiembre de 2021). *Talasemia*. <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000587.htm>
- o MedlinePlus Genetics. (11 de septiembre de 2020c). *Ornithine transcarbamylase deficiency*. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/ornithine-transcarbamylase-deficiency/>
- o Mukherjee, S. (2017). *El Gen: Una historia personal*. Debate.
- o Myhr, A. I., y Myskja, B. K. (2011). Precaution or Integrated Responsibility Approach to Nanovaccines in Fish Farming? A Critical Appraisal of the UNESCO Precautionary Principle. *NanoEthics*, 5, 73–86. <https://doi.org/10.1007/s11569-011-0112-4>

- o Naciones Unidas. (3 al 14 de junio de 1992). *Declaración de rio sobre el medio ambiente y el desarrollo*. <https://www.un.org/spanish/esa/sustdev/agenda21/rio-declaration.html>
- o National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). *Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations*. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/21871>
- o National Academy of Medicine, National Academy of Sciences, y The Royal Society. (2020). *Heritable Human Genome Editing*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25665>
- o National Center for Advancing Translational Sciences. (27 de diciembre de 2015). *Dominant optic atrophy*. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/11972/dominant-optic-atrophy>
- o Nature Videos. (19 de diciembre de 2011). *Methods of the year 2011: Gene-editing nucleases*. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=zDkUFzZoQAs>
- o NCBI. (1998). *Severe combined immunodeficiency*. National Center for Biotechnology Information (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22254/>
- o New England Historical Society. *The Great Northeastern Blackout of 1965*. <https://www.newenglandhistoricalsociety.com/great-1965-northeastern-blackout/>
- o Office of NIH History and Stetten Museum. *The Nuremberg Code*. <https://history.nih.gov/display/history/Nuremburg+Code>
- o Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. (11 de noviembre de 1997a). *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos*. Instrumentos Normativos. http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
- o Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. (29 de abril de 1997b). *Proyecto de declaración sobre la protección de las generaciones futuras*.

- o Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. (19 de octubre de 2005). *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*. Instrumentos Normativos. http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
- o Organización Mundial de la Salud. (12 de julio de 2021). *La OMS publica nuevas recomendaciones sobre la edición del genoma humano en pro de la salud pública*. <https://www.who.int/es/news/item/12-07-2021-who-issues-new-recommendations-on-human-genome-editing-for-the-advancement-of-public-health>
- o Organización Mundial de la Salud. *Discapacidad*. <https://www.who.int/topics/disabilities/es/>
- o Regalado, A. (16 de julio de 2018b). *Turns out CRISPR editing can also vandalize genomes*. MIT Technology Review. <https://www.technologyreview.com/f/611659/turns-out-crispr-editing-can-also-vandalize-genomes/>
- o Regalado, A. (25 de noviembre de 2018a). *Exclusive: Chinese scientists are creating CRISPR babies*. MIT Technology Review. <https://www.technologyreview.com/s/612458/exclusive-chinese-scientists-are-creating-crispr-babies/>
- o Regalado, A. (3 de diciembre de 2019b). *Why the paper on the CRISPR babies stayed secret for so long: the report describing the creation of the world's first gene-edited babies creates an ethical quandary for scientific journals*. MIT Technology Review. <https://www.technologyreview.com/s/614761/nature-jama-rejected-he-jiankui-crispr-baby-lulu-nana-paper/>
- o Regalado, A. (3 de julio de 2019a). *A third CRISPR baby May have already been born in China*. MIT Technology Review. <https://www.technologyreview.com/s/613890/a-third-crispr-baby-may-have-already-been-born-in-china/>
- o Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. 6 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014.
- o Rodden Robinson, T. (2010). *Genetics for Dummies*. Wiley Publishing, Inc.
- o Rogers, W., Mackenzie, C., y Dodds, S. (2012). Why bioethics needs a concept of vulnerability. *International Journal of Feminist Approaches to Bioethics*, 5(2), 11–38. <https://doi.org/10.2979/intjfemappbio.5.2.11>

- o Samsung. (2017). *Programa de sustitución note7*. <https://www.samsung.com/es/note7exchange/>
- o Sarewitz, D., Pielke, R., y Keykhah, M. (2003). Vulnerability and risk: Some Thoughts from a Political and Policy Perspective. *Risk Analysis*, 23(4), 805–810. <https://doi.org/10.1111/1539-6924.00357>
- o Savulescu, J. (2001). Harm, ethics committees and the gene therapy death. *Journal of Medical Ethics*, 27(3), 148–150. <https://doi.org/10.1136/jme.27.3.148>
- o Savulescu, J. (2012). *¿Decisiones Peligrosas?: Una Bioética Desafiante*. Tecnos.
- o Secretariat of the Convention on Biological Diversity. (2000). *Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity*. Secretariat of the Convention on Biological Diversity.
- o Sjöberg, L. (2000). The methodology of risk perception research. *Quality & Quantity*, 34, 407–418. <http://dx.doi.org.ezproxy.usal.es/10.1023/A:1004838806793>
- o Smith, H. (1983). Culpable ignorance. *The Philosophical Review*, 92(4), 543–571.
- o Smolenski, J. (2015). CRISPR/Cas9 and Germline Modification: New Difficulties in Obtaining Informed Consent. *The American Journal of Bioethics*, 15(12), 35–37. <https://doi.org/10.1080/15265161.2015.1103816>
- o Subbaraman, N. (2021). Limit on lab-grown human embryos dropped. *Nature*, 594, 18–19. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01423-y>
- o Taanman, J-W., y Kroon, A. M. (2019). Mitochondrial DNA: Structure, Genetics, Replication and Defects. En Béatrice Morio, Luc Pénicaud y Michel Rigoulet (Ed.), *Mitochondria in obesity and type 2 diabetes* (pp.127–152). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811752-1.00005-5>
- o Terheggen, H. G., Lowenthal, A., Lavinha, F., Colombo, J. P., y Rogers, S. (1975). Unsuccessful trial of gene replacement in arginase deficiency. *European Journal of Pediatrics*, 119(1), 1–3. <https://doi.org/10.1007/BF00464689>
- o The He Lab. (2018). *About Lulu and Nana: Twin Girls Born Healthy After Gene Surgery as Single-Cell Embryos*. Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=th0vnOmFltc>

- o The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. (2018). Second International Summit on Human Genome Editing: Continuing the Global Discussion. <https://doi.org/10.17226/25343>
- o The National Academy of Sciences Engineering, and Medicine. (3 de diciembre de 2015). *On Human Gene Editing: International Summit Statement*. <https://www.nationalacademies.org/news/2015/12/on-human-gene-editing-international-summit-statement>
- o The Nobel Foundation. (18 de febrero de 2020). *Renato Dulbecco*. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1975/dulbecco/facts/>
- o The Royal Society. (4 de octubre de 2016). *What is gene editing and how does it works?* Youtube. <https://www.youtube.com/watch?v=XPDb8tqgfjY>
- o Turner II, B. L., Kasperson, R. E., Matson, P.A., McCarthy, J. J., Corell, R. W., Christensen, L., Eckley, N., Kasperson, J. X., Luers, A., Martello, M. L., Polsky, C., Pulsipher Alexander, y Schiller, A. (2003). A framework for vulnerability analysis in sustainability science. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14), 8074–8079. <https://doi.org/10.1073/pnas.1231335100>
- o United States Nuclear Regulatory Commission. (4 de enero de 2018). *Risk assessment in regulation*. <https://www.nrc.gov/about-nrc/regulatory/risk-informed.html#TheNRCsConceptofRisk>
- o United States Parachute Association. *Skydiving safety*. <https://uspa.org/Discover/FAQs/Safety>
- o van Gool, K., Norman, R., Delatycki, M. B., Hall, J., y Massie, J. (2013). Understanding the Costs of Care for Cystic Fibrosis: An Analysis by Age and Health State. *Value in Health*, 16(2), 345–355. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.12.003>
- o Wehner, M. (5 de junio de 2017). *Google home outage hits users, '100 percent failure rate' reported*. BGR. <https://bgr.com/2017/06/05/google-home-outage-2017-assistant/>
- o Whitwam, Ryan. (5 de junio de 2017) *[Update: Fixed] It's not just you—there's a widespread Google Home outage*. Android Police. <https://www.androidpolice.com/2017/06/05/not-just-theres-widespread-google-home-outage/>

- o Wirth, T., Parker, N., y Ylä-Herttua, S. (2013). History of gene therapy. *Gene*, 525(2), 162–169. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.137>
- o Wolf, S. M., y Borgida, J. S. (2020). It is time to consult the children: A mother who faced mitochondrial replacement and her son consider the limits of genetic modification. *The American Journal of Bioethics*, 20(8), 41–43. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1782519>
- o World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology. (Marzo 2005). *The Precautionary Principle*.
- o World Health Organization. (2019). Human Genome Editing (HGE) Registry. <https://www.who.int/groups/expert-advisory-committee-on-developing-global-standards-for-governance-and-oversight-of-human-genome-editing/registry>
- o World Health Organization. *International Clinical Trials Registry Platform*. <https://origin-apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx?SearchTerm-Stat=1&SearchTermFlag=2&ReturnUrl=~/ListBy.aspx?TypeListing=0>
- o World Medical Association. (9 de julio de 2018). Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- o Zhang, J., Liu, H., Luo, S., Lu, Z., Chávez-Badiola, A., Liu, Z., Yang, M., Merhi, Z., Silber, S. J., Munné, S., Konstantinidis, M., Wells, D., Tang, J. J., y Huang, T. (2017). Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. *Reproductive Biomedicine Online*, 34(4), 361–368. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.013>
- o Zhang, S.-Y., Lu, Y.-Y., y Peng, Z.-H. (2012). Recombinant Adenoviral-p53 Agent (Gendicine®): Quality Control, Mechanism of Action, and Its Use for Treatment of Malignant Tumors. En Xin-Yuan Liu, Sidney Pestka y Yu-Fang Shi (Ed.), *Recent Advances in Cancer Research and Therapy* (pp. 215–243). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397833-2.00010->