



Singapur un camino interrumpido hacia la regulación de las técnicas de reemplazo mitocondrial

SINGAPORE AN INTERRUPTED PATH TOWARDS THE REGULATION OF MITOCHONDRIAL REPLACEMENT TECHNIQUES

Marta Reguera Cabezas

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Cantabria.

marta.reguera@scsalud.es  0000-0003-2252-7199

Recibido: 01 de mayo de 2023 | Aceptado: 11 de junio de 2023

RESUMEN

Las técnicas de reemplazo mitocondrial pueden reducir significativamente el riesgo de transmisión de enfermedades mitocondriales a la descendencia. Singapur estaba analizando la posibilidad de realizar cambios legislativos históricos que permitirían a las parejas afectadas por enfermedades mitocondriales hereditarias maternas la oportunidad de tener hijos genéticamente no afectados. Sin embargo, tras el informe del BAC, parece que la República de Singapur, no se convertirá en el tercer país a nivel internacional en autorizar el uso de las técnicas de reemplazo mitocondrial.

ABSTRACT

Mitochondrial replacement techniques can significantly reduce the risk of transmission of mitochondrial diseases to offspring. Singapore was exploring historic legislative changes that would allow couples affected by maternal inherited mitochondrial diseases the opportunity to have genetically unaffected children. However, following the BAC report, it appears that the Republic of Singapore will not become the third country internationally to authorize the use of mitochondrial replacement techniques.

PALABRAS CLAVE

Enfermedades mitocondriales
Leyes
Técnicas de reproducción asistida
Reemplazo mitocondrial
Singapur

KEYWORDS

Mitochondrial diseases
Laws
Assisted reproduction techniques
Mitochondrial replacement
Singapore

I. INTRODUCCIÓN

En este trabajo abordamos las incertidumbres científicas y ético-jurídicas planteadas por las terapias mitocondriales y los avances de Singapur en determinar la pertinencia de su autorización legislativa. Un camino prometedor para reducir la transmisión de enfermedades mitocondriales en las familias afectadas.

II. La prevención como argumento principal

Las mitocondrias son orgánulos celulares con material genético propio y de herencia materna exclusiva. Son responsables de la producción energética necesaria para la vida celular. Las enfermedades que afectan a estos orgánulos, denominadas enfermedades mitocondriales, son un grupo heterogéneo de trastornos multiorgánicos potencialmente mortales y de severidad variable (Davis *et al.*, 2018). Se trata a su vez, de enfermedades de carácter hereditario que afectan principalmente, aunque no de forma exclusiva, a órganos y tejidos con un alto requerimiento energético, como son el cerebro o el músculo (Grady *et al.*, 2018). Son enfermedades para las que no se dispone en la actualidad de un tratamiento curativo eficaz (Pfeffer *et al.*, 2012).

Un grupo de estas enfermedades son aquellas que están causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial (mtDNA). El contenido de mtDNA mutado es transmitido a la descendencia a través de los gametos femeninos (Wei & Chinnery, 2020), debido a la segregación aleatoria de las mitocondrias (con y sin mutaciones). Este es un fenómeno conocido como heteroplasma (Richardson *et al.*, 2015). Las secuencias de mtDNA no son exclusivas de un individuo, sino que son compartidas por el linaje familiar materno. Partiendo de esta premisa, en algunas familias existen varias generaciones de individuos afectados, a menudo con graves consecuencias, lo que lleva a algunas mujeres a buscar opciones para prevenir la transmisión de enfermedades a sus hijos (Yamada *et al.*, 2020).

En la actualidad las terapias de reemplazo mitocondrial, identificadas por su acrónimo en inglés MRT, se postulan como la única solución plausible a la transmisión de estas enfermedades. En concreto, la introducción del reemplazo mitocondrial en la práctica clínica podría evitar la transmisión de la enfermedad y reducir la incidencia poblacional de la enfermedad mitocondrial en el futuro (Craven *et al.*, 2020). No obstante, estas terapias no están exentas de dilemas éticos. Dado que el mtDNA se hereda a través del gameto femenino es imprescindible la utilización de los ovocitos de una donante para la aplicación de la técnica. Ello implica la utilización de elementos celulares con material genético de tres personas (un ovocito de la mujer con mutaciones en su mtDNA, un ovocito donante con mtDNA sano y un espermatozoide) para crear el embrión. Teniendo esto presente se explica porqué ha sido bautizada coloquialmente como la "técnica de los tres padres genéticos" (Farnezi *et al.*, 2020).

Bajo el término MRT se engloban varias técnicas con diferentes abordajes técnicos y denominaciones: reemplazo mitocondrial, donación mitocondrial o donación citoplasmática. Todas ellas comparten como objetivo común la sustitución citoplasmática por el citoplasma del óvulo donado con la finalidad de reemplazar totalmente el contenido mitocondrial del ovocito alterado, de tal modo que se reduce al máximo la probabilidad de transmisión del mtDNA mutado a la descendencia (Kirillova & Mazunin, 2022). Desde el discurso biomédico es usual encontrarnos técnicas denominadas con terminología variada. El motivo de esta variabilidad en las denominaciones de algunas técnicas biomédicas no está del todo claro. No obstante, en muchas ocasiones los nombres elegidos no son de todo inocentes (Cristina, 2022).

En el caso concreto de las MRT, cualquiera de las variantes de la técnica conlleva inevitablemente la incorporación de un orgánulo celular donado con material genético propio. La modificación en el contenido genético que este proceso genera ha sido calificado por organismos internacionales como una modificación del genoma en la línea germinal y con ello de su heredabilidad. Un aspecto esencial es que la posición de las sociedades científicas no es unánime¹. Tales objeciones son la causa de que estas modificaciones estén prohibidas por las legislaciones de numerosos países. En efecto, Tailandia es el único país que no prohíbe explícitamente las modificaciones del genoma humano².

El origen del uso de las MRT en la prevención de la transmisión de mutaciones mitocondriales fue propuesto en las investigaciones de Tachibana en 2013 probando la técnica en modelos animales no humanos (Tachibana *et al.*, 2013). Poco tiempo después se publicaría el primer nacimiento en el mundo de un niño sano derivado de la aplicación de MRT en una mujer portadora del Síndrome de Leigh, en 2016 en México. Sin embargo, no tardó en trascender, que el procedimiento MRT fue llevado a cabo por J. Zhang y su equipo en Estados Unidos (Zhang *et al.*, 2017; Zinkant, 2016), a pesar de las restricciones normativas del país³. El proceso se culminó con la transferencia de embriones al útero materno en México (Palacios-González & Medina-Arellano, 2017). De este modo, el procedimiento reavivó un complejo debate sobre la permisividad o no de las MRT, las investigaciones en estas técnicas y sus potenciales usos, las implicaciones ético-jurídicas, así como los movimientos trasfronterizos para de pacientes y profesionales para su aplicación en países con regulaciones más laxas (G. Cohen, 2018; I. G. Cohen *et al.*, 2020).

1. Heritable Human Genome Editing”, NASEM, 2020.

Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/25665/heritable-human-genome-editing#toc>
Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance, NASEM, 2017.

Disponible en:

<https://www.nap.edu/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance>

2. Singapur Podría Convertirse En El Segundo País En Legalizar La Terapia De Reemplazo Mitocondrial | Ciencia en detalle 2023 ([sciencebiweekly.com](https://www.sciencebiweekly.com))

3. Malarkey MA, “Letter to Dr. John Zhang”, 2017, US Food Drug Adm., Silver Spring, MD. <https://www.fda.gov/media/106739/download>

III. CONTEXTO INTERNACIONAL LEGISLATIVO DE LAS MRT

La aplicación de dicha opción terapéutica en la actualidad depende principalmente del régimen jurídico relacionado con las MRT en cada país. De forma general, podemos encontrar países con una prohibición de las MRT directa o indirecta (a través de la prohibición de técnicas que modifiquen el genoma en la línea germinal). Por otro lado, en países que no tienen ninguna regulación al respecto, el uso de las MRT dependerá de la oferta de tratamientos de los centros de reproducción asistida.

En Europa, Reino Unido en 2015, tras años de extensas revisiones e investigaciones, reguló y permitió el uso de las técnicas MRT⁴ bajo unos criterios específicos⁵. Habría que remontarnos a 2005 cuando la Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA)⁶ –organismo gubernamental competente en la regulación de cualquier técnica relacionada con la embriología humana o la medicina reproductiva– autorizó a la Universidad de Newcastle a llevar a cabo las investigaciones precisas para demostrar la viabilidad de las MRT en embriones humanos, iniciando así el largo camino hacia su regulación. La HFEA analizó cuatro revisiones de expertos independientes sobre el estado de desarrollo de las MRT en materia de efectividad, seguridad, riesgos y resultados obtenidos (de 2011 a 2016). En ellas, el principal objetivo era determinar si las MRT eran técnicas efectivas para prevenir la herencia de enfermedades mitocondriales⁷. La regulación de Reino Unido en materia de embriología e investigación biomédica, de forma general, es permisiva con el avance de la ciencia (Sheldon, 2015). Todavía más, en la normativa reguladora la Ley sobre Fecundación Humana y Embriología, de 1990 (HFEA, Human Fertilization and Embryology Act), modificada en 2008, de la intervención del genoma, la HFEA, ya existía una disposición, que podría permitir modificar el ADN de la línea germinal “para evitar la transmisión de enfermedades mitocondriales graves”, contenido en la sección 3ZA (subsección 5) (Border & Barber, 2015). No obstante, para resolver cualquier duda o perspicacia, el gobierno de Reino Unido contó con el apoyo del Departamento de Salud (Bredenoord & Appleby, 2017), quién optó por argumentar que intervención por MRT no constituye una importante modificación del genoma humano en la línea

4. Reino Unido, país no firmante del Convenio de Oviedo. La normativa por la cual se regula la donación mitocondrial y las condiciones de su aplicación fueron publicadas en 2015 por la Human Fertilization and Embryology, La solicitud de autorización se produce individualmente en cada caso con acreditación de la existencia del riesgo derivado de alguna anomalía en el DNA mitocondrial que se desencadena una enfermedad genética grave. Dicha autorización es emitida por la HFEA.

Disponible en: <https://www.hfea.gov.uk/about-us/news-and-press-releases/2017-news-and-press-releases/hfea-statement-on-mitochondrial-donation>

5. <http://www.parliament.uk/business/publications/research/briefingpapers/SN06833/mitochondrial-donation>

6. Human Fertilisation and Embryology Authority. Code of Practice Edition 9.0: 33. Mitochondrial donation. Follow-up arrangements.

Disponible en:

www.hfea.gov.uk/code-of-practice/33

7. Heritable Human Genome Editing, 2020. NASEM.

Disponible en: <https://www.nap.edu/nap-cgi/skimchap.cgi?recid=25665&chap=19-34>

germinal⁸, al considerar el reemplazo un pequeño intercambio de los genes de un orgánulo celular por los mismos genes sin alteraciones, es decir, “sanos”, sin alterar con ello los genes nucleares⁹ (Richardson *et al.*, 2015).

El gobierno británico proyectó el reglamento de las MRT (propuesta de reforma de Ley) para junio de 2013¹⁰, así como una consulta pública (Panel ciudadano) entre febrero y junio de 2014 (Sheldon, 2015). Junto con todo ello, el estudio de las implicaciones bioéticas de las MRT para la HFEA fue desarrollado por el Nuffield Council on Bioethics, el cual concluyó con un dictamen favorable¹¹.

De acuerdo con la consulta pública y el informe del Nuffield Council on Bioethics, la HFEA¹² comunicó al Gobierno que: *“existe un apoyo general para permitir el reemplazo mitocondrial en el Reino Unido, siempre y cuando sea lo suficientemente seguro para ofrecerlo en un entorno de tratamiento y se haga dentro de un marco regulatorio”*^{13,14,15}. *“El 3 de febrero de 2015, la Cámara de los Comunes del Reino Unido aprobó, por 382 votos a favor y 128 en contra, una modificación de la Ley de Embriología y Fecundación Humana de 2008, que permitirá la realización de la denominada Tránsito Mitocondrial en seres humanos”* (De Miguel Beriain *et al.*, 2016).

La normativa contempla que los niños nacidos tras una MRT sean inscritos en un registro para su seguimiento a largo plazo y así tener la posibilidad de recabar informa-

8. Department of Health, UK. Mitochondrial Donation: Government Response to the Consultation on Draft Regulations to Permit the Use of New Treatment Techniques to Prevent the Transmission of a Serious Mitochondrial Disease from Mother to Child. 2014. pp15.

Disponible en:

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf.

9. Department of Health (UK), Mitochondrial Donation: Government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of serious mitochondrial disease from mother to child. 2014 Jul, pp. 18–19.

Disponible en:

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf.

10. Department of Health and Human Fertilisation and Embryology Authority. Innovative genetic treatment to prevent mitochondrial disease, 2013.

Disponible en:

<https://www.gov.uk/government/news/innovative-genetic-treatment-to-prevent-mitochondrial-disease>.

11. Nuffield Council on Bioethics. Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical Review. London: Nuffield Council on Bioethics, 2012, p. 88.

Disponible en: <http://www.nuffieldbioethics.org/mitochondrial-dna-disorders>.

12. HFEA Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2016 update. 2016.

Disponible en:

https://www.hfea.gov.uk/media/2611/fourth_scientific_review_mitochondria_2016.pdf.

13. HFEA, 2013, p. 4.

14. Department of Health, UK. Mitochondrial Donation: Government Response to the Consultation on Draft Regulations to Permit the Use of New Treatment Techniques to Prevent the Transmission of a Serious Mitochondrial Disease from Mother to Child, 2014, p15.

15. Ibidem.

ción con potencial prospectivo sobre la seguridad y eficacia de las MRT¹⁶. Sin embargo, no obliga a tal registro, lo que puede suponer una pérdida de información muy valiosa. Además, a diferencia de otras técnicas de reproducción humana asistida (TRHA) en el Reino Unido, se limita el acceso a la información en lo que respecta a la identidad de las donantes de ovocitos¹⁷ como fuente de mitocondrias sanas. Esta postura está basada en que el procedimiento MRT no utiliza el material genético nuclear del ovocito donado, tan solo su citoplasma.

Se acordó, además, que la aplicación clínica de las MRT y, en particular, de las variantes técnicas ST y PNT, habrían de estar supervisadas en todo momento por la HFEA y quedando sujetas a un doble control, por un lado, de los centros autorizados para su práctica, y por otro, de los casos individuales de los sujetos a los que se les aplica, teniendo en cuenta algunas restricciones: a) Limitación de la aplicación a los casos en que los padres desean tener un hijo genéticamente relacionado que no esté afectado por una enfermedad mitocondrial grave; b) Limitación de la aplicación en casos de mutaciones del mtDNA para las que no exista otra alternativa técnica; c) Licencia limitada de forma individual a cada solicitud, previo informe favorable de la HFEA; d) Revisión continua de la autorización de la licencia del centro solicitante; e) Proceso de consentimiento informado completo; f) Seguimiento a largo plazo de la descendencia; g) Prohibición de otros usos más allá de la indicación permitida.

Haciendo también una breve referencia a la legislación de Reino Unido, este gobierno analizó el coste del proceso por paciente, considerando viable su inclusión en el sistema de salud nacional¹⁸ (Rhys-Evans, 2020).

El Reino Unido se convirtió así en el primer país mundial en autorizar y regular las MRT y controlar las licencias de aplicación. En la actualidad, el número de solicitudes enviadas y aceptadas a la HFEA para someterse a MRT no está a disposición del público. Recientemente, a la fecha de escritura de este trabajo, se ha publicado el primer nacimiento por esta técnica en Reino Unido¹⁹.

Al otro lado del mundo, Australia es un país proactivo en investigación y autorización de procedimientos que involucran técnicas de reproducción asistida con fines clínicos y de investigación²⁰ a través del Comité de Acreditación de la Tecnología Reproductiva (Assisted Reproductive Technology Working Committee, National Health and Medical Research Council, NHMRC). En concreto, el Comité de Licencias de Investigación de Em-

16. Hum. Fertil. Embryol. Auth. 2016. Scientific review of the safety and efficacy of methods to avoid mitochondrial disease through assisted conception: 2016 update. Rep., Hum. Fertil.

https://www.hfea.gov.uk/media/2611/fourth_scientific_review_mitochondria_2016.pdf

17. Hum. Fertil. Embryol. Auth. 2014, ob. cit.

18. Reglamento de Fertilización Humana y Embriología (Donación Mitocondrial) de 2015. Instrumentos estatutarios del Reino Unido de 2015 N° 572. <https://www.legislation.gov.uk/ukxi/2015/572/contents/made> (consultado en agosto de 2021).

19. Nace en Reino Unido el primer bebé con ADN de tres personas (abc.es)

20. Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica. Directrices éticas sobre el uso de la tecnología de reproducción asistida en la práctica clínica y la investigación. Canberra: NHMRC, 2017. <https://www.nhmrc.gov.au/art>.

briones, dependiente del NHMRC, es el encargado de evaluar y aprobar las solicitudes para desarrollar nuevos procedimientos guiados por expertos clínicos²¹. Ahora bien, de acuerdo con la Ley de Prohibición de la Clonación Humana para la Reproducción (2002), la legislación australiana prohíbe en concreto la alteración del genoma de las células humanas cuando esta sea heredable a través de la línea germinal, lo que supuso una barrera inicial para el uso de las MRT.

El Senado de Australia, siguiendo el ejemplo de Reino Unido autorizó en 2018 al National Health and Medical Research (NHMRC) para establecer un Comité de Trabajo de Expertos en Donación Mitocondrial para investigar una variedad de conocimientos y perspectivas sobre los aspectos legales, normativos, científicos y éticos relacionados con la idoneidad del uso clínico de las MRT. La investigación, tras varios años de duración, concluyó con el informe del Comité de Expertos Mitocondriales quienes respaldaron el “gran potencial de la donación mitocondrial para abordar los efectos debilitantes de heredar la enfermedad mitocondrial”(Dziadek & Sue, 2022; Newson *et al.*, 2019)²².

De acuerdo con el procedimiento seguido, en marzo de 2022 el Parlamento australiano aprobó el proyecto de ley para permitir el uso de la donación mitocondrial para prevenir la transmisión de enfermedades mitocondriales graves (Noohi *et al.*, 2022).

Esta ley introduce la donación mitocondrial a través de un enfoque gradual distribuido en tres etapas: a) La *primera etapa* permite la investigación y la realización de ensayos clínicos con las MRT para su uso en reproducción humana. La finalidad de estos estudios es recopilar datos sobre la efectividad y seguridad del procedimiento antes de que se otorgue la aprobación para uso clínico; b) La segunda etapa contempla la monitorización y evaluación del ensayo mediante la introducción del sistema de licencias a centros especializados para llevar a cabo el reemplazo mitocondrial, con la incorporación de mujeres australianas portadoras de enfermedad mitocondrial; c) En la tercera etapa se llevará a cabo la aplicación del sistema de concesión de licencias para donaciones mitocondriales a centros especializados. Este sistema de licencias capacita tanto a los profesionales de la embriología de forma nominativa para cada técnica MRT, como a los centros. Además deben cursarse las solicitudes de tratamiento para pacientes de forma individualizada. En nuestra opinión, *a priori*, parece ser un sistema más preciso y garantista que el régimen de autorizaciones de Reino Unido.

La reforma de la Ley de Donación Mitocondrial, es conocida como Ley de Maeve por *Maeve Hood*, una niña con Síndrome de Leigh, entró en vigor el 1 de octubre de 2022.

21. Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica. Informe sobre la consulta pública del NHMRC sobre las cuestiones sociales y éticas planteadas por la donación mitocondrial (informe de la consulta). NHMRC 2020. <https://www.nhmrc.gov.au/mitochondrial-donation-0#downlo>.

22. Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica. Directrices éticas sobre el uso de la tecnología de reproducción asistida en la práctica clínica y la investigación. Canberra: NHMRC, 2017. <https://www.nhmrc.gov.au/art>.

IV. SINGAPUR CAMINO DE LA REGULACIÓN DE LAS MRT

Singapur, el pequeño estado asiático, también inició el camino hacia un estudio sobre la regulación de las MRT. Posiblemente de forma coetánea a Australia, salvo que sus gobiernos han tomado distinta dirección en su decisión.

En 2005, el Comité Asesor de Bioética de Singapur (BAC)²³, había recomendado en su informe sobre Pruebas Genéticas y Genética Investigación que no se debe permitir en la actualidad la práctica clínica de técnicas que conlleven modificaciones genéticas en la línea germinal. A esta afirmación debemos añadir que las leyes en Singapur no permiten la modificación de la línea germinal humana en el entorno clínico.

Sin embargo, debido a los avances científicos y políticos acontecidos en el campo de MRT internacionalmente, en concreto la normativa de Reino Unido como primer país en legalizar la aplicación clínica de MRT en 2015, y basándose en la sentencia del Tribunal Supremo de Singapur de 2017 del caso BAC contra Thomas Medical²⁴, en el que se reconoció el interés de la relación genética entre progenitores y descendientes y ha sido origen de argumentaciones en defensa de las MRT (Schaefer & Labude, 2017). El Gobierno de Singapur estimó oportuno investigar la situación actual de las MRT y revisar sus recomendaciones sobre las modificaciones genéticas en la línea germinal, particularmente en el contexto de la prevención de la transmisión de enfermedades mitocondriales.

En 2014, el BAC formó el Grupo de Revisión de Tecnología de Reemplazo Genoma Mitocondrial compuesto por 13 expertos locales e internacionales con el propósito de revisar la posición sobre la modificación de la línea germinal, con un enfoque en MRT.

El grupo publicó el documento de consulta titulado "Ethical, Legal and Social Issues Arising from Mitochondrial Genome Replacement Technology", 2018. La primera parte del documento incluye un detallado desarrollo sobre las mitocondrias y sus patologías. Contiene además, información explicativa sobre los mecanismos de herencia y las mutaciones correspondientes para cada enfermedad, las limitaciones que presentan otras como el diagnóstico genético preimplantacional (DGP), el diagnóstico prenatal o las TRHA. A esta base biomédica añade un segundo capítulo en el cual incluye una descripción de cada de las técnicas, así como una argumentación acerca de las modificaciones de la línea germinal. El Comité parece prestar una especial atención a las modificaciones de la línea germinal con uso clínico²⁵, con la finalidad de que el gobierno

23. El BAC, creado en diciembre de 2000, es un comité asesor independiente que estudia las áreas en evolución de la investigación biomédica humana y recomienda al gobierno de Singapur las políticas que considere oportunas.

Bioethics Advisor Committee, 2019.

<https://www.bioethicssingapore.org/who-we-are/what-we-do>

24. BAC vs. Thomson Medical Pte Ltd and Others, SGCA (2017).

<https://www.supremecourt.gov.sg/news/case-summaries/acb-v-thomson-medical-pte-ltd-and-others>

25. Bioeth. Advis. Comm. 2005, ob. cit.

favorezca esta legislación. Algunas otras consideraciones más importantes de dicho documento fueron²⁶

- Proponer como objetivo el “proteger los derechos y el bienestar de las personas y permitir al mismo tiempo que las ciencias biomédicas se desarrollen y desarrollen todo su potencial en beneficio de la humanidad”²⁷.
- Definir la “modificación genética de la línea germinal” como “un tipo de tecnología genética que implica la alteración de la composición genética de una persona de forma permanente y que puede transmitirse a su descendencia”²⁸.
- Limitar el uso de MRT a la prevención de enfermedades mitocondriales graves. El documento recoge argumentos a favor y en contra de la aplicación clínica de las MRT y plantea cuestiones como los posibles beneficios, la autonomía reproductiva, la equidad y el bienestar de las generaciones futuras.

En particular, el documento reconoce la preocupación por la fina línea que supondría pasar de las MRT a la modificación genética de la línea germinal.

Teniendo esto presente y dado que Singapur es una sociedad multicultural y pluralista con una amplia gama de perspectivas religiosas, el BAC espera que los grupos religiosos continúen ser activo y contribuir a los debates sobre bioética en curso. Se llevaron a cabo las sesiones de diálogo con los miembros de la Junta de Revisión Institucional (IRB), médicos, investigadores, líderes religiosos abordando: ¿Cuáles son los posibles beneficios de MRT?; ¿Cuáles son los impactos psicológicos o sociales en los niños nacidos usando tales técnicas?. Problemas éticos, legales y sociales que surgen de la tecnología de reemplazo del genoma mitocondrial: un documento de consulta. Tecnología de reemplazo del genoma mitocondrial. ¿Es injusto impedir que las mujeres portadoras de mutaciones mitocondriales accedan a nueva tecnología que les ofrece el potencial de tener hijos sanos relacionados genéticamente?. ¿Debería el bienestar de las generaciones futuras prevalecer sobre los deseos de las generaciones existentes? (es decir, los futuros padres), o ¿viceversa?. Ahora bien, suponiendo que todas las técnicas son igualmente seguras y efectivas, ¿existe alguna responsabilidad ética? distinciones que deben establecerse entre las diversas técnicas de reemplazo mitocondrial?

La consulta pública se llevó a cabo de abril a junio de 2018. De las opiniones del público y las organizaciones interesadas ayudarán al BAC a formular su recomendación sobre si la aplicación clínica de MRT debe o no permitirse en Singapur, se concluyó que la principal preocupación era la seguridad de la técnica. Además, los participantes de la consulta expresaron que solo debe permitirse en Singapur si se demuestra que es seguro para unos fines concretos y delimitados. El BAC estuvo de acuerdo con estas las preocupaciones en torno a la seguridad de MRT.

26. Bioeth. Advis. Comm. 2018, ob. cit.

27. Bioeth. Advis. Comm. 2018, ob. cit.

28. Ibidem, p.37.

Tras las reflexiones, del informe preliminar de 2021 pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- El BAC reconoce que la sustitución de mitocondrias afectadas por donantes sanos mitocondrias tiene el potencial de prevenir la transmisión de trastornos mitocondriales en humanos.
- Si bien la introducción de cambios genéticos hereditarios conlleva riesgos imprevisibles, la evidencia científica preclínica sugiere que las MRT no son inseguras, pero se requieren más estudios con un seguimiento estrecho de un mayor número de casos.
- El BAC opina que la MRT es una intervención preventiva, no una forma de terapia, adquiere un cariz diferente en la relación beneficio.
- Existen alternativas a las MRT, si bien estas opciones tienen limitaciones y pueden no ser consideradas óptimas por todos.
- Plantea varios problemas éticos, legales y sociales.
- Señala que el Reino Unido es un caso atípico en el escenario mundial en este sentido, ya que es el único país que ha desarrollado regulaciones controles y supervisión para permitir MRT²⁹.

El aspecto esencial del documento es la conclusión por la cual “La modificación genética de la línea germinal no debe permitirse en este momento. Es prematuro eximir a MRT de la prohibición de la clínica modificación genética de la línea germinal y recomienda que la práctica clínica y la investigación clínica relacionada con la MRT in vivo en sujetos humanos no deben ser permitido en este momento”.

V. CONCLUSIONES

La aplicación clínica de las MRT puede reducir significativamente el riesgo de transmisión de enfermedades mitocondriales heredadas de la madre, una situación que se vuelve vital para las familias portadoras de mutaciones mitocondriales pues les proporciona su única opción para tener hijos no afectados y genéticamente relacionados.

En Singapur se ha considerado la posibilidad de abordar un cambio legislativo, no obstante a la luz del informe del BAC, con un enfoque cauteloso, expone claras objeciones a la investigación y práctica clínica con MRT.

En definitiva, podemos concluir, que tras los pasos andados, Singapur no abordará la regulación permisiva de las MRT a corto plazo.

Ningún otro país, a parte de los mencionados en este trabajo, ha adoptado leyes específicamente sobre las MRT.

29. Tras nuestra investigación podemos afirmar, que ya no es el único tras la reciente aprobación de la Ley de Maeve en Australia.

AGRADECIMIENTOS

La autora aprovecha este espacio para agradecer los revisores/as anónimos de este artículo sus valiosas correcciones y sugerencias que han permitido mejorar este texto.

Algunos de los datos de este trabajo pertenecen a una investigación de mayor alcance de la propia autora aún sin publicar.

BIBLIOGRAFÍA

- BAC. (2018). *Consultation Paper on Ethical, Legal and Social Issues Arising from Mitochondrial Genome Replacement Technology* (p. 49). Bioethics Advisory Committee. <https://www.bioethics-singapore.org/publications/press-releases/bac-mgrt-press-release>
- Border, P., & Barber, S. (2015). *Mitochondrial donation. Standard Note: SN/ SC/6833*. (London: House of Commons Library). United Kingdom Parliament. <https://commonslibrary.parliament.uk/research-briefings/sn06833/>
- Bredenoord, A. L., & Appleby, J. B. (2017). Mitochondrial Replacement Techniques: Remaining Ethical Challenges. *Cell Stem Cell*, 21(3), 301-304. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.08.009>
- Cohen, G. (2018). Circumvention Medical Tourism and Cutting Edge Medicine: The Case of Mitochondrial Replacement Therapy. *Indiana Journal of Global Legal Studies*, 25(1), 439-462. <https://doi.org/10.2979/indjglolegstu.25.1.0439>
- Cohen, I. G., Adashi, E. Y., Gerke, S., Palacios-González, C., & Ravitsky, V. (2020). The Regulation of Mitochondrial Replacement Techniques Around the World. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 21(1), 565-586. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-111119-101815>
- Craven, L., Murphy, J. L., & Turnbull, D. M. (2020). Mitochondrial donation—Hope for families with mitochondrial DNA disease. *Emerging Topics in Life Sciences*, 4(2), 151-154. <https://doi.org/10.1042/ETLS20190196>
- Cristina, M. (2022). ¿Alquiler o sustitución del embarazo? Sobre la importancia de los significantes en la construcción de sentido. *Revista de Bioética y Derecho*, 54, 5-22. <https://doi.org/10.1344/rbd2021.54.34891>
- Davis, R. L., Liang, C., & Sue, C. M. (2018). Mitochondrial diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, 147, 125-141. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00010-5>
- De Miguel Beriain, I., Atienza Macías, E., & Armaza Armaza, E. J. (2016). Algunas consideraciones sobre la transferencia mitocondrial: ¿un nuevo problema para la bioética? *Acta bioethica*, 22(2), 203-211. <https://doi.org/10.4067/S1726-569X2016000200007>
- Dziadek, M. A., & Sue, C. M. (2022). Mitochondrial donation: Is Australia ready? *Medical Journal of Australia*, 216(3), 118-121. <https://doi.org/10.5694/mja2.51309>
- Farnezi, H. C. M., Goulart, A. C. X., Santos, A. D., Ramos, M. G., & Penna, M. L. F. (2020). Three-parent babies: Mitochondrial replacement therapies. *JBRA Assisted Reproduction*, 24(2), 189-196. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190086>
- Grady, J. P., Pickett, S. J., Ng, Y. S., Alston, C. L., Blakely, E. L., Hardy, S. A., Feeney, C. L., Bright, A. A., Schaefer, A. M., Gorman, G. S., McNally, R. J., Taylor, R. W., Turnbull, D. M., & McFar-

- land, R. (2018). MtDNA heteroplasmy level and copy number indicate disease burden in m.3243A>G mitochondrial disease. *EMBO Molecular Medicine*, 10(6), e8262. <https://doi.org/10.15252/emmm.201708262>
- Kirillova, A., & Mazunin, I. (2022). Operation «mitochondrial wipeout»—Clearing recipient mitochondria DNA during the cytoplasmic replacement therapy. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(10), 2205-2207. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02561-6>
- Newson, A. J., de Lacey, S., Dowling, D. K., Murray, S., Sue, C. M., Thorburn, D. R., Gillam, L., & Deggeling, C. (2019). Public attitudes towards novel reproductive technologies: A citizens' jury on mitochondrial donation. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 34(4), 751-757. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez021>
- Noohi, F., Ravitsky, V., Knoppers, B. M., & Joly, Y. (2022). Mitochondrial Replacement Therapy: In Whose Interests? *The Journal of Law, Medicine & Ethics: A Journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics*, 50(3), 597-602. <https://doi.org/10.1017/jme.2022.98>
- Palacios-González, C., & Medina-Arellano, M. de J. (2017). Mitochondrial replacement techniques and Mexico's rule of law: On the legality of the first maternal spindle transfer case. *Journal of Law and the Biosciences*, 4(1), 50-69. <https://doi.org/10.1093/jlb/lsw065>
- Pfeffer, G., Majamaa, K., Turnbull, D. M., Thorburn, D., & Chinnery, P. F. (2012). Treatment for mitochondrial disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004426.pub3>
- Richardson, J., Irving, L., Hyslop, L. A., Choudhary, M., Murdoch, A., Turnbull, D. M., & Herbert, M. (2015). Concise reviews: Assisted reproductive technologies to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 33(3), 639-645. <https://doi.org/10.1002/stem.1887>
- Schaefer, & Labude, M. K. (2017). Genetic affinity and the right to «three-parent IVF». *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34(12), 1577-1580. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1046-8>
- Sheldon, K. (2015). Crossing the Germline Barrier: The Three Genome Baby. *Ethics in Biology, Engineering and Medicine: An International Journal*, 6(3-4), 237-261. <https://doi.org/10.1615/EthicsBiologyEngMed.2016016331>
- Tachibana, M., Amato, P., Sparman, M., Woodward, J., Sanchis, D. M., Ma, H., Gutierrez, N. M., Tippner-Hedges, R., Kang, E., Lee, H.-S., Ramsey, C., Masterson, K., Battaglia, D., Lee, D., Wu, D., Jensen, J., Patton, P., Gokhale, S., Stouffer, R., & Mitalipov, S. (2013). Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature*, 493(7434), 627-631. <https://doi.org/10.1038/nature11647>
- Wei, W., & Chinnery, P. F. (2020). Inheritance of mitochondrial DNA in humans: Implications for rare and common diseases. *Journal of Internal Medicine*, 287(6), 634-644. <https://doi.org/10.1111/joim.13047>
- Yamada, M., Akashi, K., Ooka, R., Miyado, K., & Akutsu, H. (2020). Mitochondrial Genetic Drift after Nuclear Transfer in Oocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5880. <https://doi.org/10.3390/ijms21165880>

- Zhang, J., Liu, H., Luo, S., Lu, Z., Chávez-Badiola, A., Liu, Z., Yang, M., Merhi, Z., Silber, S. J., Mun-
né, S., Konstantinidis, M., Wells, D., Tang, J. J., & 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>
- Zinkant, K. (2016). *Da traut sich niemand ran*. Süddeutsche.de. [https://www.sueddeutsche.de/
wissen/bioethik-da-traut-sich-niemand-ran-1.2850609](https://www.sueddeutsche.de/wissen/bioethik-da-traut-sich-niemand-ran-1.2850609)