

¿Hay alternativa a la tecnología de los “bebés medicamento”?

Por **Nicolás Jouve de la Barreda** - Catedrático de Genética – Presidente de CíViCa

Tras cinco años de vigencia de la Ley de Reproducción asistida y de investigación con embriones humanos con fines terapéuticos para terceros solo han nacido cuatro «bebés medicamento» en España. Son el fruto de una tecnología que combina la fecundación *in vitro*, para producir embriones, con el Diagnóstico Genético Preimplantatorio, para seleccionar los idóneos de acuerdo con su perfil genético. Se trata de producir un bebé para utilizar la sangre de su cordón umbilical o, en su caso, su médula ósea, para curar a un hermanito enfermo y necesitado de un trasplante. Esto se practica a sabiendas de que parte de los embriones producidos se descartarán, en la misma medida en que se conoce de antemano que no tendrán la cualificación de donantes genéticos válidos para mejorar la condición de salud del hermano enfermo. Se comentan los inconvenientes técnicos y éticos que plantea esta compleja tecnología así como la existencia de alternativas éticas de autorizarse sin trabas la actividad de los bancos privados de sangre de cordón umbilical, para uso intrafamiliar.

Una terminología inapropiada

Lo primero que hay que señalar es lo inapropiado de la terminología «bebé medicamento» o «bebé de diseño», que si bien responde a la realidad de lo que se hace y hasta podría admitirse desde la perspectiva periodística, repugna al sentido común y es contraria al respeto debido a toda vida humana. Un bebé, un niño, un adulto, no pueden nunca ser tratados como un objeto para conseguir un fin. Cada vida humana es valiosa por sí misma y no debe ser tratada como un medio sino un fin en sí misma. Por lo tanto hablar de que un bebé ha sido concebido como un instrumento para ser donante de un hermano aquejado de una enfermedad, por muy noble que nos parezca la causa, es anteponer una utilidad práctica al valor que en sí mismo tiene la vida del recién nacido.

Si deseamos precisar un poco más y alguien nos dice que la utilización es mínima al tratarse de la muestra de cordón umbilical, algo que normalmente se desecha, habrá que aclarar que eso no es así en todos los casos. En efecto, hay casos en que la sangre del cordón umbilical que se obtiene nada más nacer el «bebé medicamento» puede satisfacer las necesidades de un trasplante para regenerar el tejido hematopoyético defectuoso, como ocurre en la mayoría de las enfermedades debidas a defectos de la producción de las células sanguíneas. Pero también hay otros casos en que el “bebé medicamento” sigue siendo necesario después del nacimiento, bien porque la muestra de sangre utilizado ha sido insuficiente o porque fracasó el trasplante por alguna otra razón. En estos casos el «bebé medicamento» pasa a convertirse en un donante permanente, especialmente de médula ósea y se le requerirá para nuevas donaciones.

En qué consiste la tecnología del bebé medicamento

Todo empezó cuando en 1999, Eliane Gluckman¹ y sus colaboradores del Hospital San Luis de París, demostraron que el cordón umbilical contiene unas células madre sanguíneas que dan resultados satisfactorios para el tratamiento de leucemia y linfomas infantiles, frente al recurso

¹ E. Gluckman, V. Rocha, C. Chastang, «Cord blood stem cell transplantation. Bailliere's Best Practice and Research», en *Clinical Haematology* 12 (1999), pp. 279-292.

del trasplante de médula ósea, que había sido el procedimiento más utilizado especialmente en los niños para solucionar tan graves enfermedades. Gluckman, demostró que ante dichos casos, el trasplante de médula ósea plantea la dificultad de la búsqueda urgente de donantes con un sistema genético de histocompatibilidad HLA adecuado. Sin embargo, los trasplantes de sangre de cordón umbilical (SCU) tienen muchas ventajas. La primera es la mayor rapidez de su disponibilidad de contar con Bancos de muestras mantenidas en congelación suficientemente dotados. A ello se añade la inmadurez relativa de las jóvenes células de la SCU, la carencia de efectos secundarios para los donantes, el reducido riesgo de transmitir infecciones y la posibilidad de su conservación en congelación. Además, la SCU ofrece sus posibilidades de trasplante en todos los casos, niños o adultos, con o sin relación familiar. A pesar de ello, por razones que se indican más adelante, los resultados son manifiestamente mejores cuando el donante está genéticamente emparentado. El primer trasplante con éxito tuvo lugar en 1988 en el Hospital San Luís de París en que se utilizó la SCU procedente de un niño sano para tratar a un hermano de 5 años aquejado de una anemia de Fanconi. De acuerdo con los datos de Gluckman, la supervivencia de los pacientes aquejados de neoplasias hematológicas que recibieron un trasplante de SCU de un hermano tiene una eficacia del 63%, frente a solo el 29% en el caso de un trasplante de SCU no emparentado. El parentesco afianza la probabilidad de la coincidencia de los genes determinantes del sistema HLA y en consecuencia se reduce el riesgo del rechazo inmunológico.

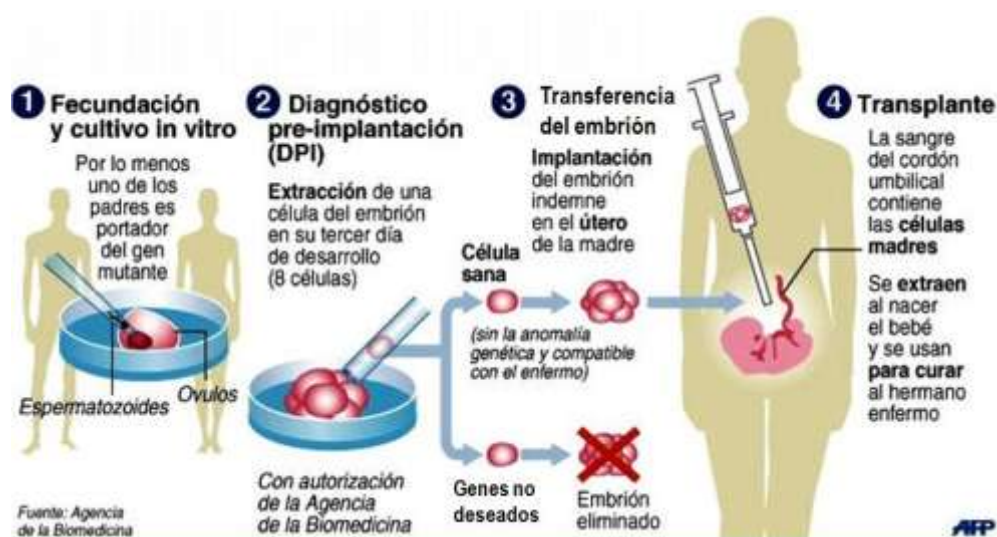
Estos antecedentes, unido a las posibilidades que ofrecen las nuevas tecnologías de la fecundación *in vitro*, condujeron a la idea de producir los «bebés medicamento». Cuando una pareja tiene un hijo con una enfermedad genética solucionable mediante un trasplante de células regeneradoras de su sistema hematopoyético, se les ofrece la posibilidad de concebir un segundo hijo por fecundación *in vitro* y, mediante un diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) seleccionar de entre los embriones producidos, aquellos que no hayan heredado los genes determinantes de la enfermedad genética y posean un genotipo HLA coincidente con los del hermano mayor afectado. De este modo, se promueve la creación de embriones, vidas humanas producidas *in vitro*, a sabiendas de que parte de ellas se destruirán, en la misma medida en que se conoce de antemano que no tendrán la calificación de donantes genéticos válidos para mejorar la condición de salud de su hermano.

¿Hasta qué punto es efectiva la tecnología de los «bebés medicamento»

La combinación de la fecundación *in vitro* y el diagnóstico genético preimplantatorio permite hasta cierto punto determinar la idoneidad genética de los embriones producidos, siendo necesario descartar los que resultasen portadores de la misma enfermedad hereditaria que su hermano y los que, aun siendo sanos, no tuviesen un sistema genético inmunológicamente compatible con el hermano que la padece. Sin embargo la probabilidad de obtener los embriones compatibles deseados bien diagnosticados es muy baja. La realidad es que tener un hijo para salvar a otro es un proceso largo, difícil y con pocas garantías de éxito.

El HLA está determinado por cuatro genes estrechamente ligados, denominados HLA-A a HLA-D, que ocupan una región de unos 4 millones de bases nucleotídicas de ADN en el brazo corto del cromosoma 6 (=6p21.3). Estos genes codifican los antígenos que constituyen los mecanismos de defensa inmunológico del ser humano. Se trata de uno de los sistemas genéticos más polimórficos del genoma humano, con decenas de alelos en cada gen. Debido a lo cual, la probabilidad de encontrar dos personas con el mismo genotipo (mismos alelos en los diferentes genes) es muy baja, siendo más alta la probabilidad entre personas emparentadas por

ascendientes comunes, como es el caso de los hermanos. Por la propia diversidad genética de estos genes, hay una elevada probabilidad de que los padres sean heterocigóticos para cada uno de ellos y además portadores de diferentes alelos. Sin embargo, dada la estrecha proximidad cromosómica de los cuatro genes tienden a transmitirse sin recombinación, como un bloque por las vías gaméticas masculina y femenina². Es decir, a los efectos de la transmisión hereditaria, el sistema HLA se asemeja a un gen simple autosómico. De este modo, la probabilidad de recurrencia de un descendiente con idéntico sistema HLA a un hermano ya nacido es a los efectos del 25% ($=1/4$). Esta es también la probabilidad de compatibilidad de la SCU entre hermanos.



Si la enfermedad a curar en un niño está determinada por un gen autosómico recesivo (genotipo aa), como ocurre con una Anemia de Fanconi, una Aplasia medular, una beta-talasemia, etc., la probabilidad de recurrencia de un hermano con el mismo genotipo es de un 25% ($=1/4$). Este es el caso más común que se

produce cuando los padres no poseen la enfermedad pero ambos son portadores del alelo recesivo responsable (genotipo Aa). Esto representa que de cada cuatro hijos uno será homocigótico ($1/4 aa$) para el alelo recesivo responsable de la enfermedad ($=1/4$) y presentará la patología, y tres ($1/4 AA + 1/2 Aa$) no tendrían la enfermedad ($=3/4$). Sí lo que se desea es tener un bebé para solucionar el problema del hermano enfermo mediante la utilización de una muestra de SCU, éste no solo no debe tener la enfermedad sino debe tener un sistema HLA apropiado e idéntico al de su hermano ya nacido.

La probabilidad conjunta de obtener un embrión no afectado por la enfermedad y portador de un HLA compatible con un hermano ya nacido es por tanto de $3/16$ ($= 3/4 \times 1/4$). Es decir, en principio habría que contar con 16 embriones para obtener 3 donantes adecuados.

Pero además, dado que la probabilidad de éxito de obtención de un embarazo mediante fecundación *in vitro* es aproximadamente de un 25% ($1/4$), habrían de producirse más embriones para tener una reserva de garantía del embarazo en el caso de que no prosperase el primer intento. De este modo la probabilidad de tener 3 embriones compatibles, exentos del gen de la enfermedad y con probabilidad de que cuajen tras la fecundación *in vitro* sería de $3/16 \times 1/4 = 3/64$ (aproximadamente el 5%).

Otro hecho que complica más las cosas es la viabilidad de los embriones manipulados para hacer el DGP. La biopsia de una o dos células de estos embriones es muy delicada y muchos embriones se deterioran y pierden la viabilidad. Teniendo en cuenta este factor y asumiendo que de los embriones producidos y manipulados prosperasen solo la mitad, la probabilidad final de

² Ej.: padre $HLA1/HLA2$ y madre $HLA3/HLA4$ (siendo $HLA1$, $HLA2$, $HLA3$ y $HLA4$, combinaciones distintas del grupo de genes ligados en cada cromosoma autosómico). Sí la pareja tuvo un hijo con la combinación, por ej. $HLA2/HLA3$, la probabilidad de que un segundo hijo presente la misma combinación genética es $1/4$.

tener un embrión sano, con el HLA adecuado, viable y que prosperase tras la implantación sería de: $3/64 \times \frac{1}{2} = 3/126$ (aproximadamente el 2,5%).

Por otra parte, el diagnóstico genético preimplantatorio para la selección de embriones está sujeto a las propias limitaciones de las técnicas de análisis, dependientes a su vez del conocimiento de los sistemas genéticos y de las secuencias funcionales y alteradas de los genes. Por ello, otro problema adicional lo plantea el doble diagnóstico genético –genes relacionados con la patología y HLA- a partir del ADN de una o dos células embrionarias. El análisis puede dejar dudas que no se podrían resolver hasta recurrir a un diagnóstico más concluyente durante el embarazo, lo que determinaría una pérdida de sentido del camino seguido hasta ese momento, cuando el bebé ya está de camino. La seguridad no se tendría realmente hasta un análisis serológico más fiable a partir de muestras fetales o hasta después del parto.

Finalmente, supuesto que se obtenga el deseado «bebé medicamento» falta lo más importante, curar al hermano. La eficacia de la curación es evidentemente más elevada con SCU de un hermano que en el caso de un trasplante alogénico, pero el éxito en la curación es también dependiente de la enfermedad que se pretenda curar. Se estima entre un 75% y un 90% en enfermedades genéticas, y entre un 30% y un 50% en leucemias.

Los problemas éticos

Es evidente que el principal problema ético que se plantea es el de la instrumentalización y selección de los embriones. Los embriones «sobrantes», incluso sanos aunque sean de distinto perfil genético HLA que el hermano que motivó su producción, son desestimados por innecesarios y tampoco se conservarán en congelación en prevención del daño irreparable que les haya producido la biopsia de que fueron objeto. Esto determina la pérdida de decenas de vidas humanas en estado embrionario.

El segundo problema ético y no menos importante es el de la producción de un niño con un fin determinado. Algunos padres dejan en segundo plano este hecho al señalar que para ellos es tan querido como cualquier otro hijo, incluso más por ser el salvador de la vida de un hermano. Sin duda esto es así, pero no se nos olvide el carácter utilitarista con el que el «bebé medicamento» viene al mundo y el hecho de que se trata de una persona a la que nadie ha preguntado nada y podría sentirse utilizada, especialmente ante la eventualidad del fallo del trasplante de la SCU y la prolongación del problema, de modo que este niño sigue siendo la solución, manteniéndose la condición de donante permanente de su hermano. Habrá que tener en cuenta que desechado el cordón umbilical, la donación de médula ósea es un proceso delicado y complejo del que pueden derivarse secuelas y efectos secundarios para quien hace la donación, que en este caso no reviste precisamente el carácter de donante voluntario.

De este modo, el asunto de los «bebés medicamento» es complejo por razones técnicas y éticas. Aunque se trate de la curación de un hijo enfermo ¿es ésta la única vía posible?, ¿tiene realmente sentido tan importante esfuerzo por parte de los padres?, ¿es realmente necesario el largo proceso de la producción de tantos embriones, incluida su implantación, no siempre lograda en primera instancia?, ¿está justificada la angustiada espera a un diagnóstico fiable tras la implantación?, ¿es ético el descarte de decenas de embriones «sobrantes»?

Una alternativa real. Los Bancos familiares de SCU

Si de lo que se trata es de aprovechar la SCU de un recién nacido para curar a un niño afectado con una enfermedad determinada, la tecnología de los «bebés-medicamento» es sustituible por la utilización de muestras de SCU compatibles, que se podrían hallar en un Banco de SCU, bien fuese público o privado e intrafamiliar. Por las explicaciones dadas, las muestras de SCU más adecuadas, las de perfil genético más próximo o idéntico al receptor se encontrarán en los bancos privados, por el parentesco genético y por ser los que conservan las muestras precisamente para uso familiar. Son muestras que no son anónimas, como ocurre en los bancos públicos. Los donantes son miembros identificados de la propia familia, con el HLA tipificado y disponibles en cualquier momento. En un banco de carácter familiar, las muestras de SCU de los hijos que vayan naciendo, siempre podrán ser utilizadas para cualquier hermano que nazca después y necesite un trasplante con garantías de no ser rechazado.

Se da la paradoja de que en España se ha legislado antes la capacidad de producir «bebés medicamento» que de permitir el desarrollo sin trabas de los Bancos Privados de SCU para uso familiar. La regulación de los bancos privados de SCU, vigente actualmente en España está determinada por el Real Decreto 1301/2006 que, paradójicamente, comienza por considerar que el almacenamiento y conservación de sangre de cordón umbilical, en un banco privado, constituye una «donación». Desde esta perspectiva se tiene la idea de que la conservación de las muestras de SCU en bancos privados restringe su capacidad de uso para fines públicos y sociales. De este modo a los padres en España solo les queda la opción de donar la muestra de SCU a un Banco público, lo que supone la pérdida de la identidad de la muestra o conservarlo en un Banco privado que mantenga las muestras en un depósito fuera de España, con la dificultades técnicas que pudiera suponer su utilización. Esto significa que en cierto modo se está coartando la libertad de los padres que deseen conservar la SCU de sus hijos para su uso familiar y de paso se está dificultando de facto el uso autólogo, que es la situación ideal de máxima efectividad en un trasplante de SCU, extensible a un uso alogénico para un receptor compatible emparentado, habitualmente un hermano o un miembro próximo de la propia familia. A esto se une el hecho de que, al menos en España, la capacidad de los bancos públicos para recoger y conservar unidades de SCU es limitada y no alcanza a todas las donaciones que podrían producirse.

La legislación española admite la producción de los «bebés medicamento»

Desde la aprobación de la Ley 14/2006³ de Reproducción Humana Asistida y de investigación con embriones han nacido cuatro bebés con la finalidad de curar a sus hermanos en España. De acuerdo con la ley las peticiones se atienden de una en una, en función del tipo de enfermedad y circunstancias especiales de cada caso. Tras más de 70 peticiones de autorización para tener hijos con fines terapéuticos para terceros, se han desestimado 9, hay muchas en vías de aplicación y se han producido cuatro «bebés medicamento». El primero nació en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, en octubre de 2008. Se trataba de un bebé libre de enfermedad hereditaria y compatible con su hermano afectado de una beta-Talasemia mayor. El trasplante se llevó a cabo en el primer trimestre de 2009, sin que tengamos datos sobre la deseable curación del hermano.

No debemos olvidar que por encima del alarde de la tecnología biomédica de producir el «bebé medicamento» debe estar la curación del niño que justificó su nacimiento. Por ello, nos parece que no deberían divulgarse las noticias de nuevos nacimientos de estos bebés hasta tanto no se

³ Ley 14/2006, de reproducción humana asistida y de investigación con embriones humanos con fines terapéuticos para terceros BOE 27-05-2006

conozca el resultado final de toda la operación, incluido el trasplante de la SCU y la curación. Por ello, tras conocerse el nacimiento de Estrella, el 13 febrero de 2012, una niña concebida con el fin de curar a su hermano Antonio afectado de aplasia medular severa han surgido comentarios sobre la precipitación de la divulgación de estas noticias. De este modo, un par de días después del anuncio del nacimiento de Estrella en Sevilla, el Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) reveló que 11 meses antes habían nacido en Barcelona dos gemelas, Noah y Leire, con el fin de salvar a su hermano Izan, que padece adrenoleucodistrofia, señalando que el motivo de que no hayan dado a conocer el nacimiento de las niñas medicamento se debe a que su hermano Izan se encuentra aún en tratamiento

Hubo quien en el momento de promulgarse la Ley 14/2006 señaló que la técnica de los «bebés medicamento» carecía de justificación clínica y social. Hoy, a la vista de los magros resultados a pesar del elevadísimo coste de personal, medios económicos y vidas humanas desestimadas por no ofrecer el perfil genético adecuado, podemos mantener la misma crítica. El tiempo se ha encargado de demostrar la precipitación en la aplicación de una normativa permisiva para algo de lo que ni existía demanda social ni se podía esperar resultados espectaculares. Lo que sí tendría mucho sentido es fomentar la donación de SCU para favorecer la búsqueda urgente de muestras con HLA adecuado y sobre todo la autorización para actuar en España sin trabas legislativas de los Bancos privados de SCU para uso familiar.