

# Bioètica i selecció genètica d'embrions humans per càlcul de risc poligènic

Bioética y selección genética  
de embriones humanos por  
cálculo de riesgo poligénico

Bioethics and polygenic risk  
scoring of human embryos

Gemma Marfany, Itziar de Lecuona (coords.)



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



Observatori de  
Bioètica i Dret  
Universitat de Barcelona

Bioètica i selecció genètica  
d'embrions humans per  
càlcul de risc poligènic

Bioética y selección genética  
de embriones humanos por  
cálculo de riesgo poligénico

Bioethics and polygenic risk  
scoring of human embryos

Gemma Marfany, Itziar de Lecuona (coords.)

Barcelona, març del 2024



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



Observatori de  
Bioètica i Dret  
Universitat de Barcelona

Esta publicación forma parte de los resultados del proyecto de I+D+i «Cuestiones bioéticas no resueltas en la evaluación de la investigación e innovación en salud basada en inteligencia artificial, tecnologías genéticas y datos personales (BIOEVAINNOLAW)» (PID2022-138615OB-I00), financiado por MICIU/AEI/10.13039/501100011033 y FEDER/UE. Investigadora principal: Itziar de Lecuona.



© Observatori de Bioètica i Dret  
Càtedra UNESCO de Bioètica  
Universitat de Barcelona

Facultat de Dret  
Avgda. Diagonal 684  
08034 Barcelona  
Tel. 934 034 546

[www.bioeticayderecho.ub.edu](http://www.bioeticayderecho.ub.edu)  
[obd.ub@ub.edu](mailto:obd.ub@ub.edu)

ISBN  
Depòsit legal:

Edita i imprimeix

Aquest document està subjecte a la llicència de  
Reconeixement-NoComercial-SenseObra Derivada de  
Creative Commons, el text de la qual està disponible a:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.



# SUMARI

## **Bioètica i selecció genètica d'embrions humans per càlcul de risc poligènic**

Presentació . . . . .	7
Estat de la qüestió. . . . .	10
La genètica directa al consumidor. . . . .	12
Com es fa la selecció d'embrions per CRP?. . . . .	13
Conclusions . . . . .	17
Recomanacions . . . . .	19
Nota sobre els autors i col·laboradors . . . . .	21

## **Bioética y selección genética de embriones humanos por cálculo de riesgo poligénico**

Presentación. . . . .	25
Estado de la cuestión . . . . .	28
La genética directa al consumidor. . . . .	30
¿Cómo se hace la selección de embriones por CRP? . . . . .	31
Conclusiones . . . . .	35
Recomendaciones. . . . .	37
Nota sobre los autores y colaboradores . . . . .	39

## **Bioethics and polygenic risk scoring of human embryos**

Presentation . . . . .	43
State of the art . . . . .	46
Direct-to-consumer genetics. . . . .	48
How is embryo selection by PRS performed? . . . . .	49
Conclusions . . . . .	53
Recommendations . . . . .	55
List of authors and collaborators. . . . .	57



**BIOÈTICA I SELECCIÓ GENÈTICA  
D'EMBRIONS HUMANS PER  
CÀLCUL DE RISC POLIGÈNIC**



## PRESENTACIÓ

Aquest document del Grup d'Opinió de l'Observatori de Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona analitza les implicacions bioètiques de la selecció d'embrions per càlcul de risc poligènic, en un moment en el qual les tècniques de seqüenciació massiva del genoma permeten obtenir més informació que mai sobre la dotació genètica de les cèl·lules i els organismes, incloses les persones. Aquesta possibilitat té lloc en un context de mercantilització del cos i de les seves parts del qual no estan exemptes la genètica i la reproducció humana assistida.

L'Observatori de Bioètica i Dret és un centre de recerca interdisciplinari que, des del 1995, analitza les implicacions ètiques, legals i socials de la biomedicina, la biotecnologia i les tecnologies connexes. El Grup d'Opinió de l'Observatori de Bioètica i Dret fomenta el diàleg entre la universitat i la societat per tal que les persones prenguin decisions lliures i informades. Des de l'any 2000, el Grup ha publicat diversos documents en accés obert<sup>1</sup> que analitzen les implicacions ètiques, jurídiques i socials de la reproducció assistida. Aquests treballs han tingut un notable impacte normatiu, com es fa palès en la Llei 14/2006, de 26 de maig, sobre tècniques de reproducció humana assistida i la Llei 14/2007, de 3 de juliol, de recerca biomèdica, que incorporen diverses de les recomanacions del Grup.

L'any 2016 el Grup va publicar el *Document sobre bioètica i edició genòmica en humans* per examinar l'impacte de la utilització de les tècniques d'edició genòmica, tant en recerca bàsica com en medicina clínica, i en l'anomenada «millora» humana. En aquell moment ja vàrem indicar que l'acceleració de la tecnologia els últims anys planteja qüestions que fins fa poc eren pròpies de la ciència-ficció però que avui són una realitat o una predicció raonable. En aquest context, el discurs bioètic, polític i científic discorre entre la informalitat i la por, entre la cautela i el *laissez faire*, i entre el principi de precaució i els objectius mercantils de les empreses de l'àmbit biotecnològic i reproductiu.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Col·lecció de documents de l'Observatori de Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona: <https://www.bioeticayderecho.ub.edu/ca/documentos>.

<sup>2</sup> Santaló, J. i Casado, M. (coords.). *Document sobre bioètica i edició genòmica en humans*. Observatori de Bioètica i Dret, Universitat de Barcelona; 2016. Disponible en accés obert: <https://www.bioeticayderecho.ub.edu/ca/document-sobre-bioetica-i-edicio-genomica-en-humans>.



Reprenem aquest debat ara davant els avenços en diagnòstic genètic de malalties complexes i poligèniques, donat que s'utilitzen tècniques de genotipat o de seqüenciació massiva en embrions preimplantacionals de tres a set dies, i davant la tendència a estendre-les a nous contextos. És el cas d'alguns centres de reproducció assistida i de genètica que han incrementat el seu servei oferint als progenitors la selecció d'embrions segons un càlcul de risc poligènic, mitjançant el qual es determina la probabilitat que els seus descendents desenvolupin en l'edat adulta determinades malalties o presentin alguna característica indesitjada, com ara la diabetis de tipus 2, diversos tipus de càncer, afeccions cardiovasculars, baixa alçada, malalties autoimmunitàries o deficiències cognitives.

L'esmentat càlcul de risc poligènic no és assimilable al diagnòstic genètic de malalties mendelianes o monogèniques, el qual té una elevada certesa si es coneix el gen o gens causants. Per el contrari, l'etiologia d'aquestes malalties és poligènica i multifactorial, és a dir que hi intervenen variants genètiques heretades en múltiples gens. No es coneixen tots els gens que determinen aquestes característiques, ni en quina proporció; tampoc es té en compte la contribució del medi ambient, que en molts casos és decisiva.

Davant d'aquesta situació, el Grup d'Opinió de l'Observatori de Bioètica i Dret té com a objectiu contribuir a augmentar la qualitat del debat. La nostra anàlisi i les nostres recomanacions es dirigeixen als diferents actors implicats: la persona o les persones que emprenen un procés de reproducció assistida (els progenitors); el personal que els atén, metges, genetistes, embriòlegs i altres professionals implicats; les societats científiques; i els mitjans de comunicació. També ens dirigim als ciutadans, per fomentar un debat social informat sobre les qüestions que susciten les biotecnologies i el seu impacte en drets i llibertats.

Aquest document ha estat coordinat i elaborat per les doctores Gemma Marfany, catedràtica de Genètica, i Itziar de Lecuona, professora agregada del Departament de Medicina i directora de l'Observatori de Bioètica i Dret - Càtedra UNESCO de Bioètica de la Universitat de Barcelona. Hi han col·laborat: el doctor Manuel J. López Baroni, professor titular de Filosofia del Dret de la Universitat Pablo de Olavide; el doctor Josep Santaló, catedràtic de Biologia Cel·lular de la Universitat Autònoma de Barcelona i expert en reproducció; la doctora María Casado, catedràtica acreditada en Filosofia del Dret, Moral i Política i titular de la Càtedra UNESCO de Bioètica de la Universitat de Barcelona; i la doctora Anna Veiga, biòloga, experta en reproducció humana i directora del Banc de Cèl·lules Mare de Barcelona de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).

Agraïm les aportacions de la doctora Carme Barrot, professora agregada de Medicina Legal i Forense i responsable del Laboratori de Genètica Forense de la Universitat de Barcelona, i de Joan Serrano, investigador de l'Observatori de Bioètica i Dret i doctorand en Biomedicina de la Universitat de Barcelona.

Aquesta publicació forma part dels resultats del projecte de recerca «Qüestions bioètiques no resoltes en l'avaluació de la recerca i la innovació en salut basada en intel·ligència artificial, tecnologies genètiques i dades personals» (BIOEVAINNOLAW). Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats. Investigadora principal: Dra. Itziar de Lecuona. Referència: PID2022-138615OB-I00. Duració: 01/09/2023 a 31/08/2026. Traducció i correcció a càrrec de Lorenzo Gallego Borghini, traductor especialitzat en medicina i Màster en Bioètica i Dret per la Universitat de Barcelona.

## ESTAT DE LA QÜESTIÓ

La seqüenciació massiva del genoma pot identificar mutacions causants de malalties mendelianes i també variants genètiques que predisposen a patir malalties complexes, abans que es manifestin. Aquestes tècniques permeten aplicar la medicina de precisió (també anomenada «medicina personalitzada») amb fins preventius, la qual cosa redunda tant en benefici del pacient com del sistema sanitari.

S'han fet proves pilot per a la seqüenciació del genoma de nadons, com el programa BabySeq<sup>3</sup> als Estats Units i al Regne Unit, amb les quals es van detectar malalties genètiques rares en nadons molt abans que presentessin símptomes. Tot i que la majoria de malalties rares no tenen tractament, aquesta informació és important per als professionals i progenitors. En estudis de seqüenciació del genoma en nadons nascuts amb afectacions molt greus, s'ha trobat la causa genètica de la malaltia en fins a un 36% dels casos; a més, s'obtenen pistes molt valuoses per als metges i les famílies, ja que es considera que tenir un diagnòstic genètic i clínic precís permet avançar en la recerca i aplicació de teràpies, a més d'habilitar el consell genètic a la família.<sup>4</sup>

D'altra banda, quan en les famílies hi ha antecedents de malalties genètiques greus, el diagnòstic genètic preimplantacional permet seleccionar embrions sans que no desenvoluparan la malaltia. Les malalties que segueixen un patró d'herència mendeliana (per exemple, l'hemofília o la fibrosi quística) estan causades per mutacions en un únic gen (són «monogèniques»). Aquestes malalties són rares (afecten a menys d'una persona de cada dos mil) i poden diagnosticar-se amb gran fiabilitat i certesa quan es coneix el gen i la mutació causativa. Diversos països tenen regulacions a aquest respecte i aquest servei s'ofereix en centres de diagnòstic clínic i de reproducció assistida, tant públics com privats.

En canvi, les malalties complexes (per exemple, malalties cardiovasculars, diabetis de l'adult) són molt més freqüents i estan causades per la interacció de múltiples variants genètiques en molts gens (són «poligèniques»), a més dels factors ambientals, la qual cosa determina conjuntament una probabilitat de risc o susceptibilitat a desenvolupar la malaltia.

---

<sup>3</sup> El nom d'aquest programa es podria traduir com «la seqüenciació del genoma del meu nadó».

<sup>4</sup> Kaiser, J. «Baby Steps». *Science* 2021; 373: 1461-1463.

Recentment, però, s'ha publicat a la premsa la possibilitat addicional de seleccionar l'embrió segons característiques concretes triades pels progenitors. En aquests casos, les característiques són multifactorials i complexes, és a dir, en la seva determinació intervenen molts gens diferents, a més de factors ambientals, de manera que es proposa realitzar la selecció a partir de dades genòmiques amb un posterior càlcul de risc poligènic (CRP).<sup>5</sup> Cal distingir entre la selecció d'embrions per disminuir el risc probabilístic de patir cert tipus de malalties complexes (com ara diabetis, malalties cardiovasculars, malalties autoimmunitàries) i la selecció per incrementar la probabilitat de presentar característiques que es consideren desitjables però no són patològiques (per exemple, d'alçada o intel·ligència).<sup>6</sup>

Actualment, hi ha diverses clíniques de fecundació *in vitro* als Estats Units que ofereixen aquests tests CRP, amb fins a 25 característiques diferents, com ara l'alçada, l'assoliment educatiu potencial<sup>7</sup> o fins i tot la predicció d'habilitats cognitives, com a complement del diagnòstic genètic preimplantacional de malalties mendelianes, tot en un mateix dossier de serveis. Es barregen així, sota la mateixa aparença, proves de diagnòstic amb valor clínic amb tests per a la selecció genètica d'embrions que tinguin «assegurades» certes característiques multifactorials no relacionades amb cap malaltia. Aquesta situació posa al descobert mancances científiques rellevants i planteja dilemes bioètics, ja que entra de ple en el terreny de la «millora genètica».

Els tests CRP estan basats en l'associació de determinats polimorfismes genètics en múltiples gens. Com a resultat de la seva diferent combinació, aquests polimorfismes incrementen o disminueixen la predisposició a certes característiques o malalties (associació genètica detectada per estudis del genoma complet<sup>8</sup>). Finalment, els factors ambientals i els hàbits de vida també intervenen en el CRP.

Per tot això, i excepte per a casos molt concrets, la sanitat pública no ofereix tests de CRP, sinó que només es poden concertar en clíniques privades o a través d'empreses de genètica directa al consumidor, en aquest darrer cas sense que hi hagi cap petició clínica ni consell genètic associat.

<sup>5</sup> També conegut per la sigla anglesa «PRS», de *polygenic risk score*.

<sup>6</sup> Meyer, M. N. *et al.* «Public views on polygenic screening of embryos». *Science* 2023; 379: 541-543.

<sup>7</sup> Okbay, A. *et al.* «Polygenic prediction of educational attainment within and between families from genome-wide association analyses in 3 million individuals». *Nature Genetics* 2022; 54: 437-449.

<sup>8</sup> En anglès, *genome-wide association studies* o GWAS.

### **La genètica directa al consumidor**

Les empreses de genètica directa al consumidor ofereixen tests per calcular la predisposició a patir determinades malalties de base genètica, però també la cerca d'avantpassats i, fins i tot, de parents; alguns exemples són 23andMe, MyHeritage, etc. Aquestes empreses acumulen ingents quantitats de dades personals, socioeconòmiques, d'hàbits i de malalties dels seus clients i, per tant, poden fer aquestes anàlisis d'associació del genoma complet, relacionant-les amb un gran nombre de trastorns i característiques. Amb aquest vast corpus de dades genòmiques, moltes d'elles ofereixen també proves genètiques —basades en el càlcul probabilístic d'associació de certes variants genètiques— per predir característiques físiques o intel·lectuals que es consideren desitjables (alçada, habilitats esportives, capacitats cognitives, nivell educatiu, èxit professional); ara bé, la gènesi d'aquestes característiques és molt complexa, té una base poligènica i en ella intervé destacadament l'ambient. Els resultats obtinguts en aquests estudis d'associacions del genoma complet i en aquestes proves ofertes a adults són els que justifiquen les proves de CRP en centres de reproducció assistida, atès que s'hi analitzen els mateixos marcadors i càlculs de risc. És rellevant assenyalar que les persones que envien el seu ADN (i, per tant, les seves dades genètiques) a aquestes empreses solen provenir genèticament d'Europa i dels Estats Units, on existeix un enorme mercat potencial per a aquestes empreses. D'altra banda, les associacions genètiques s'han determinat en estudis sobre poblacions principalment caucàsiques, i per això contenen biaixos de caire genètic i ambiental, la qual cosa fa que en qüestionem l'ús indiscriminat en proves de CRP d'embrions.

Malgrat ser probabilístics, els tests de CRP per a certes malalties poden tenir utilitat clínica en persones adultes, ja que els seus resultats poden orientar tant el diagnòstic i tractament mèdics com el canvi d'hàbits. Cal no oblidar, tanmateix, que els valors estadístics són rellevants en l'àmbit poblacional, però poc segurs en la casuística individual, per la qual cosa la seva aplicació encara és molt incerta en embrions. Tot i això, les iniciatives privades ofereixen la seqüenciació parcial o total del genoma dels progeni-

tors, amb l'objectiu de saber si desenvoluparan certes malalties genètiques d'aparició més tardana, i també per determinar si són portadors de mutacions causants de malalties genètiques mendelianes que puguin transmetre als descendents. En el cas de les malalties mendelianes, el centre clínic pot associar o no aquesta anàlisi a la selecció d'embrions.

En molts països europeus, la selecció d'embrions està regulada i només es permet en malalties rares greus o molt incapacitants, sempre considerant que la certesa en el diagnòstic genètic és molt elevada. La selecció d'embrions per CRP és totalment probabilística (en molts casos la probabilitat calculada es troba en valors d'entre un 30% i un 40%) i no està contemplada, però sí que és possible en altres països, com els Estats Units. En un món globalitzat convé analitzar aquestes pràctiques, donada la possibilitat que en un futur pròxim arribin al nostre context cultural. En realitat, ens trobem davant pràctiques transnacionals, fins i tot quan els estats les prohibeixen.

### **Com es fa la selecció d'embrions per CRP?**

En primer lloc, s'indueix la hiperestimulació ovàrica en la dona per extreure suficients òvuls, que són fecundats *in vitro* amb l'esperma de la seva parella o d'un donant. A partir dels embrions generats, quan tenen més de 64 cèl·lules (dies 5-7 després de la fecundació), s'extreuen entre 5 i 10 cèl·lules de cada embrió per seqüenciar totalment el seu genoma. Aquesta tècnica és relativament agressiva, perquè altera la integritat de l'embrió, però és idèntica a l'emprada en el diagnòstic genètic preimplantacional de malalties mendelianes greus. A més, també s'extreu ADN del pare i la mare i se seqüencia el seu genoma complet. Les dades de la seqüenciació de l'embrió no són completes, perquè la mostra inicial de poques cèl·lules és molt limitada, però mitjançant la seqüència dels progenitors es pot inferir quin ADN de cada progenitor hereta l'embrió i «omplir els buits». Aquesta inferència es basa en l'herència de marcadors genètics diferencials, de manera que es disposa d'un genoma de l'embrió complet, però una part és real i l'altra, inferida. Quan es requereix la contribució de donants d'òvuls o espermatozoides, es pot fer l'anàlisi genètica amb un procediment idèntic a l'exposat.

Convé tenir en compte que, a més, el poder de discriminació dels tests CRP per a la selecció d'embrions pateix diverses limitacions:

- a) Les malalties i característiques complexes són multifactorials. Coneixem molts factors genètics que intervenen en cada característica, però no tots. Tampoc es poden controlar els factors ambientals. Per aquest motiu, el càlcul és merament probabilístic i resulta difícil valorar, per part de la majoria de la societat, quina fiabilitat o certesa tenen els CRP aportats; efectivament, per a la major part de les característiques analitzades, els valors de probabilitat es mouen en percentatges de certesa baixos.
- b) La inferència efectuada planteja problemes, ja que no és possible identificar mutacions noves que es puguin produir durant la gametogènesi (*de novo*) o durant el desenvolupament de l'embrió (mutacions somàtiques). També hi ha algunes regions genòmiques que no poden ser inferides amb total seguretat i on es podrien localitzar mutacions o variants genètiques importants.
- c) La combinatòria genètica per a malalties complexes (amb múltiples posicions) no sol diferir significativament entre els embrions a seleccionar, atès que tots els embrions són fills de la mateixa parella i tots els germans comparteixen al voltant del 50% del seu genoma. Per exemple, el risc de malaltia cardiovascular pot diferir entre dos embrions en un percentatge mínim, que no és significatiu: un pot presentar un risc CRP del 34% i l'altre, del 35%. Per tot això, la selecció es torna discrecional i fins i tot podria dependre de la informació proporcionada pel professional clínic, que pot ser esbiaixada.
- d) Si als progenitors no els convencen les característiques dels embrions obtinguts en el primer cicle o tenen l'esperança d'aconseguir resultats més contrastats o definitoris, poden decidir començar nous cicles de superovulació, descartant embrions perfectament viables per diferències en els valors de CRP que no en justifiquen l'eliminació. A més, per la seva pròpia constitució genètica, algunes parelles difícilment obtindran mai embrions amb baix risc de certes malalties.
- e) Els bancs de dades genètiques que permeten inferir els CRP estan esbiaixats, perquè es basen en la seqüenciació de genomes i l'associació a determinades malalties en poblacions d'origen europeu (caucàsic), que

són les que s'han estudiat més. No hi ha prou representativitat ni diversitat genètica humana en els bancs de dades genòmics i es desconeixen els CRP relatius a altres poblacions, com les asiàtiques i les africanes, amb un percentatge d'error que encara no s'ha determinat.

D'altra banda, cal preguntar-se si és útil calcular el risc de patir determinades malalties i en quin percentatge de probabilitat té una influència veritable en la salut. Si bé les malalties mendelianes estan molt determinades genèticament, els CRP no són segurs i la comprensió dels progenitors del valor probabilístic i la incertesa estadística és limitada quan s'aplica a un resultat individual. Encara més rellevants són aquestes preguntes respecte a característiques complexes molt determinades per factors ambientals, com el comportament o les capacitats cognitives. Es planteja aquí un dilema ètic evident.

D'altra banda, el CRP corresponent a l'èxit acadèmic o socioeconòmic es basa en correlacions entre l'èxit professional i la dotació genètica que poden ser espúries. En aquest sentit, els estudis poblacionals en països desenvolupats demostren que els triomfs acadèmics i socials d'una persona depenen més del nivell educatiu i socioeconòmic dels pares que dels factors genètics, és a dir, depenen més aviat de factors ambientals.

En definitiva, es juga amb les expectatives dels progenitors, als quals es turmenta amb infinitat de dades i promeses pletòriques de futuribles per als seus descendents, sempre que estiguin disposats a pagar-les. D'aquesta manera, cada potencial progenitor esdevé el client d'una indústria que, en la majoria dels casos, ven fum recobert d'una pàtina científicista, tot publicitant-se com la culminació del progrés tecnocientífic.

El problema sobrepassa l'àmbit individual. Altera les relacions entre els fills i els progenitors en la mesura en què la seva dotació genètica, en els aspectes no estrictament de salut, ha estat seleccionada buscant un resultat particular. A més, si centrem l'èxit personal en la dotació genètica, es transmet a la societat un missatge d'inevitabilitat que suposa infravalorar o directament rebutjar les polítiques públiques de redistribució de la riquesa, educació pública i sanitat: per a què serveixen aquestes polítiques, hom podria demanar-se, si el factor determinant són els gens.

La selecció preimplantacional d'embrions per buscar els suposats determinants de l'èxit o trets desitjables pressuposa aquestes narratives, les quals minimitzen els factors culturals davant dels biològics. Els factors culturals estan, sens dubte, subjectes al control humà, mentre que, històricament, els factors biològics ens semblaven fora del nostre control i, per tant, indòmits i irreversibles. Ara, gràcies a les forces del mercat, aquests



també queden sota les nostres regnes, almenys segons un càlcul probabilístic, fins i tot si només és de la minoria disposada a finançar-ho.

La tensió entre el mercat genètic i l'ètica professional és manifesta. En aquests moments, és possible fer diagnòstics genètics preimplantacionals per decidir quin embrió transferir d'entre els generats en processos de reproducció assistida, sense que hi hagi cap malaltia greu ni criteri clínic consistent que ho avaluï; la pràctica és permesa en alguns països i pot estendre's a tot el món globalitzat d'avui.

A tot això cal afegir l'acumulació de conjunts de dades personals i el desenvolupament de tecnologies emergents, com les *òmiques*, la intel·ligència artificial i la gestió de *big data* o dades massives. En aquesta situació, resulta possible inferir més informació sobre la dotació genètica de les persones, no només per predir el risc d'emmalaltir sinó amb la mera finalitat de creuar les dades genètiques amb altres dades personals de l'esfera privada, per exemple sobre consum, costums, educació i preferències vitals.

Com ja vàrem alertar en anteriors documents del Grup d'Opinió, la informació personal és l'or de la nostra època. L'accés a conjunts de dades personals confereix poder als qui les obtenen, tracten i emmagatzemen. A més, planteja la possibilitat que les persones titulars siguin discriminades si es creuen les seves dades personals amb les seves seqüències genètiques, la qual cosa pot afectar tant a elles mateixes com als seus descendents, permetent usos secundaris no desitjats i discriminacions encobertes.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> De Lecuona, I. (coord.). *Pautes per avaluar projectes de recerca i innovació en salut que utilitzin tecnologies emergents i dades personals*. Observatori de Bioètica i Dret, Universitat de Barcelona; 2020. Disponible en accés obert: <https://www.bioeticayderecho.ub.edu/ca/pautes-avaluar-proyectos-de-recerca-i-innovacio-en-salut-que-utilitzin-tecnologies-emergents-i-dades>.

## CONCLUSIONS

1. *Els serveis d'anàlisi de CRP que es presenten conjuntament amb diagnòstics de malalties mendelianes ofereixen en realitat càlculs de risc probabilístics que confonen la població, ja que els assimilien a la certesa mendeliana.*

Les companyies i clíniques ofereixen en el mateix paquet de serveis tant el diagnòstic genètic de malalties rares mendelianes com el de malalties o característiques d'etiologia multifactorial complexa. Les primeres estan molt determinades genèticament i s'associen a una elevada certesa diagnòstica, mentre que les segones estan associades a un valor de risc probabilístic que pot ser baix o incert. D'aquesta manera, s'indueix al malentès, jugant amb les pors i els desitjos dels progenitors.

2. *Els factors ambientals i socials també són determinants en el desenvolupament de malalties de base genètica, particularment en les malalties complexes multifactorials més freqüents (diabetis, obesitat, hipertensió, etc.).*

Els factors ambientals també determinen característiques i capacitats com el comportament, la intel·ligència i l'èxit acadèmic o professional, en què la contribució genètica és menor. En qualsevol cas, totes aquestes característiques tenen una base poligènica i multifactorial, i per això difícilment es poden predir amb un test genètic.

3. *La selecció d'embrions per càlcul de risc poligènic pot acabar sent discrecional.*

En la gran majoria de característiques basades en polimorfismes hi ha escasses diferències quantitatives pel que fa al risc determinat per CRP quan els embrions deriven d'una mateixa parella, de manera que la selecció no té el suport d'un argument científic sòlid i acaba obeint a motius injustificats.

4. *La mostra en els bancs europeus que serveixen com a referència per al CRP no és representativa.*

El CRP s'efectua prenent com a referència la informació genètica emmagatzemada en biobancs públics, fonamentalment de persones blanques caucàsiques. Falta representació de la diversitat genètica d'altres poblacions humanes. L'algoritme utilitzat, basat en les anàlisis d'associació del genoma complet, conté biaixos que impedeixen extrapolar-lo.

5. *L'accés a aquestes tecnologies depèn del poder adquisitiu.*

En aquests moments, la selecció genètica d'embrions per CRP incrementaria la desigualtat. A més, existiria el perill de dividir la societat entre els seleccionats genèticament i els no seleccionats, amb la consegüent discriminació. S'emfatitza la responsabilitat personal dels pares respecte a les possibles malalties que puguin desenvolupar els seus fills en un futur, però no es té en compte que les polítiques sociosanitàries més equitatives serien molt més igualitàries. El consens científic entre els genetistes americans i els europeus s'ha mostrat contrari a aquest tipus d'aplicacions del diagnòstic genètic.

6. *Hi ha un mercat de serveis entorn de la reproducció assistida que ofereix certes on no n'hi ha. Aquest mercat afavoreix l'eugenèsia de forma encoberta tot jugant amb les expectatives i les preocupacions de persones i parelles.*

Es fomenta així una «eugenèsia neoliberal» que equipara probabilitats i certes i que promou un determinisme genètic reduccionista. En última instància, si aquest tipus de serveis es generalitzés, el poder exercit per uns grups enfront d'altres no residirà en factors socials, històrics o merament circumstancials, sinó en el fet de compartir mutacions o genotips de naturalesa conductual: més intel·ligència, més sociabilitat, més cohesió o més respecte natural envers els valors de l'economia de mercat. En el pol contrari estarien els portadors de mutacions o genotips que fossin menys desitjables. El lot de genotips avantatjosos seleccionats, per oposició als no seleccionats, substituiria la piràmide racial del segle XIX, justificant i perpetuant les relacions de poder d'uns grups enfront d'altres, en aquest cas per raons genètiques.

## RECOMANACIONS

1. *La selecció d'embrions només hauria d'acceptar-se en els casos de malaltia hereditària greu que comprometi la qualitat de vida del descendent.*

Des del 2006 estan regulats el diagnòstic genètic preimplantacional<sup>10</sup> i la possibilitat de fer anàlisi genètica en determinades situacions i amb el corresponent i adequat consell genètic per als afectats.<sup>11</sup>

2. *No hauria d'acceptar-se la selecció d'embrions per CRP de malalties poli-gèniques i multifactorials que no siguin greus ni de característiques físiques o cognitives de la descendència.*

Es tracta d'una pràctica eugènica encoberta i només seria accessible a una part de la població amb cert poder adquisitiu. A més, incrementaria la inequitat social, les desigualtats i la discriminació genètica.

3. *Els diferents actors implicats han de garantir el tractament confidencial de la informació personal i les mostres biològiques.*

No és només una obligació del professional, sinó que les persones han de prendre consciència de la rellevància de la informació que cedeixen, potencial i real. Aquestes dades, que a més compartim amb els nostres familiars (base genètica), no han de ser publicades, creuades amb altres dades personals ni tractades de manera que generin discriminacions directes i encobertes.

4. *Cal evitar la promoció d'un mercat de serveis entorn de la reproducció assistida que ofereix certes on no n'hi ha, ja que es promou una eugenèsia neoliberal de forma encoberta.*

Les societats científiques implicades han de promoure l'aplicació dels criteris científics i les pautes ètiques ja consensuades, enfront de les dinàmiques ultraliberals que prioritzen les regles del mercat reproductiu sobre els fets científics contrastats.

---

<sup>10</sup> Article 12 de la Llei 14/2006, de 26 de maig, sobre tècniques de reproducció humana assistida. *Butlletí Oficial de l'Estat*: [https://boe.es/boe\\_catalan/dias/2006/06/01/pdfs/A01696-01706.pdf](https://boe.es/boe_catalan/dias/2006/06/01/pdfs/A01696-01706.pdf).

<sup>11</sup> Articles 54 i 55, capítol II («Anàlisi genètiques i tractament de dades genètiques de caràcter personal») de la Llei 14/2007, de 3 de juliol, de recerca biomèdica. *Butlletí Oficial de l'Estat*: [https://boe.es/boe\\_catalan/dias/2007/07/07/pdfs/A03013-03035.pdf](https://boe.es/boe_catalan/dias/2007/07/07/pdfs/A03013-03035.pdf).

5. *La Comissió Nacional de Reproducció Humana Assistida hauria de pronunciar-se sobre aquesta tècnica en el marc de les seves funcions d'assessorament, actualització i difusió dels coneixements científics i tècnics en matèria de reproducció humana assistida.*

També s'aconsella elaborar una guia amb recomanacions clares per evitar la confusió i les falses expectatives. Instem així mateix a altres comitès d'ètica implicats en la matèria a portar a terme una anàlisi interdisciplinària sobre aquesta qüestió.

## NOTA SOBRE ELS AUTORS I COL·LABORADORS

### **Autors**

#### **Gemma Marfany**

Catedràtica de Genètica de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona. Membre del centre de recerca Observatori de Bioètica i Dret i de la Comissió de Bioètica de la Universitat de Barcelona. Professora del Màster en Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona. Membre de l'Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB-IRSJD). Responsable d'unitat del Centre d'Investigació Biomèdica en Xarxa de Malalties Rares (CIBERER).

#### **Itziar de Lecuona**

Professora agregada del Departament de Medicina. Directora del centre de recerca Observatori de Bioètica i Dret – Càtedra UNESCO de Bioètica i codirectora del Màster en Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona. Investigadora principal del projecte «Qüestions bioètiques no resoltes en l'avaluació de la recerca i la innovació en salut basada en intel·ligència artificial, tecnologies genètiques i dades personals» (BIOEVAINNOLAW) del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats. Coordinadora del grup de recerca consolidat «Bioètica, dret i societat: anàlisi interdisciplinària dels aspectes ètics, jurídics i socials de la biomedicina, la biotecnologia i les tecnologies emergents» (BIOELSi) (SGR 00353) de la Generalitat de Catalunya. Directora de la *Revista de Bioètica y Derecho* de la Universitat de Barcelona.

### **Col·laboradors**

#### **Manuel Jesús López Baroni**

Professor titular de Filosofia del Dret i membre del Centre de Nanociència i Tecnologies Sostenibles (CNATS) de la Universitat Pablo de Olavide. Membre del centre de recerca Observatori de Bioètica i Dret i codirector del Màster en Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona. Investiga-

dor del projecte de recerca «Qüestions bioètiques no resoltes en l'avaluació de la recerca i la innovació en salut basada en intel·ligència artificial, tecnologies genètiques i dades personals» (BIOEVAINNOLAW) del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats.

**María Casado**

Catedràtica acreditada en Filosofia del Dret, Moral i Política i titular de la Càtedra UNESCO de Bioètica de la Universitat de Barcelona. Fundadora de l'Observatori de Bioètica i Dret i creadora del Màster en Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona. Membre de l'equip de treball del projecte de recerca «Qüestions bioètiques no resoltes en l'avaluació de la recerca i la innovació en salut basada en intel·ligència artificial, tecnologies genètiques i dades personals» (BIOEVAINNOLAW) del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats, i del grup de recerca consolidat «Bioètica, dret i societat: anàlisi interdisciplinària dels aspectes ètics, jurídics i socials de la biomedicina, la biotecnologia i les tecnologies emergents» (BIOELSi) (SGR 00353) de la Generalitat de Catalunya.

**Anna Veiga**

Biòloga, especialista en reproducció humana. Directora del Banc de Cèl·lules Mare de Barcelona i *ombudsperson* de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL).

**Josep Santaló**

Catedràtic de Biologia Cel·lular de la Universitat Autònoma de Barcelona i especialista en reproducció. Membre del centre de recerca Observatori de Bioètica i Dret i professor del Màster en Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona.

**BIOÉTICA Y SELECCIÓN GENÉTICA  
DE EMBRIONES HUMANOS POR  
CÁLCULO DE RIESGO POLIGÉNICO**





## PRESENTACIÓN

El presente documento del Grupo de Opinión del Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona analiza las implicaciones bioéticas de la selección de embriones por cálculo de riesgo poligénico, en un momento en el que las técnicas de secuenciación masiva del genoma permiten obtener más información que nunca sobre la dotación genética de las células y organismos, incluidas las personas. Esta posibilidad tiene lugar en un contexto de mercantilización del cuerpo y de sus partes del que no están exentas la genética y la reproducción humana asistida.

El Observatorio de Bioética y Derecho es un centro de investigación interdisciplinar que, desde 1995, analiza las implicaciones éticas, legales y sociales de la biomedicina, la biotecnología y las tecnologías conexas. El Grupo de Opinión del Observatorio de Bioética y Derecho fomenta el diálogo entre la universidad y la sociedad para que las personas tomen decisiones libres e informadas. Desde el año 2000, el Grupo ha publicado en acceso abierto<sup>1</sup> varios documentos que analizan las implicaciones éticas, jurídicas y sociales de la reproducción asistida. Estos trabajos han tenido un notable impacto normativo, como queda patente en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, que incorporan varias de las recomendaciones del Grupo.

En 2016 el Grupo publicó el *Documento sobre bioética y edición genómica en humanos* para examinar las consecuencias de las técnicas de edición genómica, utilizadas tanto en investigación básica como en medicina clínica, y en la llamada «mejora» humana. En ese momento ya indicamos que la aceleración de la tecnología en los últimos años plantea cuestiones que hasta hace poco eran propias de la ciencia ficción pero que hoy son una realidad o una predicción razonable. En este contexto, el discurso bioético, político y científico discurre entre la informalidad y el miedo, entre la cautela y el *laissez faire*, y entre el principio de precaución y los objetivos mercantiles de las empresas del ámbito biotecnológico y reproductivo.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Colección de documentos del Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona: [www.bioeticayderecho.ub.edu/documentos](http://www.bioeticayderecho.ub.edu/documentos).

<sup>2</sup> Santaló, J. y Casado, M. (coords.). *Documento sobre bioética y edición genómica en humanos*. Observatorio de Bioética y Derecho, Universidad de Barcelona; 2016. Disponible en acceso abierto: <https://www.bioeticayderecho.ub.edu/es/documento-sobre-bioetica-y-edicion-genomica-en-humanos>.

Reanudamos este debate ahora ante los actuales avances en diagnóstico genético de enfermedades complejas y poligénicas, dado que se utilizan técnicas de genotipado o de secuenciación masiva en embriones preimplantacionales de tres a siete días, y ante la tendencia a extenderlas a nuevos contextos. Es el caso de algunos centros de reproducción asistida y de genética, que han ampliado sus servicios ofreciendo a los progenitores la selección de embriones según un cálculo de riesgo poligénico, mediante el cual se determina la probabilidad de que sus descendientes desarrollen en la edad adulta ciertas enfermedades o tengan alguna característica indeseada, por ejemplo: diabetes de tipo 2, varios tipos de cáncer, afecciones cardiovasculares, baja estatura, enfermedades autoinmunitarias o deficiencias cognitivas.

Dicho cálculo de riesgo poligénico no es asimilable al diagnóstico genético de enfermedades mendelianas o monogénicas, cuya certeza sí es elevada cuando se conoce el gen o genes causantes. Por el contrario, la etiología de estas enfermedades es poligénica y multifactorial, es decir, intervienen variantes genéticas heredadas en múltiples genes. No se conocen todos los genes que determinan estas características, ni en qué proporción; tampoco se tiene en cuenta la influencia del medio ambiente, que en muchos casos es decisiva.

Ante esta situación, el Grupo de Opinión del Observatorio de Bioética y Derecho tiene como objetivo contribuir a aumentar la calidad del debate. Nuestros análisis y recomendaciones se dirigen a los diferentes actores implicados: la persona o las personas que emprenden un proceso de reproducción asistida (los progenitores); el personal que les atiende, médicos, genetistas, embriólogos y otros profesionales implicados; las sociedades científicas; y los medios de comunicación. También nos dirigimos a los ciudadanos para fomentar un debate social informado sobre las cuestiones que suscitan las biotecnologías y su impacto en derechos y libertades.

Este documento ha sido coordinado y elaborado por las doctoras Gemma Marfany, catedrática de Genética, e Itziar de Lecuona, profesora agregada del Departamento de Medicina y directora del Observatorio de Bioética y Derecho - Cátedra UNESCO de Bioética de la Universidad de Barcelona. En él han colaborado: el doctor Manuel J. López Baroni, profesor titular de Filosofía del Derecho de la Universidad Pablo de Olavide; el doctor Josep Santaló, catedrático de Biología Celular de la Universidad Autónoma de Barcelona y experto en reproducción; la doctora María Casado, catedrática acreditada en Filosofía del Derecho, Moral y Política y titular de la Cátedra UNESCO de Bioética de la Universidad de Barcelona; y la doctora Anna Veiga, bióloga, experta en reproducción humana y

directora del Banco de Células Madre de Barcelona del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

Agradecemos las aportaciones de la doctora Carme Barrot, profesora agregada de Medicina Legal y Forense y responsable del Laboratorio de Genética Forense de la Universidad de Barcelona, y de Joan Serrano, investigador del Observatorio de Bioética y Derecho y doctorando en Biomedicina de la Universidad de Barcelona.

Esta publicación forma parte de los resultados del proyecto de investigación «Cuestiones bioéticas no resueltas en la evaluación de la investigación e innovación en salud basada en inteligencia artificial, tecnologías genéticas y datos personales» (BIOEVAINNOLAW). Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Investigadora principal: Dra. Itziar de Lecuona. Referencia: PID2022-138615OB-I00. Duración: 01/09/2023 a 31/08/2026. Traducción y corrección de Lorenzo Gallego Borghini, traductor especializado en medicina y Máster en Bioética y Derecho por la Universidad de Barcelona.

## ESTADO DE LA CUESTIÓN

Mediante la secuenciación masiva del genoma es posible identificar mutaciones causantes de enfermedades mendelianas y también variantes genéticas que predisponen a padecer enfermedades complejas, antes de que se manifiesten. Estas técnicas permiten aplicar la medicina de precisión (también llamada «medicina personalizada») con fines preventivos, lo que redundará tanto en beneficio del paciente como del sistema sanitario.

Se han hecho pruebas piloto para la secuenciación del genoma de neonatos, como el programa BabySeq<sup>3</sup> en Estados Unidos y en el Reino Unido, con las que se detectaron enfermedades genéticas raras en bebés mucho antes de que presentaran síntomas. Aunque la mayoría de las enfermedades raras todavía no tienen tratamiento, esta información se considera importante para los profesionales y para los progenitores. En estudios de secuenciación del genoma en bebés nacidos con afectaciones muy graves, se ha encontrado la causa genética de la enfermedad hasta en un 36% de los casos; además, se obtienen pistas muy valiosas para los médicos y las familias, ya que disponer de un diagnóstico genético-clínico preciso permite avanzar en la investigación y aplicación de terapias, aparte de habilitar el consejo genético en la familia.<sup>4</sup>

Por otra parte, cuando existen antecedentes familiares de enfermedades hereditarias graves, el diagnóstico genético preimplantacional permite seleccionar embriones sanos que no desarrollarán la enfermedad. Las enfermedades que siguen un patrón de herencia mendeliana (por ejemplo, la hemofilia o la fibrosis quística) están causadas por mutaciones en un único gen (son «monogénicas»). Se trata de afecciones raras (afectan a menos de una persona de cada dos mil) que pueden diagnosticarse con gran certeza y fiabilidad cuando se conoce el gen y la mutación causativa. Diversos países tienen regulación al respecto y se ofrece este servicio en centros de diagnóstico clínico y de reproducción asistida, tanto públicos como privados.

En cambio, las enfermedades complejas (por ejemplo, afecciones cardiovasculares, diabetes de adulto) son mucho más frecuentes y están causadas por la interacción de múltiples variantes genéticas en muchos genes (son «poligénicas»), además de los factores ambientales, lo que determina conjuntamente una probabilidad de riesgo o susceptibilidad a desarrollar la enfermedad.

---

<sup>3</sup> El nombre de este programa vendría a significar «la secuenciación del genoma de mi bebé».

<sup>4</sup> Kaiser, J. «Baby Steps». *Science* 2021; 373: 1461-1463.

En los últimos tiempos, sin embargo, se ha publicado en prensa la posibilidad adicional de seleccionar embriones según características concretas escogidas por los progenitores. En estos casos, las características son multifactoriales y complejas, es decir, en su determinación intervienen muchos genes distintos, además de factores ambientales, de modo que se propone realizar la selección a partir de datos genómicos con un posterior cálculo de riesgo poligénico (CRP).<sup>5</sup> Hay que distinguir entre la selección de embriones para disminuir el riesgo probabilístico de sufrir cierto tipo de enfermedades complejas (diabetes, enfermedades cardiovasculares) y la selección para incrementar la probabilidad de presentar características consideradas deseables pero que no son patológicas (por ejemplo, de estatura o inteligencia).<sup>6</sup>

Actualmente, en Estados Unidos hay varias clínicas de fecundación *in vitro* que ofrecen tests de CRP, con hasta 25 características distintas, como la estatura, el nivel educativo potencial<sup>7</sup> o incluso la predicción de habilidades cognitivas, como complemento del diagnóstico genético preimplantacional de enfermedades mendelianas, todo en una misma cartera de servicios. Se mezclan así, bajo la misma apariencia, pruebas de diagnóstico con valor clínico con tests para la selección genética de embriones que tengan «aseguradas» ciertas características multifactoriales no relacionadas con ninguna enfermedad. Esta situación pone al descubierto lagunas científicas relevantes y plantea dilemas bioéticos, pues entra de lleno en el terreno de la «mejora genética».

Los tests de CRP están basados en la asociación de determinados polimorfismos en múltiples genes. Como resultado de su distinta combinación, estos polimorfismos incrementan o disminuyen la predisposición a ciertas características o enfermedades (asociación genética detectada por estudios del genoma completo<sup>8</sup>). Finalmente, los factores ambientales y los hábitos de vida también intervienen en el CRP.

Por todo ello, y excepto para casos muy concretos, la sanidad pública no ofrece tests de CRP, sino que solo es posible concertarlos en clínicas privadas o a través de empresas de genética directa al consumidor, en este último caso sin que medie ninguna petición clínica y sin consejo genético asociado.

<sup>5</sup> También conocido por su sigla inglesa «PRS», de *polygenic risk score*.

<sup>6</sup> Meyer, M. N. *et al.* «Public views on polygenic screening of embryos». *Science* 2023; 379: 541-543.

<sup>7</sup> Okbay, A. *et al.* «Polygenic prediction of educational attainment within and between families from genome-wide association analyses in 3 million individuals». *Nature Genetics* 2022; 54: 437-449.

<sup>8</sup> En inglés, *genome-wide association studies* o GWAS.

### **La genética directa al consumidor**

Las empresas de genética directa ofrecen tests para calcular la predisposición a padecer determinadas enfermedades de base genética, pero también la búsqueda de antepasados e incluso de parientes; algunos ejemplos son 23andMe, MyHeritage, etc. Estas empresas acumulan ingentes cantidades de datos personales, socioeconómicos, de hábitos y de enfermedades de sus clientes, con los que realizan análisis de asociación del genoma completo, relacionándolos con un gran número de trastornos y características. Gracias a este vasto corpus de datos genómicos, muchas de ellas también ofrecen tests genéticos —basados en el cálculo probabilístico de asociación de ciertas variantes— para predecir rasgos físicos o intelectuales que se consideran deseables (altura, habilidades deportivas, capacidades cognitivas, nivel educativo, éxito profesional, etc.); sin embargo, la génesis de estos rasgos es muy compleja, tiene una base poligénica y en ella interviene de manera destacada el medio ambiente. Los resultados obtenidos con los análisis de asociación del genoma completo y con estos tests ofrecidos a adultos son los que justifican los CRP en centros de reproducción asistida, ya que se analizan los mismos marcadores e índices de riesgo. Es relevante señalar que las personas que envían su ADN (y por tanto sus datos genéticos) a estas empresas suelen proceder genéticamente de Europa y Estados Unidos, donde existe un enorme mercado potencial para estas empresas. Por otro lado, las asociaciones genéticas se han determinado a través de estudios sobre poblaciones eminentemente caucásicas, por lo que contienen sesgos tanto de índole genética como ambiental, lo cual nos lleva a cuestionar su uso indiscriminado en tests de CRP de embriones.

Aun siendo probabilísticos, los tests de CRP de algunas enfermedades pueden tener utilidad clínica en personas adultas, ya que sus resultados pueden guiar el diagnóstico y tratamiento médicos pero también el cambio de hábitos. No hay que olvidar, en todo caso, que los valores estadísticos son relevantes a nivel poblacional, pero poco seguros en la casuística individual, por lo que su aplicación es todavía muy incierta en embriones. Pese a ello, las iniciativas privadas ofertan la secuenciación parcial o completa del genoma de los progenitores, a fin de saber si desarrollarán enfermeda-

des genéticas de aparición más tardía y determinar si portan mutaciones causantes de enfermedades mendelianas que puedan transmitir a sus descendientes. En el caso de las enfermedades mendelianas, el centro clínico puede asociar o no este análisis a la selección de embriones.

En muchos países europeos, la selección de embriones está regulada y solo se permite en enfermedades raras severas o muy discapacitantes, siempre considerando que la certeza en el diagnóstico genético es muy elevada. La selección de embriones por CRP es totalmente probabilística (en muchos casos la probabilidad calculada se encuentra en valores de entre un 30% y un 40%) y no está contemplada, pero sí es posible en otros países, como los Estados Unidos. En un mundo globalizado conviene analizar estas prácticas, dada la posibilidad de que en un futuro no muy lejano lleguen a nuestro contexto cultural. En realidad, estamos ante prácticas transnacionales, aun cuando los Estados las prohíban.

### **¿Cómo se hace la selección de embriones por CRP?**

En primer lugar, se induce la hiperestimulación ovárica en la mujer para extraer suficientes ovocitos, que son fecundados *in vitro* con esperma de su pareja o de un donante. Cuando los embriones generados tienen más de 64 células (días 5-7 después de la fecundación), se extraen entre 5 y 10 células de cada uno para secuenciar la totalidad de su genoma. Esta técnica es relativamente agresiva, ya que afecta a la integridad del embrión, pero es idéntica a la empleada en el diagnóstico genético preimplantacional de enfermedades mendelianas severas. Además, también se extrae ADN del padre y la madre y se secuencian su genoma completo. Los datos de la secuenciación del embrión no están completos, ya que la muestra inicial de pocas células es muy limitada, pero mediante la secuencia de los progenitores se puede inferir qué ADN de cada progenitor hereda el embrión y «rellenar los huecos». Esta inferencia se basa en la herencia de marcadores genéticos diferenciales, de forma que se dispone de un genoma del embrión completo, pero una parte es real y la otra, inferida. Cuando se requiere la contribución de donantes de ovocitos o espermatozoides, el análisis genético también se puede realizar con un procedimiento idéntico al expuesto.



Conviene tener en cuenta, asimismo, que el poder de discriminación de los tests de CRP en la selección de embriones adolece de varias limitaciones:

- a) Las enfermedades y características complejas son multifactoriales. Se conocen numerosos factores genéticos que intervienen en cada característica, pero no todos, y tampoco es posible controlar los factores ambientales. Por eso, el cálculo es meramente probabilístico y se hace difícil valorar, por parte de la mayoría de la sociedad, cuánta fiabilidad o certeza tienen los CRP aportados; en efecto, en la mayoría de las características analizadas, los valores de probabilidad se mueven en porcentajes de certeza bajos.
- b) La inferencia que se efectúa plantea problemas, puesto que no es posible identificar mutaciones nuevas que se puedan producir durante la gametogénesis (*de novo*) o durante el desarrollo del embrión (mutaciones somáticas). También hay algunas regiones que no pueden ser inferidas con total seguridad y en las que podrían localizarse mutaciones o variantes genéticas importantes.
- c) La combinatoria genética para enfermedades complejas (con múltiples posiciones a considerar) no suele diferir significativamente entre los embriones a seleccionar, dado que todos los embriones son hijos de la misma pareja y todos los hermanos comparten alrededor del 50% de su genoma. Por ejemplo, el riesgo de enfermedad cardiovascular puede diferir entre dos embriones en un porcentaje mínimo, que no es significativo: uno puede presentar un riesgo CRP del 34% y otro, del 35%. Por todo ello, la selección termina siendo discrecional e incluso acaba dependiendo de la información proporcionada por el profesional clínico, que puede ser sesgada.
- d) Si a los progenitores no les convencen las características de los embriones obtenidos en el primer ciclo o tienen la esperanza de conseguir resultados más contrastados o definitivos, pueden decidir empezar nuevos ciclos de superovulación, descartando embriones perfectamente viables por diferencias en los valores del CRP que no justifican su eliminación. Además, por su propia constitución genética, algunas parejas difícilmente obtendrán embriones con bajo riesgo de padecer determinadas enfermedades.

- e) Los bancos de datos genéticos que permiten inferir los CRP están sesgados, ya que se basan en la secuenciación de genomas y en la asociación con enfermedades determinadas en poblaciones de origen europeo (caucásico), que son las que se han estudiado más. No hay suficiente representatividad ni diversidad genética humana en los bancos de datos genómicos, en tanto que se desconocen los CRP relativos a otras poblaciones, como las asiáticas y las africanas, cuyo porcentaje de error todavía no se ha determinado.

Cabe preguntarse si es útil calcular el riesgo de padecer ciertas enfermedades y en qué porcentaje de probabilidad tiene una influencia real en la salud. Si bien las enfermedades mendelianas sí están muy determinadas genéticamente, los CRP no son fidedignos y la comprensión de los progenitores del valor probabilístico y la incertidumbre estadística es limitada cuando se aplica a un resultado individual. Todavía más relevantes son estas preguntas respecto a características complejas muy determinadas por factores ambientales, como el comportamiento o las capacidades cognitivas. Se plantea aquí un dilema ético evidente.

Por otra parte, el CRP relativo al éxito académico o socioeconómico se basa en correlaciones entre el éxito profesional y la dotación genética que pueden ser espurias. En este sentido, los estudios poblacionales realizados en el mundo desarrollado demuestran que los logros académicos y sociales de una persona dependen más del nivel educativo y socioeconómico de sus padres que de la combinatoria de factores genéticos, es decir, dependen más bien de los factores ambientales.

En definitiva, se juega con las expectativas de los progenitores, a los que se aturde con infinidad de datos y promesas pletóricas de futuribles para sus descendientes, siempre y cuando estén dispuestos a pagarlas. Así, cada potencial progenitor se convierte en el cliente de una industria que, en la mayoría de los casos, vende humo con una pátina científicista, publicitándose como la culminación del progreso tecnocientífico.

El problema desborda el ámbito individual. Altera las relaciones entre los hijos y los progenitores en la medida en que su dotación genética, en los aspectos no relacionados estrictamente con su salud, ha sido seleccionada en busca de un particular resultado. Además, al centrar el éxito personal en la dotación genética se transmite a la sociedad un mensaje de inevitabilidad que supone minusvalorar o directamente rechazar las políticas públicas de redistribución de la riqueza, educación pública y sanidad: para qué sirven tales políticas, sería lógico preguntarse, si el factor determinante son los genes.

La selección preimplantacional de embriones en busca de los supuestos determinantes del éxito o de rasgos deseables presupone estas narrativas, que minimizan los factores culturales frente a los biológicos. Los factores culturales están sin duda sujetos al control humano, mientras que, históricamente, los biológicos nos parecían ajenos a nuestro control y, por ende, indómitos e irreversibles. Ahora, gracias a las fuerzas del mercado, también estos quedan bajo nuestras riendas, al menos según un cálculo probabilístico, aun cuando solo sea para la minoría dispuesta a financiarlo.

La tensión entre el mercado genético y la ética profesional es manifiesta. En estos momentos, es posible realizar diagnósticos genéticos preimplantacionales para decidir qué embrión transferir entre los generados en procesos de reproducción asistida, sin que exista ninguna enfermedad grave ni criterio clínico consistente que lo avale; la práctica está permitida en algunos países y puede extenderse a todo el mundo globalizado.

A ello se añaden la acumulación de conjuntos de datos personales y el desarrollo de tecnologías emergentes, como las *ómicas*, la inteligencia artificial y la gestión de macrodatos. En esta situación, resulta posible inferir más información sobre la dotación genética de las personas, no solo para predecir el riesgo de enfermar sino con el mero fin de cruzar los datos genéticos con otros datos personales de la esfera privada, por ejemplo, sobre consumo, costumbres, educación y preferencias vitales.

Como ya alertamos en otros documentos del Grupo de Opinión, la información personal es el oro de nuestra época. El acceso a conjuntos de datos personales confiere poder a quienes los obtienen, tratan y almacenan. Además, plantea la posibilidad de que las personas titulares sufran discriminación si se cruzan sus datos personales con sus secuencias genéticas, lo que puede afectarles tanto a ellas mismas como a sus descendientes, permitiendo usos secundarios no deseados y discriminaciones encubiertas.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> De Lecuona, I. (coord.). *Pautas para evaluar proyectos de investigación e innovación en salud que utilicen tecnologías emergentes y datos personales*. Observatorio de Bioética y Derecho, Universidad de Barcelona; 2020. Disponible en acceso abierto: <https://www.bioeticayderecho.ub.edu/es/pautas-para-evaluar-proyectos-de-investigacion-e-innovacion-en-salud-que-utilicen-tecnologias>.

## CONCLUSIONES

1. *Los servicios de análisis de CRP que se presentan junto con diagnósticos de enfermedades mendelianas ofrecen en realidad cálculos de riesgo probabilísticos que confunden a la población, pues los asimilan a la certeza mendeliana.*

Las compañías y clínicas ofrecen en el mismo paquete de servicios tanto el diagnóstico genético de enfermedades raras mendelianas como el de enfermedades o características de etiología multifactorial compleja. Las primeras están muy determinadas genéticamente y se asocian a una elevada certeza diagnóstica, mientras que las segundas están asociadas a un valor de riesgo probabilístico que puede ser bajo o incierto. De esta manera, se induce al equívoco, jugando con los miedos y deseos de los progenitores.

2. *Los factores ambientales y sociales también son determinantes en el desarrollo de enfermedades de base genética, en particular en las enfermedades complejas multifactoriales más frecuentes (diabetes, obesidad, hipertensión, etc.).*

Los factores ambientales también determinan características y capacidades como el comportamiento, la inteligencia y el éxito académico o profesional, en las que hay menos contribución genética. En cualquier caso, todas estas características tienen una base poligénica y multifactorial, por lo que un test genético difícilmente puede predecirlas.

3. *La selección de embriones por cálculo de riesgo poligénico puede acabar siendo discrecional.*

En la inmensa mayoría de las características basadas en polimorfismos, hay pocas diferencias cuantitativas en cuanto al riesgo determinado por CRP cuando los embriones derivan de la misma pareja, de forma que la selección no está avalada por un argumento científico sólido y termina obedeciendo a motivos injustificados.

4. *La muestra contenida en los bancos europeos que sirven como referencia para el CRP no es representativa.*

El CRP se efectúa tomando como referencia la información genética almacenada en biobancos públicos, fundamentalmente de personas blancas. Falta representación de la diversidad genética de otras poblaciones humanas. El algoritmo utilizado, basado en los análisis de asociación del genoma completo, contiene sesgos que inhabilitan su extrapolación.

5. *El acceso a estas tecnologías depende del poder adquisitivo.*

En estos momentos, la selección genética de embriones por CRP incrementaría la desigualdad. Además, existiría el peligro de dividir a la sociedad entre los seleccionados genéticamente y los no seleccionados, con la consiguiente discriminación. Se enfatiza la responsabilidad personal de los padres respecto a las posibles enfermedades que puedan desarrollar sus hijos en un futuro, pero no se tiene en cuenta que las políticas sociosanitarias más equitativas serían muchísimo más igualitarias. El consenso científico entre los genetistas americanos y los europeos se ha mostrado contrario a este tipo de aplicaciones del diagnóstico genético.

6. *Existe un mercado de servicios en torno a la reproducción asistida que ofrece certezas donde no las hay. Este mercado favorece la eugenesia de forma encubierta, al jugar con las expectativas y las preocupaciones de personas y parejas.*

Se favorece así una «eugenesia neoliberal» que equipara probabilidades y certezas y que promueve un determinismo genético reduccionista. En última instancia, si este tipo de servicios se generalizase, el poder ejercido por unos grupos frente a otros no residirá en factores sociales, históricos o meramente coyunturales, sino en que comparten mutaciones o genotipos de naturaleza conductual: más inteligencia, más sociabilidad, más cohesión o más respeto natural por los valores de la economía de mercado. En el polo opuesto estarían los individuos cuyas mutaciones o genotipos fuesen menos deseables. El lote de genotipos ventajosos seleccionados, por oposición al de los no seleccionados, sustituiría a la pirámide racial del siglo XIX, justificando y perpetuando las relaciones de poder de unos grupos frente a otros, en este caso por razones genéticas.

## RECOMENDACIONES

1. *La selección de embriones solo debe aceptarse en los casos de enfermedad hereditaria severa que comprometa la calidad de vida del descendiente.*

Desde 2006 están regulados el diagnóstico genético preimplantacional<sup>10</sup> y la posibilidad de realizar análisis genéticos en determinadas situaciones y con el correspondiente y adecuado consejo genético para los afectados.<sup>11</sup>

2. *No debería aceptarse la selección de embriones por CRP de enfermedades multifactoriales que no sean severas ni de características físicas o cognitivas de la descendencia.*

Se trata de una práctica eugenésica encubierta que solo sería accesible a una parte de la población con cierto poder adquisitivo. Además, incrementaría la inequidad social, las desigualdades y la discriminación genética.

3. *Los distintos actores implicados deben garantizar el tratamiento confidencial de la información personal y las muestras biológicas.*

No es solo una obligación del profesional, sino que las personas deben concienciarse de la relevancia de la información que ceden, potencial y real. Estos datos, que además compartimos con nuestros familiares (base genética), no deben ser publicados, cruzados con otros datos personales ni tratados de tal forma que generen discriminaciones directas y encubiertas.

4. *Es necesario evitar la promoción de un mercado de servicios en torno a la reproducción asistida que ofrezca certezas donde no las hay, pues se promueve una eugenesia neoliberal de forma encubierta.*

Las sociedades científicas implicadas deben promover la aplicación de los criterios científicos y las pautas éticas ya consensuadas, frente a las dinámicas ultraliberales que priorizan las reglas del mercado reproductivo sobre los hechos científicos contrastados.

---

<sup>10</sup> Artículo 12 de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida (España). *Boletín Oficial del Estado*: <https://boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2006-9292>.

<sup>11</sup> Artículos 54 y 55, capítulo II («Análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal») de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (España). *Boletín Oficial del Estado*: <https://boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>.

*5. La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida debería pronunciarse sobre esta técnica en el marco de sus funciones de asesoramiento, actualización y difusión de los conocimientos científicos y técnicos en materia de reproducción humana asistida.*

Se aconseja también elaborar una guía con recomendaciones claras a fin de evitar la confusión y las falsas expectativas. Instamos, asimismo, a otros comités de ética implicados en la materia a que lleven a cabo un análisis interdisciplinar sobre esta cuestión.

## NOTA SOBRE LOS AUTORES Y COLABORADORES

### **Autores**

#### **Gemma Marfany**

Catedrática de Genética de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona. Miembro del centro de investigación Observatorio de Bioética y Derecho y de la Comisión de Bioética de la Universidad de Barcelona. Profesora del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona. Miembro del Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB-IRSJD). Responsable de unidad del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

#### **Itziar de Lecuona**

Profesora agregada del Departamento de Medicina. Directora del centro de investigación Observatorio de Bioética y Derecho – Cátedra UNESCO de Bioética y codirectora del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona. Investigadora principal del proyecto «Cuestiones bioéticas no resueltas en la evaluación de la investigación e innovación en salud basada en inteligencia artificial, tecnologías genéticas y datos personales» (BIOEVAINNOLAW) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Coordinadora del grupo de investigación consolidado «Bioética, derecho y sociedad: análisis interdisciplinario de los aspectos éticos, jurídicos y sociales de la biomedicina, la biotecnología y las tecnologías emergentes» (BIOELSi) (SGR 00353) de la Generalitat de Catalunya. Directora de la *Revista de Bioética y Derecho* de la Universidad de Barcelona.

### **Colaboradores**

#### **Manuel Jesús López Baroni**

Profesor titular de Filosofía del Derecho y miembro del Centro de Nanociencia y Tecnologías Sostenibles (CNATS) de la Universidad Pablo de Olavide. Miembro del centro de investigación Observatorio de Bioética y Derecho y codirector del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona. Investigador del proyecto «Cuestiones bioéticas no resueltas



en la evaluación de la investigación e innovación en salud basada en inteligencia artificial, tecnologías genéticas y datos personales» (BIOEVAINNOLAW) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

**María Casado**

Catedrática acreditada en Filosofía del Derecho, Moral y Política y titular de la Cátedra UNESCO de Bioética de la Universidad de Barcelona. Fundadora del centro de investigación Observatorio de Bioética y Derecho y creadora del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona. Miembro del equipo de trabajo del proyecto de investigación «Cuestiones bioéticas no resueltas en la evaluación de la investigación e innovación en salud basada en inteligencia artificial, tecnologías genéticas y datos personales» (BIOEVAINNOLAW) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, y del grupo de investigación consolidado «Bioética, derecho y sociedad: análisis interdisciplinario de los aspectos éticos, jurídicos y sociales de la biomedicina, la biotecnología y las tecnologías emergentes» (BIOELSi) (SGR 00353) de la Generalitat de Catalunya.

**Anna Veiga**

Bióloga, especialista en reproducción humana. Directora del Banco de Células Madre de Barcelona y *Ombudsperson* del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL).

**Josep Santaló**

Catedrático de Biología Celular de la Universidad Autónoma de Barcelona y especialista en reproducción. Miembro del centro de investigación Observatorio de Bioética y Derecho y profesor del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona.

**BIOETHICS AND POLYGENIC  
RISK SCORING OF HUMAN EMBRYOS**



## PRESENTATION

This report, prepared by the Opinion Group of the Bioethics and Law Observatory at the University of Barcelona, aims to discuss the bioethical implications of selecting embryos by polygenic risk scoring. Modern genome sequencing techniques allow scientists to obtain more information than ever on the genetic makeup of cells and organisms, including people. This possibility unfolds in a context of commodification of the human body and its parts, from which genetics and assisted human reproduction are not excluded.

The Bioethics and Law Observatory is an interdisciplinary research center founded in 1995. Since then, it has analyzed the ethical, legal and social implications of biomedicine, biotechnology and related technologies. The Opinion Group of the Bioethics and Law Observatory fosters dialogue between academia and society with the goal of empowering individuals to make free and informed decisions. Since 2000, the Group has published several open-access reports<sup>1</sup> discussing the ethical, legal and social implications of assisted human reproduction. These reports have had a remarkable regulatory impact, as seen in the Spanish Assisted Reproduction Act (14/2006) and Biomedical Research Act (14/2007), which include several of the Group's recommendations.

In 2016 the Opinion Group published its *Document on bioethics and gene editing in humans* to examine the impact of gene editing techniques, both in basic research and in therapeutic use, and in the so-called human “enhancement”. We stated clearly, then, that the acceleration of technology in recent years raised questions that had, until recently, belonged to the domain of science fiction but which today have moved into tangible realities or at least reasonable predictions. Within this context, the discourse surrounding bioethics, politics and science fluctuates between informality and fear, between caution and *laissez faire*, and between the precautionary principle and the profit motives of biotechnological and reproductive corporations.<sup>2</sup>

We are revisiting this topic now in light of current advances in genetic

---

<sup>1</sup> Document collection of the Bioethics and Law Observatory at the University of Barcelona: <https://www.bioeticayderecho.ub.edu/en/documentos>.

<sup>2</sup> Santaló, J. & Casado, M. (coords.). *Document on bioethics and gene editing in humans*. Bioethics and Law Observatory, University of Barcelona; 2016. Open access: <https://www.bioeticayderecho.ub.edu/en/document-bioethics-and-gene-editing-humans>.

diagnosis of complex polygenic diseases. Genotyping or massive sequencing techniques are now being used in pre-implantation embryos of 3 to 7 days and their use is expanding into new contexts. This is the case of assisted reproduction and genetic clinics now offering parents the possibility to select their embryos according to a polygenic risk score. The selection is based on the probability that their offspring may develop certain diseases or undesirable characteristics in adulthood. Examples include type 2 diabetes, various types of cancer, cardiovascular problems, short stature, autoimmune diseases, or cognitive deficiencies.

The calculation of a polygenic risk score is not comparable to the genetic diagnosis of Mendelian (i.e. monogenic) disorders, which does have a high level of certainty when the causative gene or genes are known. Conversely, the etiology of these diseases is polygenic and multifactorial, involving genetic variants in multiple genes. Not all the genes influencing these characteristics, or their respective proportions, are known. In addition, the contribution of the environment —often pivotal— is frequently underappreciated.

Faced with this situation, the Bioethics and Law Observatory Opinion Group aims to contribute to elevate the quality of discussions. Our reviews and recommendations are intended for all stakeholders: the individuals undergoing assisted reproduction (the parent or parents); the healthcare providers including doctors, geneticists, embryologists, and other professionals; the scientific societies and the media. We also address individuals to encourage an informed social debate on the issues raised by the impact of biotechnologies on their rights and freedoms.

This report has been written and coordinated by Dr. Gemma Marfany, Full Professor of Genetics, and Dr. Itziar de Lecuona, Associate Professor at the Department of Medicine and director of the Bioethics and Law Observatory - UNESCO Chair of Bioethics at the University of Barcelona. Significant contributions were made by: Dr. Manuel J. López Baroni, Associate Professor of Philosophy of Law at the Pablo de Olavide University; Dr. Josep Santaló, Full Professor of Cellular Biology at the Autonomous University of Barcelona and specialist in reproduction; Dr. María Casado, Full Professor of Philosophy of Law, Moral and Political Philosophy and UNESCO Chair in Bioethics at the University of Barcelona; and Dr. Anna Veiga, biologist, expert in human reproduction and director of the Stem Cell Bank of Barcelona at the Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL).

In addition, valuable inputs were provided by Dr. Carme Barrot, Associate Professor of Legal and Forensic Medicine and head of the

Forensic Genetics Laboratory at the University of Barcelona, and Joan Serrano, researcher at the Bioethics and Law Observatory, and PhD candidate in Biomedicine at the University of Barcelona.

This publication has been funded by the research project “Unresolved bioethical challenges in the review of health research and innovation projects based on artificial intelligence, genetic technologies and personal data” (BIOEVAINNOLAW) from the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities entitled. Principal investigator: Dr. Itziar de Lecuona. Reference No.: PID2022-138615OB-I00. Duration: 01 Sep. 2023 to 31 Aug. 2026. Translation and edition by Lorenzo Gallego Borghini, medical translator and Master in Bioethics and Law by the University of Barcelona.

## STATE OF THE ART

Massive genome sequencing has the capability of identifying mutations responsible for Mendelian disorders, as well as genetic variants predisposing individuals to complex diseases, even before symptoms emerge. This sequencing technology facilitates the implementation of precision (or “personalized”) medicine, which can be beneficial for both patients and the healthcare system.

Pilot tests for genome sequencing of newborns, such as the BabySeq program, have been carried out in the United States and the United Kingdom, where rare genetic disorders were identified in babies long before they showed any symptoms. Although most rare diseases still have no treatment, this information is important for both the professionals involved and the parents. Genome sequencing tests in babies born with very severe disorders have identified the genetic cause in up to 36% of cases. Besides, these tests provide valuable clues to physicians and families; ascertaining an accurate genetic and clinical diagnosis is considered to stimulate progress in research and the application of therapies, in addition to enabling genetic counseling for the family.<sup>3</sup>

On the other hand, when there is a family history of severe hereditary diseases, pre-implantation genetic testing (PGT) can be used to select healthy embryos. Mendelian inheritance disorders (such as hemophilia or cystic fibrosis) are caused by mutations in a single gene (they are “monogenic”). They are rare diseases (with a prevalence of less than 1 in 2000 people) which can be diagnosed with a high level of certainty and reliability when the specific gene and the causative mutation are known. Several countries have enacted regulations, and these services are provided in clinical diagnostic and assisted reproduction clinics, both public and private.

On the contrary, complex diseases (such as cardiovascular diseases, adult-onset diabetes, etc.) are much more common and are caused by the interaction of genetic variants in many genes (they are “polygenic”), coupled with the influence of the environment, which jointly determine the risk or susceptibility to develop the disease as a probability score.

---

<sup>3</sup> Kaiser, J. “Baby Steps”. *Science* 2021; 373: 1461-1463.

Recently, however, there have been media reports on the additional possibility of selecting embryos according to specific genetic traits, as chosen by the parents. These traits are multifactorial and complex, i.e. they are determined by variants in many different genes and by environmental factors. The choice to select embryos is therefore based on genomic data, with the subsequent calculation of a polygenic risk score (PRS). A clear distinction must be drawn between screening to reduce the probabilistic risk of developing complex disorders (such as diabetes or cardiovascular disease) and screening to increase the likelihood that the embryo will possess traits that are considered desirable but are not disease-related (such as height or intelligence).<sup>4</sup>

Currently, numerous in vitro fertilization (IVF) clinics in the United States provide PRS tests, with up to 25 different traits, including height, potential educational attainment<sup>5</sup> and even predicted cognitive abilities, often in addition to PGT of Mendelian disorders, within the same package. Diagnostic tests with clinical value are thus conflated, deceptively, with tests for the genetic selection of embryos possessing certain “guaranteed” characteristics which are unrelated to any actual disease. This situation highlights relevant scientific gaps and raises bioethical questions, as it manifestly falls within the domain of “genetic improvement”.

PRS is based on the association of genetic polymorphisms in multiple genes. As a result of their different combinations, these polymorphisms contribute to increase or decrease the predisposition to develop certain characteristics or disorders (genetic associations identified by genome-wide association studies (GWAS)). Finally, environmental and lifestyle factors are also included in the estimation of the PRS.

For these reasons, and except for very specific cases, PRS tests are not provided by the public health system. They are exclusively accessible through private clinics or direct-to-consumer genetic testing, the latter being conducted without a clinician’s request and without the relevant genetic counseling.

---

<sup>4</sup> Meyer, M. N. *et al.* “Public views on polygenic screening of embryos”. *Science* 2023; 379: 541-543.

<sup>5</sup> Okbay, A. *et al.* “Polygenic prediction of educational attainment within and between families from genome-wide association analyses in 3 million individuals”. *Nature Genetics* 2022; 54: 437-449.



**Direct-to-consumer genetics**

Direct-to-consumer genetics companies provide genetic tests to estimate one's predisposition to develop a number of genetically based diseases. These tests can also include the search for ancestors and even living relatives (some examples are 23andMe or MyHeritage). These companies stockpile enormous amounts of personal and socioeconomic information about their customers, including their lifestyle and medical history. Using this information, they perform genome-wide association studies (GWAS) and relate the data to a large number of conditions and traits. Many of these companies now offer genetic tests —based on the probabilistic estimation of the association of genetic variants— for predicting physical or intellectual traits that are considered desirable (height, sports skills, cognitive abilities, educational attainment, professional success). However, these traits develop by extremely complex mechanisms; they have a polygenic basis and are highly determined by the environment. The results obtained in GWAS and in tests offered to adults justify the use of PRS in assisted reproduction centers, as they are used to determine the same markers and risk indexes. Crucially, individuals who submit their DNA (and thus their genetic data) to these companies are typically European and North-American, representing a substantial potential market for these companies. Furthermore, genetic associations have been determined through studies conducted in predominantly Caucasian populations, and therefore are genetically and environmentally biased, which prompts questions about their unselective use in PRS of embryos.

Even though PRS tests are probabilistic, they can be clinically useful in some adult diseases, since results can drive both the diagnosis and medical treatment, as well as lifestyle changes. Nonetheless, because the statistical values are relevant at the population level but not reliable in individual cases, their application remains uncertain for embryos. Despite these limitations, private entities are offering parents the option to have their genome partially or completely sequenced. This allows for predictions of whether they will develop certain diseases later in life and whether they carry mutations causing Mendelian disorders that could be inherited by

their children. In the case of Mendelian disorders, the clinic may or may not use this analysis for selecting embryos.

In many European countries, the selection of embryos has been regulated and is only permissible for severe or disabling rare diseases for which diagnostic certainty is very high. On the contrary, the selection of embryos by PRS is essentially probabilistic (in many cases the estimated likelihood ranges between 30% and 40%) and is not permissible; however, it can still be done in other countries, such as the United States. In a globalized world, it is imperative to analyze these practices, considering the potential for their expansion into our context in the not-too-distant future. In reality, these are already transnational practices, even if some states have prohibited their use.

### **How is embryo selection by PRS performed?**

Firstly, ovarian hyperstimulation is induced in the woman, in order to obtain enough oocytes, which are then fertilized in vitro with sperm from her partner or a donor. When the embryos have more than 64 cells (days 5-7 post-fertilization), 5 to 10 cells are collected from each embryo to fully sequence its genome. This procedure is relatively aggressive, since it interferes with the embryo's integrity, but it is identical to the techniques performed in PGT for severe Mendelian disorders. In addition, DNA samples are collected from both the father and the mother, whose complete genome is also sequenced. The embryo's sequencing data is incomplete, as the initial sample of a few cells is very limited; however, using the parental sequences, it is possible to infer which DNA is inherited by the embryo from each parent and "fill in the gaps". This inference is based on the inheritance of differential genetic markers, so that the embryo's full genome is available, though partly real and partly inferred. When egg or sperm donors are needed, the same genetic analysis can be performed as described above.

Importantly, the discriminatory power of PRS for embryo selection has several limitations:

- a) Complex diseases and traits are multifactorial. Numerous genetic factors involved in each trait are known, but not all of them. Likewise,

environmental factors cannot be controlled, so the estimation is merely probabilistic. Most people will have difficulty understanding the reliability or certainty of the PRS provided; indeed, for most traits analyzed, the likelihood values range within low percentages of certainty.

- b) The inference obtained poses a number of challenges. It is not possible to identify subsequent mutations that may occur during gametogenesis (*de novo*) or embryo development (somatic mutations). In addition, some regions which could harbor key mutations or genetic variants cannot be inferred with full certainty.
- c) Genetic combinatorics for complex diseases (with multiple positions to consider) does not differ significantly among the embryos to be selected, as all embryos are produced by the same couple and all siblings share about 50% of their genome. For example, two embryos can differ in cardiovascular disease risk by a minimal percentage, which would not be significant — one could have a PRS of 34% and the other one 35%. For these reasons, the selection may end up being discretionary and may even depend on the information provided by the clinician, which could be biased.
- d) If the parents are not happy with the characteristics of the embryos obtained in a first cycle or hope to obtain more contrasted or defining results, they may choose to undergo subsequent cycles of superovulation. In these cases, perfectly viable embryos might be discarded due to differences in PRS that do not justify their disposal. In addition, because of their genetic makeup, it will be very unlikely for some couples to obtain embryos with low risk for certain diseases.
- e) Existing genetic data banks from which to infer PRS are biased. They are based on the sequencing of genomes and the association with diseases in populations of European (Caucasian) descent, which have been studied most thoroughly. Genomic databanks lack representativeness and human genetic diversity, whereas PRS values are unknown for other groups, such as Asian and African populations, with error rates that have yet to be determined.

We should ask how useful it is to estimate the risk of developing certain diseases and what percentage likelihood has a real impact on individual

health. Mendelian diseases are indeed highly genetically determined, but PRS are uncertain and the parents' understanding of the probabilistic value and statistical uncertainty will be limited when considered individually. These questions become even more relevant when dealing with complex traits which are highly determined by environmental factors, such as behavior or cognitive abilities. Is all of this ethically justified?

On the other hand, the PRS for educational or social success is based on potentially spurious correlations between professional success and genetic makeup. Population studies conducted in the developed world show that people's educational attainment and social success depend more on their parents' educational and socioeconomic status than on the combination of genetic factors, i.e. they tend to be determined more by the environment.

In short, the market is playing with the expectations of parents, overwhelming them with a plethora of data, promises and potential futures for their children — provided they are willing to pay. Every prospective parent steps into the role of a customer within an industry that advertises extraordinary promises, often cloaked in a scientific veneer, all of which is presented as the pinnacle of techno-scientific advancement.

The problem goes beyond the individual. It changes the relationship between children and their parents, insofar as their genetic makeup has been selected for certain outcomes in aspects not strictly related to health. Moreover, by linking personal success to genetic makeup, a message of inevitability is being conveyed to society. This implies underrating or plainly rejecting policies for redistribution of wealth and public healthcare or education. What are these policies good for, if everything is determined by genes?

The selection of embryos in search of desirable traits by parents entails the acceptance of narratives which minimize cultural as opposed to biological factors in a person's success. Cultural factors are undoubtedly subject to human control, whereas historically, biological factors have appeared beyond our control, and thus untamed and irreversible. Now, as a result of market forces, biological factors too are under our control, at least according to a probabilistic estimation, even if only to a minority willing to pay.

The tension between the genetic market and professional ethics is clear. At present, it is possible to perform PGT to decide which embryo to transfer in assisted human reproduction, without any serious disease or consistent clinical judgment to support this decision. This practice is permitted in some countries and may soon expand in a globalized world.

In addition, the accumulation of personal datasets, paired with emerging technologies such as omics, artificial intelligence and big data management, make it possible to infer more information on people's genetic makeups. This can be done not only to predict the risk of genetic diseases, but also to cross-reference genetic data with other personal and sensitive information, such as patterns of consumption, personal habits, lifestyle preferences and education.

As previously stated by the Opinion Group of the Bioethics and Law Observatory, personal information is the gold of our time. Access to personal datasets confers power to those who collect, process and store them. It creates the potential for discrimination against the individuals whose personal data have been collected. This risk arises when their personal information is correlated with genetic data, impacting both the individuals themselves and their future generations. The door is thus opened to unintended secondary uses and covert discriminations.<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> De Lecuona, I. (coord.). *Guidelines for reviewing health research and innovation projects that use emergent technologies and personal data*. Bioethics and Law Observatory, University of Barcelona; 2020. Open access: <https://www.bioeticayderecho.ub.edu/en/guidelines-reviewing-health-research-and-innovation-projects-use-emergent-technologies-and-personal>.

## CONCLUSIONS

1. *PRS tests provided along with the diagnosis of Mendelian disorders are essentially an estimation of polygenic risk that causes confusion to the public, as they are equated with the certainty in the diagnosis of Mendelian disorders.*

Companies and clinics are offering both the genetic diagnosis of rare Mendelian disorders and the prediction of diseases or traits of multifactorial etiology, all in the same package. Mendelian disorders are highly determined by genetics and associated with a high level of diagnostic certainty; on the contrary, multifactorial traits are merely associated with a probabilistic risk value, which can be low or uncertain. This leads to misunderstandings and manipulates the parents' fears and desires.

2. *Environmental and social factors are also determinants in the development of genetically based diseases, particularly in the most common complex multifactorial diseases (diabetes, obesity, hypertension, etc.).*

Environmental factors also determine characteristics and abilities related to behavior, intelligence and educational or professional attainment, in which there is less genetic contribution. In any case, all of these are polygenic and multifactorial traits, so a genetic test can hardly predict them.

3. *The selection of embryos by a PRS may become discretionary.*

Most polymorphism-based traits exhibit minimal quantitative variations in PRS among embryos from the same parents. The selection is not substantiated by a robust scientific rationale and is often made for reasons unrelated to scientific evidence.

4. *The samples stored in European banks used as a reference for PRS are not representative.*

The PRS is estimated using the genetic information stored in public biobanks as reference; this information has been obtained mainly from white individuals. The genetic diversity of other human populations is not represented. The algorithm employed, relying on GWAS data, incorporates biases that render its extrapolation unreliable.

5. *Access to these technologies depends on people's purchasing power.*

At present, genetic selection of embryos by PRS would increase inequality. Society could be split into those who have been genetically selected and those who have not, with the consequent risk of discrimination. PRS also emphasizes the parents' personal responsibility over their children's future diseases, without considering that more equitable social and health policies would be far more egalitarian. The prevailing scientific consensus among American and European geneticists has consistently opposed such applications of genetic diagnosis.

6. *There is a market of services around assisted reproduction that offers certainties where there are none. This market is covertly favoring eugenics by playing with the expectations and concerns of individuals and couples.*

In this context, the market is encouraging a form of "neoliberal eugenics", wherein probabilities are treated as certainties and a reductionistic genetic determinism is being advanced. Ultimately, if these services became widespread, dominance by some groups would not reside in social, historical or merely conjunctural factors, but in the fact that they share mutations or genotypes of a behavioral nature, i.e. greater intelligence, sociability, cohesion or natural respect for the values of the market economy. On the other side of the divide would be those whose mutations or genotypes are less desirable. The set of selected versus unselected genotypes would replace the racial pyramid of the 19th century, justifying and perpetuating the power relations of some groups over others, in this case, for genetic reasons.

## RECOMMENDATIONS

*1. Selection of embryos should be accepted only for severe hereditary diseases that would compromise the quality of life of the offspring.*

Pre-implantation genetic testing has been regulated in Spain since 2006.<sup>7</sup> In addition, genetic analyses may be carried out in certain situations, with relevant genetic counseling for the individuals involved.<sup>8</sup>

*2. Selection of embryos based on a PRS for non-severe polygenic and multifactorial diseases or physical or cognitive traits should not be accepted.*

This practice is a disguised form of eugenics and would be accessible only to a portion of the population with a certain level of purchasing power. This situation would increase social inequity, inequalities and genetic discrimination.

*3. All stakeholders must guarantee confidentiality in the processing of personal information and biological samples.*

Confidentiality is not only a duty of professionals. All individuals must be aware of how significant it is to disclose their information, both potential and real. Genetic data, which is shared with relatives, must not be released, cross-referenced with other sensitive personal information, or managed in a manner that could result in overt or covert discrimination.

*4. It is essential to prevent the promotion of a market of human reproductive services that falsely presents certainties where there are none. Such practices covertly promote a form of neoliberal eugenics by manipulating the expectations and concerns of individuals and couples.*

Scientific societies should advocate for the application of scientific criteria and ethical guidelines for which there already is consensus, rather than succumbing to the ultraliberal dynamics that prioritize the rules of the reproductive market over scientific evidence.

---

<sup>7</sup> Human Assisted Reproduction Act (14/2006), Article 12. *Official State Gazette* (in Spanish): <https://boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2006-9292>.

<sup>8</sup> Biomedical Research Act (14/2007), Articles 54 and 55, Section II (“Genetic tests and processing of personal genetic data”). *Official State Gazette* (in Spanish): <https://boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>.



*5. The Spanish National Commission on Assisted Human Reproduction should issue a statement on PRS tests, within the scope of its responsibilities for advising on, updating and disseminating scientific and technical knowledge in the field of assisted reproduction.*

In addition, a guidance document should be prepared containing clear recommendations to avoid confusion and false expectations. Finally, we encourage other ethics committees involved in this field to undertake an interdisciplinary analysis of the issue.

# LIST OF AUTHORS AND COLLABORATORS

## Authors

### **Gemma Marfany**

Full Professor of Genetics, Biology Department, University of Barcelona. Member of the Bioethics and Law Observatory and the Bioethics Commission of the University of Barcelona. Lecturer of the Master in Bioethics and Law at the University of Barcelona. Member of the Biomedical Institute of the University of Barcelona (IBUB-IRSJD). Unit head, Rare Diseases Networking Biomedical Research Center (CIBERER).

### **Itziar de Lecuona**

Associate professor, Department of Medicine. Director of the Bioethics and Law Observatory - UNESCO Chair of Bioethics and co-director of the Master in Bioethics and Law at the University of Barcelona. Principal investigator of the project entitled “Unresolved bioethical challenges in the review of health research and innovation projects based on artificial intelligence, genetic technologies and personal data” (BIOEVAINNOLAW), supported by the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities. Coordinator of the consolidated research group “Bioethics, law and society: An interdisciplinary analysis of the ethical, legal and social aspects of biomedicine, biotechnology and emergent technologies” (BIOELSi) (SGR 00353), supported by the Government of Catalonia. Editor-in-chief of the journal *Revista de Bioética y Derecho*, published by the University of Barcelona.

## Collaborators

### **Manuel Jesús López Baroni**

Associate professor of Philosophy of Law and member of the Center for Nanoscience and Sustainable Technologies (CNATS), Pablo de Olavide University, Seville. Member of the Bioethics and Law Observatory and co-director of the Master in Bioethics and Law at the University of Barcelona. Investigator in the project entitled “Unresolved bioethical challenges in

the review of health research and innovation projects based on artificial intelligence, genetic technologies and personal data” (BIOEVAINNOLAW), supported by the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities.

**María Casado**

Professor of Philosophy of Law and Moral and Political Philosophy, and UNESCO Chair of Bioethics at the University of Barcelona. Founder of the Bioethics and Law Observatory and creator of the Master in Bioethics and Law at the University of Barcelona. Member of the working team in the project entitled “Unresolved bioethical challenges in the review of health research and innovation projects based on artificial intelligence, genetic technologies and personal data” (BIOEVAINNOLAW), supported by the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities, and member of the consolidated research group “Bioethics, law and society: An interdisciplinary analysis of the ethical, legal and social aspects of biomedicine, biotechnology and emergent technologies” (BIOELSi) (SGR 00353), supported by the Government of Catalonia.

**Anna Veiga**

Biologist, specialist in human reproduction. Director of the Stem Cell Bank of Barcelona and Ombudsperson at the Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL).

**Josep Santaló**

Full Professor of Cellular Biology at the Autonomous University of Barcelona and specialist in reproduction. Member of the Bioethics and Law Observatory and lecturer of the Master in Bioethics and Law at the University of Barcelona.

# Publicacions del Grup d'Opinió de l'Observatori de Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona

- Anàlisi sobre l'impacte normatiu dels documents de l'OBD relatius a l'eutanàsia i reptes de futur (2021)
- Pautes per avaluar projectes de recerca i innovació en salut que utilitzin tecnologies emergents i dades personals (2020)
- Recomanacions per a la presa de decisions ètiques sobre l'accés de pacients a unitats de cures intensives en situacions de pandèmia (2020)
- Qüestions bioètiques sobre la venda d'aliments i la dispensació de medicaments *online* (2019)
- Gestació per substitució (2019)
- Aspectes ètics del diàleg entre ciència i societat (2018)
- Ètica i integritat en la docència universitària (2018)
- Informació alimentària: qüestions ètiques, jurídiques i polítiques (2017)
- Integritat científica en recerca i innovació responsable (2016)
- Envel·liment i vulnerabilitat (2016)
- Bioètica i edició genòmica en humans (2016)
- Bioètica i Big Data de salut (2015)
- Bioètica i discapacitat (2014)
- Accés responsable a la informació jurídic-bioètica en xarxa (2012)
- Trasplantament d'òrgans de donant viu (2011)
- Salut sexual i reproductiva en l'adolescència i interrupció voluntària de l'embaràs (2011)
- Nanotecnologia i bioètica global (2010)
- Voluntats anticipades i l'eutanàsia (2010)
- Limitació de l'esforç terapèutic a les unitats de neonatologia (2009)
- Interrupció voluntària de l'embaràs (2008)
- Reproducció assistida (2008)
- Objecció de consciència en sanitat (2007)
- Proves genètiques de filiació (2006)
- Rebuig dels Testimonis de Jehovà a les transfusions de sang (2005)
- Dones i ciència (2004)
- Disposició de la pròpia vida en determinats supòsits: declaració sobre l'eutanàsia (2003)
- Selecció del sexe (2003)
- Salut sexual i reproductiva en l'adolescència (2002)
- Congelació d'òocits per a la reproducció humana (2002)
- Cèl·lules mare embrionàries (2001)
- Voluntats anticipades (2001)

Projecte PID2022-138615OB-I00 finançat per:

