

La edición genómica aplicada a seres humanos: aspectos éticos, jurídicos y sociales*

Prof. Dr. Manuel J. López Baroni

Doctor en Derecho por la Universidad de Barcelona y Profesor de Filosofía del Derecho, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.
Miembro del Observatorio de Bioética y Derecho y Profesor del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona (Barcelona, España)

Profa. Dra. Gemma Marfany

Profesora Titular de Genética, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.
Miembro del Observatorio de Bioética y Derecho y Profesora del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona (Barcelona, España)

Profa. Dra. Itziar de Lecuona

Profesora Lectora de la Facultad de Medicina.

* Artículo recibido el 30 de diciembre de 2016 y aceptado para su publicación el 5 de marzo de 2017. DOI 10.14679/1079.

Este trabajo forma parte de las investigaciones sobre bioética y edición genómica lideradas por el Observatorio de Bioética y Derecho (OBD), centro de investigación interdisciplinar de la Universidad de Barcelona. El Grupo de Opinión del OBD, del que los autores son miembros, publicó en diciembre de 2016 el *Documento sobre Bioética y edición genómica*, disponible en abierto y en tres idiomas (catalán, español e inglés. Disponible en: www.bioeticayderecho.ub.edu/documentos). Parte de los argumentos y recomendaciones esgrimidas en el Documento se reproducen aquí con el objetivo de llegar a conclusiones y proponer recomendaciones sobre la aplicación de las técnicas de edición genómica en humanos. Hasta el momento los únicos grupos que han efectuado un análisis en profundidad sobre el tema han sido el Hinxton Group y el Nuffiel Council on Bioethics, ambos de Reino Unido.

Miembro del Observatorio de Bioética y Derecho - Cátedra UNESCO de Bioética de la Universidad de Barcelona y del Grupo de Investigación Consolidado "Bioética, Derecho y Sociedad".

Miembro del Comité de Bioética de Cataluña y del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínico de Barcelona y de la Comisión de Bioética de la Universidad de Barcelona (Barcelona, España)

Profa. Dra. Mirentxu Corcoy

Catedrática de Derecho Penal, Universidad de Barcelona.

Miembro del Observatorio de Bioética y Derecho y Profesora del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona (Barcelona, España)

Profa. Dra. Montserrat Boada

Directora de los Laboratorios de Reproducción Asistida de Salud de la Mujer Dexeus.

Jefa de la Sección de Biología, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción.

Miembro del Comité de Bioética de Cataluña (Barcelona, España)

Prof. Dr. Albert Royes

Antiguo Profesor de Ética Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona Miembro del Observatorio de Bioética y Derecho y Profesor del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona.

Secretario de la Comisión de Bioética de la Universidad de Barcelona (Barcelona, España)

Prof. Dr. Josep Santaló

Catedrático de Biología Celular, Universidad Autónoma de Barcelona.

Miembro del Observatorio de Bioética y Derecho y Profesor del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona (Barcelona, España)

Profa. Dra. María Casado

Directora del Observatorio de Bioética y Derecho y del Máster en Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona.

Titular de la Cátedra UNESCO de Bioética de la Universidad de Barcelona.

Catedrática acreditada de Filosofía del Derecho de la Universidad de Barcelona (Barcelona, España)

Sumario / Summary: 1. Introducción. 2. Técnicas de edición genómica. 3. Los supuestos en controversia. 4. El debate bioético subyacente. 5. Necesidad de cambios normativos. 6. Conclusiones. 7. Bibliografía.

Resumen / Abstract: El artículo analiza las implicaciones éticas jurídicas y sociales del empleo de las técnicas de edición genómica en seres humanos y su capacidad para alterar el genoma de la descendencia. Examina su impacto en investigación básica, así como su potencial en el uso terapéutico y en el llamado mejoramiento humano. El trabajo parte de la evidencia científica y técnica para profundizar en los valores implicados en las diferentes opciones y cursos de acción, y - previo estudio de los argumentos que la doctrina esgrime en la actualidad- proponer recomendaciones para encauzar el debate y orientar las actuaciones en este campo.

The article analyzes the ethical, legal and social issues of gene editing techniques applied to human beings and their ability to alter the genome of offspring. It also examines the impact of the current application of these techniques on basic research, its therapeutic potential and the so-called human enhancement. The work starts from the scientific and technical evidence to deepen the values involved in the different options and courses of action. After studying the arguments that the doctrine currently argues, the goal is to propose a series of recommendations in order to orient the debate and possible actions in the field.

Palabras clave / Keywords:

Edición Genómica aplicada a seres humanos / Técnica CRISPR/Cas9 / Bioética / Biotecnología / Investigación y mercado.

Genome editing in human beings / CRISPR/Cas9 / Bioethics / Biotechnology / Research and the market.

1. Introducción

La fase actual de la revolución biotecnológica conlleva la posibilidad de alterar de manera estructural la dotación genética de los seres vivos, incluidos los humanos, lo que suscita expectativas, temores e interrogantes. Aunque en nuestro país y en la Unión Europea se han adoptado políticas públicas, soluciones normativas y decisiones de política económica tendentes a la promoción de la investigación biomédica, las enormes potencialidades de las técnicas de edición genómica, incluida la técnica CRISPR, hacen necesaria una nueva reflexión y debate que permita articular el marco ético-jurídico adecuado. Con una celeridad inesperada, la edición genómica forma ya parte de las herramientas

moleculares al alcance de los investigadores y, por ello, es conveniente contribuir a clarificar conceptos, identificar problemas y promover el intercambio entre la universidad, la sociedad y la comunidad científica.

Asistimos a un cambio de modelo investigador en el que se coaligan ejes diferenciados, como los de investigación, innovación, aplicación y empresa, que hasta ahora permanecían en planos diferentes, y esta asociación implica cambios muy profundos en la tradicional separación entre la ciencia, la tecnología y el mercado. Además, las técnicas de edición genómica han irrumpido en un ambiente de ultraliberalismo globalizado, de dominio del "mercado" y en un contexto de confusa complejidad normativa.

La aceleración de la tecnología de los últimos años conlleva cuestiones que, hasta hace tan sólo unos años, formaban parte de la ciencia ficción y son hoy 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 las necesidades de la poderosa industria biotecnológica. Por ello, de forma ahora urgente, es necesario un debate social informado que comporte propuestas de actuación asumibles por la colectividad y el correspondiente marco jurídico y deontológico.

2. Técnicas de edición genómica

La biotecnología permite, en la actualidad, controlar y mejorar la dotación genética de los seres vivos, redirigiendo la evolución hacia senderos predeterminados de selección artificial, desconocidos hasta ahora. Así, decidir sobre las características de la descendencia, tanto en humanos como en otros seres vivos, puede ser abordado desde dos estrategias bien diferenciadas:

a) Producción no dirigida, eligiendo aquellos organismos que presentan, de una forma espontánea, las características deseadas. En esta categoría tienen cabida tanto técnicas ampliamente aceptadas como la domesticación y la selección artificial de especies animales y vegetales desarrolladas en las actividades agropecuarias, como la eugenesia si nos referimos a la especie humana. Esta última puede ser de tipo totalitario (como aquella practicada por los nazis en el III Reich), obligatoria y centralizada, o bien de tipo liberal, libre y respetuosa con el principio de autonomía de los individuos, que puede disfrutar de una aceptación más amplia dentro de nuestra sociedad. Dentro de esta última se puede incluir desde la interrupción voluntaria y legal del embarazo hasta el Diagnóstico Genético Preimplantacional.

b) Producción dirigida, modificando activamente las características genéticas de la descendencia. Esta aproximación abarca tanto las técnicas

de transgenia empleadas en animales y vegetales como las propuestas de edición genómica que actualmente se debaten para ser aplicadas a todas las especies, incluyendo a la propia especie humana. Este texto se centrará en esta última, pero teniendo siempre presente que forma parte de un concepto más amplio de control de la descendencia y, por tanto, de la propia evolución de los seres vivos.

En la actualidad el término edición genómica se emplea de forma mayoritaria (pero no exclusiva, ya que existen otros sistemas) para referirse a la tecnología CRISPR/Cas9 (a partir de ahora, CRISPR). Esta tecnología deriva y es una adaptación de los sistemas de defensa de bacterias contra la infección de sus virus, aunque actualmente se puede aplicar sobre el material genético de cualquier organismo¹, y consiste en utilizar un RNA guía de estructura especial (producido por las secuencias CRISPR), que reconoce un lugar concreto y específico de la cadena de DNA, induciendo en esa posición una rotura por una endonucleasa dirigida (Cas9)². Este corte dirigido es reconocido por los mecanismos de reparación del DNA de la célula que, al reparar este daño, originará deleciones, mutaciones puntuales o estructurales, corrección de la secuencia de DNA o, incluso, la incorporación de nueva información genética en aquella posición³.

La técnica de edición genómica basada en CRISPR tiene una serie de características que la sitúan en un estadio más avanzado respecto a otras técnicas de modificación genética preexistentes y que le confieren una potencialidad e interés no alcanzados hasta el momento. En concreto, debemos reseñar, por su relevancia, las siguientes características:

- a) La especificidad: entendida como la capacidad de inducir las modificaciones genéticas en puntos muy concretos del genoma (que ha sido calificada a menudo de "quirúrgica"), en contraposición a la nula o baja especificidad de algunas técnicas de transgénesis. Esta característica le confiere una elevada eficacia en la modificación genética conseguida y, a la vez, una muy baja incidencia de efectos secundarios indeseados.

¹ MOJICA, F.J.M. / MONTOLIU, Lluís, "On the origin of CRISPR-Cas technology: from prokaryotes to mammals", *Trends in Microbiology*, Vol. 24, 2016, pp. 811-820.

² JINEK, Martin / CHYLINSKI, Krzysztof / FONFARA, Ines / HAUER, Michael / DOUDNA, Jennifer A. / Charpentier, Emmanuelle (2012) "A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity", *Science*, Vol. 337, 2012, pp. 816-821; CONG, Le / RAN, F. Ann / COX, David / LIN, Shuailiang / BARRETT, Robert / HABIB, Naomi / HSU, Patrick D. / WU, Xuebing / JIANG, Wenyan / MARRAFFINI, Luciano A. / ZHANG, Feng, "Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems", *Science*, Núm. 6121, Vol. 339, febrero 2013, pp. 819-823.

³ DOUDNA, Jennifer / CHARPENTIER, Emmanuelle, "The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9", *Science*, 28 de noviembre de 2014.

- b) La eficiencia: entendida como la facilidad en la producción y el elevado porcentaje final de secuencias modificadas genéticamente en un lugar concreto, que actualmente puede llegar fácilmente a ser del 30-80% de organismos mosaico portadores de alelos modificados si se efectúa en cigotos⁴.
- c) La accesibilidad: ya que se considera una técnica relativamente simple de aplicar, siempre que se disponga de un mínimo de conocimientos sobre las técnicas de manipulación genética, que no requiere una inversión importante en cuanto a infraestructura para llevarla a cabo. Además, las herramientas moleculares requeridas son accesibles en un repositorio público, por un precio que puede ser considerado simbólico.
- d) La versatilidad: el conocimiento profundo de las bases moleculares de esta tecnología ha hecho que muy rápidamente salgan variantes que permiten ejercer un mayor control de la técnica y obtener un abanico aún más amplio de modificaciones moleculares que se adaptan a los requerimientos del investigador.

No es de extrañar, pues, la rapidez con la que se ha adoptado esta tecnología en muchos laboratorios, lo cual hace prever un uso extensivo en un futuro cercano. De hecho, los datos de la evolución en el número de publicaciones basadas en el uso de esta técnica indican un crecimiento exponencial desde 2012 hasta hoy⁵. Y tampoco debe sorprender que, ante la posibilidad de ganancias millonarias, se hayan creado varias empresas que utilizan esta tecnología, como spin-offs de las Universidades de Berkeley y de Viena (donde se encuentran los grupos de investigación DOUDNA/CHARPENTIER) así como del Broad Institute del MIT (el grupo de investigación de ZHANG/CHURCH), las cuales se han enfrentado en los tribunales por la solicitud de patentes que permiten la comercialización y explotación de esta tecnología. Este enfrentamiento se ha resuelto de momento a favor del Broad Institute, que se acogió a un procedimiento de aprobación exprés⁶.

Así, todas las características mencionadas hacen de esta tecnología una herramienta real y plausible para llevar a cabo la modificación genética precisa en diferentes células, tejidos y organismos, incluidos los embriones de mamífero y la misma especie humana. A diferencia de otras tecnologías, que se aplican primero a células y después a organismos, la edición

⁴ SINGH, P. / SCHIMENTI, J.C. / BOLCUN-FILAS, E., "A mouse geneticist's practical guide to CRISPR applications". *Genetics*, Núm. 1, Vol. 199, 2015, pp. 1-15.

⁵ LEDFORD, Heidi, "CRISPR, the disruptor", *Nature*, Vol. 522, 2015, pp. 20-24.

⁶ COHEN, J., "How the battle lines over CRISPR were drawn", *Science*, 15 de febrero 2017.

genómica se ha empleado directa y exitosamente en la modificación genética de cigotos. Esto ha permitido que, mediante los cruces adecuados, se obtengan organismos modificados en un tiempo extremadamente corto. Sin embargo, actualmente esta modificación genera organismos mosaico, portadores de varias mutaciones/modificaciones, por lo que suele requerir una selección posterior.

A pesar de que ya estaban desarrolladas diferentes estrategias de edición genómica (como las meganucleasas de dedos de zinc y las endonucleasas TALEN), se puede afirmar que la aparición de la técnica CRISPR y su rápida adopción por parte de la comunidad científica ha sido hasta cierto punto sorprendente. Estas técnicas han tenido un inmenso impacto científico y, además, generan interrogantes éticos y sociales de calado. Esto explica que algunos hayan invocado el espíritu de Asilomar, esto es, la moratoria científica de 1975 respecto al DNA recombinante, con el fin de paralizar estas investigaciones hasta que se analicen y regulen internacionalmente las implicaciones de esta técnica⁷. Sin embargo, la situación actual es muy diferente, como reconocen los propios actores, ya que en los años setenta sólo unos pocos tenían acceso a los recursos necesarios para llevar a cabo estos experimentos, mientras que, actualmente, todos los laboratorios científicos pueden emplear esta tecnología en alguna aplicación concreta y, aún más, algunos de los principales investigadores en el campo de la técnica CRISPR encabezan las start-ups que explotarán comercialmente el descubrimiento. Resulta obvio que, a la hora de plantearse una moratoria voluntaria en cuanto a la edición genómica empleada para modificar el genoma humano, hay una colisión de intereses entre sus actividades como científicos y su iniciativa emprendedora, y más si han logrado captar millones de dólares para poner en marcha empresas con vocación internacional.

Por otro lado, no todos los países ni culturas comparten la misma visión sobre las restricciones aplicables a la tecnología. Mientras Occidente se planteaba un debate bioético sobre esta técnica, en abril de 2015, investigadores chinos sorprendían al mundo anunciando que habían aplicado como prueba de concepto la técnica CRISPR en embriones humanos no

⁷ BALTIMORE, David / BERG, Paul / BOTCHAN, Michael / CARROLL, Dana / ALTA CHARO, R. / CHURCH, George / CORN, Jacob E. / DALEY, George Q. / DOUDNA, Jennifer A. / FENNER, Marsha / GREELEY, Henry / JINEK, Martin / MARTIN, G. Steven / PENHOET, Edward / PUCH, Jennifer / STERNBERG, Samuel / WEISSMAN, Jonathan / YAMAMOTO, Keith, "A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification", *Science*, Núm. 6230, Vol. 348, Abril 2015; LANPIER, Edward / URNOV, Fyodor / HAECKER, Sarah Ehlen / WERNER, Michael / SMOLENSKI, Joanna, "Don't edit the human germ line", *Nature*, Vol. 519, 2015, pp. 410-411 y HILDT, Elisabeth, "Human Germline Interventions—Think First", *Frontiers in Genetics*, Vol. 7, 2016.

viables⁸, investigación continuada en un reciente artículo de edición génica en embriones viables, también en China, donde muestran una eficiencia alta de modificación genética⁹, pero con problemas técnicos importantes a solventar, como es el mosaicismo resultante que, de momento, limitaría una aplicación inmediata de la técnica¹⁰. Por otra parte, en Europa, en septiembre de 2015, un equipo de investigadores británicos solicitaba autorización para aplicar la técnica CRISPR en embriones sobrantes de fecundación in vitro donados por sus progenitores, con el fin de estudiar el desarrollo embrionario preimplantacional humano, y en febrero de 2016, la Autoridad Británica reguladora de la Embriología Humana (*Human Fertilization and Embryology Authority -HFEA*) concedió su autorización¹¹, la primera de carácter mundial para este tipo de actuaciones, que ha sido considerada como una victoria de la regulación equilibrada sobre el "pánico moral"¹².

Esta autorización permite:

- La investigación en embriones recién constituidos y sanos,
- La investigación en los primeros estadios de desarrollo embrionario, hasta el séptimo día de desarrollo, reduciendo a la mitad el tiempo en que se permite la investigación con embriones, que es de catorce días.

Pero, además, especifica claramente que el único destino posible de estos embriones es su destrucción, ya que se prohíbe taxativamente la transferencia a una mujer o cualquier otro uso.

Para otros usos, la ley deberá determinar en qué casos concretos se podrá implantar un embrión modificado genéticamente a una mujer. Si se aceptan motivos estrictamente clínicos, buscando evitar el desarrollo de determinadas enfermedades, deberá decidirse en primer lugar qué es exactamente una patología y, sobre todo, quién lo decide; y en segundo

⁸ LIANG, Pupin / XU, Yanwen / ZHANG, Xiya / DING, Chenhui / HUANG, Rui / ZHANG, Zhen / LV, Jie / XIE, Xiaowei / CHEN, Yuxi / LI, Yujing / SUN, Ying / BAI, Yao-fu / SONGYANG, Zhou / Ma, Wenbin / Zhou, Canquan / Huang, Junjiu, "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes", *Protein Cell*, 2015, pp. 363-372.

⁹ TANG, L. / ZENG, Y. / DU, H. / DONG, M. / PENG, J. / ZHANG, B. / LEI, M. / ZHAO, F. / WANG, W. / LI, X. / LIU, J., "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein", *Molecular Genetics and Genomics*, Núm. 3, Vol. 292, 2017, pp. 1-9.

¹⁰ LE PAGE, Michael, "Mosaic problems stands in the way of gene editing embryos", *New Scientist*, 15 de marzo de 2017.

¹¹ CALLAWAY, Ewen, "UK scientists gain licence to edit genes in human embryos", *Nature*, Febrero 2016.

¹² SAMPEDRO, Javier, "Britannia gobierna las olas", *El País*, 2 de febrero de 2016.

lugar, en qué patologías estaría justificado emplear esta tecnología y en cuáles no. Por otro lado, la modificación genómica en células somáticas para terapia génica en humanos ya se está utilizando. En noviembre de 2015 se presentó el primer caso de edición genómica (mediante TALENs, un sistema menos accesible y versátil que el CRISPR) en el Reino Unido, donde ya se está empleando para tratar leucemias infantiles muy graves, en Fase Clínica I¹³. En los USA se dio luz verde en julio 2016 al primer protocolo de terapia génica mediante CRISPR¹⁴, y también para modificar el genoma de linfocitos T para otro estudio a iniciar a finales del año 2016; y en China (con una legislación más permisiva con los avances biotecnológicos) ya es inminente el inicio de una Fase Clínica I de terapia génica contra el cáncer de pulmón en humanos¹⁵, con una estrategia muy similar a la aprobada en los USA. Aunque, de momento, la terapia génica sólo considera como objetivo en estos experimentos la modificación del genoma humano de células somáticas ex vivo para reintroducirlas en el cuerpo del paciente, en menos de un año se ha pasado de la publicación de la edición genómica de embriones triploides humanos mediante CRISPR a la primera introducción de esta tecnología en pacientes para curar cánceres graves cuando no responden a la quimioterapia y no existe donante. Todo ello ilustra la gran aceleración en la aplicación de las técnicas de edición genómica en humanos, así como el mayor impacto en la percepción social de los posibles beneficios que puede reportar su uso, al menos en el campo médico y para tratar enfermedades muy severas.

Por todas estas razones, parece llegado el momento de retomar un debate que, en el pasado, se había dejado de lado al considerarse más propio de la especulación y la ciencia ficción que de la verdadera ciencia posibilista. Nos estamos refiriendo a la conveniencia o no de iniciar la vía de la modificación genética en la línea germinal/ embrionaria humana. Este debate es objeto de especial atención en muchos foros internacionales donde se reúnen tanto científicos como expertos en bioética y juristas para intentar sistematizar los elementos relevantes a tener en cuenta en una reflexión en la que, al final, tendrá que participar toda la sociedad.

Así, diversos comités internacionales y grupos de expertos en bioética y en métodos de modificación genética priorizan en la actualidad el estudio de las cuestiones éticas, jurídicas y sociales, asociadas a la edición genómica. Destacan el Comité Internacional de Bioética de UNESCO, el Comité de Bioética del Consejo de Europa, el Grupo Europeo de Ética de

¹³ REARDON, Sara, "Leukaemia success heralds wave of gene-editing therapies", *Nature*, 5 de noviembre de 2015.

¹⁴ KAISER, Jocelyn, "First proposed human test of CRISPR passes initial safety review", *Science*, 21 de junio de 2016.

¹⁵ CYRANOSKI, David, "Chinese scientists to pioneer first human CRISPR trial", *Nature News*, 21 de julio de 2016.

la Ciencia de las Nuevas Tecnologías de la Unión Europea, el Nuffield Council on Bioethics de Reino Unido, el Hinxtton Group, consorcio internacional sobre células madre, ética y derecho y el del Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona.¹⁶ Sus informes señalan el extraordinario valor que la aplicación de estas técnicas puede aportar en investigación básica y se muestran cautos ante su posible uso para editar el genoma en reproducción humana en contextos clínicos. En ellos se hace énfasis en señalar que se trata de un tema cuyo análisis ha de ir más allá de la seguridad y los riesgos para la salud ya que concierne a la dignidad, la justicia, la equidad, la proporcionalidad y la autonomía de las personas, y que también requiere tener en cuenta las aplicaciones en los seres vivos no humanos y el medio ambiente. Las posiciones son diversas y van desde la exigencia de una moratoria que paralice por completo estas investigaciones hasta la autorización de determinados usos de la edición genómica; no obstante, todos instan a un debate social informado que analice interdisciplinariamente dichas implicaciones teniendo en cuenta sus impactos en las generaciones futuras.

Determinar y probar la seguridad de las técnicas, anticipar riesgos y prever hallazgos incidentales, son cuestiones que ocupan y preocupan a científicos, instituciones de investigación y decisores políticos. Por ello, en el plano internacional, las propuestas se centran en la creación de un Observatorio "global" con representantes que incluyan a investigadores, industria y gobiernos, para que coordine diálogos "locales" y compartir información y buenas prácticas en red. En este sentido, resulta esencial que la ciudadanía se involucre de forma real y desde el inicio del debate. No tanto por el tema –que no es tan novedoso, pues una situación similar se produjo a finales de los 90 con el debate sobre riesgos y beneficios de la clonación a propósito del nacimiento de la oveja Dolly–, sino por la facilidad para aplicar las técnicas en los distintos contextos culturales y los diversos marcos normativos existentes.

Consejo de Europa: Conviene recordar que el único instrumento jurídico internacional sobre esta cuestión en el ámbito de la biomedicina es el Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina (1997) del Consejo de Europa. En él se prohíbe la modificación del genoma humano de la descendencia, aunque sea con fines preventivos, diagnósticos o terapéuticos, que es precisamente la pregunta que se plantea hoy la comunidad científica y sobre la que la sociedad debe decidir.

¹⁶ En diciembre de 2016, el Observatorio de Bioética y Derecho de la Universidad de Barcelona publicó un documento sobre estas cuestiones, SANTALÓ J. / CASADO, M. (Coord.), *Documento sobre bioética y edición genómica en humanos*. Edicions UB, Barcelona, España, 2016.

UNESCO: La Declaración Internacional sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (1997) establece que el genoma humano es patrimonio de la humanidad, y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos dispone un marco de principios éticos y de procedimientos, incluyendo prácticas transnacionales que debería guiar el marco ético y jurídico de la edición genómica.

Unión Europea: El artículo 3 de la Carta de Derechos Fundamentales (2000) consagra el derecho a la integridad de las personas y prohíbe tanto prácticas eugenésicas, en especial, las orientadas a la selección de personas, como la clonación reproductiva. Pero nada dice sobre la alteración del genoma de la descendencia por motivos terapéuticos.

Llegado este punto es importante que la sociedad esté debidamente informada de las realidades y las especulaciones, los posibles riesgos y beneficios que, hasta donde podamos vislumbrar, existan. De ahí que propongamos un debate basado en la razón, sin apriorismos, que pueda ser sereno, ponderado y fundamentado.

3. Los supuestos en controversia

Hacia dónde ir es el gran interrogante sobre el que dirigimos nuestra atención y sobre el que tratamos de dar algunas respuestas en este artículo. Sabemos que las apelaciones a la dignidad, a la intangibilidad de nuestros genes, a evitar los bebés de diseño, etc. aportan ruido en los debates bioéticos, pero, más allá de la crítica, proporcionan escasas propuestas. En realidad, y como ya ha venido sucediendo en anteriores ocasiones ante un avance impactante, es necesario delimitar varias cuestiones entrelazadas para aclarar el debate.

Como primera cuestión, y aunque en este artículo se hace énfasis en la tecnología CRISPR aplicada a humanos, hay que señalar algunas de las cuestiones bioéticas relevantes de esta técnica si se aplica a seres vivos no humanos. Hay que debatir los efectos de esta modificación sobre los ecosistemas, y si la liberación ocasional o intencionada de los organismos editados en espacios naturales cumpliría el principio de proporcionalidad y de cautela¹⁷⁻¹⁸. Cabe recordar que la actividad humana ha permitido y per-

¹⁷ CRISPO, M. / MULET, A. P. / TESSON, L. / BARRERA, N. / CUADRO, F. / DOS SANTOS-NETO, P. C. / NGUYEN, T. H. / CRÉNÉGUY, A. / BRUSSELLE, L. / ANEGÓN, I. / MENCHACA, A., "Efficient Generation of Myostatin Knock-Out Sheep Using CRISPR/Cas9 Technology and Microinjection into Zygotes", *Plos One*, Núm. 8, Vol. 10, 2015.

¹⁸ EVELT, Kevin / SMIDLER, Andrea / CATTERUCCIA, Flaminia / CHURCH George, "Emerging Technology: Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations", *eLife*, 2014.

mite la generación de nuevas combinatorias genéticas no dirigidas en plantas y animales para consumo, mediante cruces reproductivos y sin considerar nunca estas cuestiones. En este contexto, hay que señalar que, según la legislación estadounidense, el uso de la tecnología CRISPR per se para generar mutaciones en el genoma de un organismo dedicado a la alimentación, si no queda resto de la metodología, no se considera transgénico. En este sentido, por ejemplo, ya se ha aprobado la comercialización de champiñones modificados por CRISPR en los USA,¹⁹ y se han obtenido ovejas merinas modificadas para producir mayor cantidad de carne. En todo caso, habría que discutir si estas nuevas cepas animales, vegetales o fúngicas, dirigidas a la alimentación humana o como forraje, pueden o no transmitir sus variantes genéticas a las poblaciones silvestres de estos organismos y, si lo hicieran, calcular qué repercusión podría tener. Mención aparte (fuera del alcance de este documento) requiere el posible uso de la edición genómica para introducir algún tipo de *gene-drive* (un gen que provoca la diseminación de su propia secuencia) que podría evita la diseminación de enfermedades como la malaria mediante la eliminación de sus vectores naturales. Si se llegaran a implementar estas aplicaciones extremas, de momento sólo realizadas en ensayos de laboratorio, los riesgos asociados desconocidos y la elevada posibilidad de pérdida de control y de irreversibilidad manifiesta sería especialmente preocupante.

Respecto a la sociedad, las posiciones políticamente conservadoras e incluso la iglesia católica son normalmente favorables o no se oponen frontalmente a la modificación genética, en general, y la edición genómica en particular, de plantas y animales, en contraposición a lo que manifiesta gran parte de la izquierda marxista o posmoderna europea. Este punto, que no se analiza en este informe, es sin embargo relevante y tiene implicaciones de gran calado.

La segunda cuestión sería especificar los objetivos admisibles en la edición genómica, como la técnica CRISPR, aplicable a los seres humanos, y es en esta en la que nos centramos aquí. En este contexto se pueden distinguir diferentes posibilidades:

- Utilizar la edición genómica en células somáticas, sea en cultivo y para investigación básica, o para terapia génica en pacientes. Las dos aplicaciones, como hemos visto, ya se están llevando a cabo con las restricciones y consideraciones debidas a las tecnologías ampliamente utilizadas de terapia génica (y de introducción de material genético, en genérico). Además, el uso de la tecnología CRISPR en modelos animales está acelerando su uso en células humanas.

¹⁹ Disponible en: <http://www.nature.com/news/gene-edited-crispr-mushroom-escapes-us-regulation-1.19754>.

- Utilizar la edición genómica en embriones, células embrionarias, o células germinales humanas en investigación básica. Esta aplicación se ha aceptado con condiciones restrictivas y controladas, al menos en Europa y los USA. Y es muy probable que sea aceptado sin muchas restricciones en algunos países asiáticos. Aunque éticamente también puede ser discutible si existe alguna diferencia entre efectuar la edición genómica en gametos humanos (*in vitro* o *in vivo*), o en embriones (*in vitro*) o fetos (*in vivo*), o lo relevante es que altere la información genética del individuo generado y su descendencia.

- Emplear estas técnicas para hacer frente a patologías derivadas de anomalías genéticas: la llamada terapia génica embrionaria, como posible extensión "natural" del uso ya existente en terapia génica somática en humanos.

- Aplicar estas técnicas para mejorar la especie humana, entendiendo aquí "mejora" como modificación de las capacidades cognitivas, intelectuales, etc. (*Biological enhancement*).

Este último punto es el más controvertido posiblemente y el que más fantasmas despierta, ya que los problemas aquí no sólo son de índole pragmática, sino también culturales. Las distopías, como el posible fraccionamiento de la especie humana en diversas en función de su dotación genética; el monopolio de estas técnicas por parte de unos pocos, lo que permitiría ejercer dominio sobre el resto de los seres humanos; los efectos colaterales desconocidos de estas intervenciones en el medio ambiente, etc., son los interrogantes que más alientan nuestros miedos.

4. El debate bioético subyacente

En principio, la modificación genética del genoma de los seres humanos con el fin de tratar una patología severa y en células somáticas, no transmisibles a la descendencia, plantea cuestiones bioéticas ya planteadas desde hace años con la terapia génica. En este artículo, se hará más hincapié en la edición del genoma en células germinales, en las modificaciones que pueden ser transmisibles y pasar a otras generaciones, ya que este tipo de edición genómica (sea para prevenir enfermedades severas, sea para mejorar características humanas) plantea cuestiones especialmente conflictivas. En este caso, hay diferentes argumentos y puntos de vista enfrentados a tener en cuenta:

En primer lugar, se puede argumentar que la modificación genética atenta contra la dignidad del individuo e, incluso, de la propia especie humana, por no respetarse su esencia, simbolizada en este caso por su dotación genética. Ahora bien, aquí podemos distinguir dos grupos de posiciones: a) la de quienes consideran que la esencia humana radica en

su espiritualidad, aunque no por ello desechan la parte *material* (su genoma). que no debe modificarse por tener en última instancia una raigambre religiosa. En esta línea podríamos situar el discurso sutilmente espiritual de Michael Sandel²⁰, quien estima que el diseño de los hijos modifica, desde el punto de vista de la no aceptación de uno mismo y de los otros, tres conceptos básicos: la humildad, el hecho de no poder escoger nuestros hijos enseña a mantenernos abiertos a lo que se recibe; la responsabilidad, el diseño implica una elección y ésta ha de ser adecuada, lo cual nos convierte en responsables de ella; y la solidaridad, si nuestra dotación genética es un don tenemos la obligación de compartir los beneficios con los que no tienen el mismo don, pero que no son responsables de sus limitaciones; b) la de quienes se sitúan en atalayas materialistas y consideran que la esencia humana radica única y exclusivamente en su dotación genética. Desde esta perspectiva, la aceptación de aquello que nos es *dado*, aunque sea azarosamente por la naturaleza, no es incompatible con la investigación de mejoras, por lo que proponen rehuir de un hipotético principio de “resignación”. El extremo de esta versión es la modalidad *positivista*, que sostendría que si se acepta la mejora de aquello que no funciona (terapia), el resto no tiene por qué permanecer fuera de los límites de la mejora²¹. En resumen, la modificación de nuestro genoma afectaría a nuestras características definitorias, con resultados impredecibles. Aun así, esta atalaya puede pecar de un excesivo determinismo genético, ya que el individuo no es sólo su información genética. Es necesario asumir que, a pesar de que una modificación genética altera en mayor o menor grado una característica de la identidad individual, eso no implica una aniquilación total de la propia autonomía sino un condicionamiento que puede tener diferentes grados de intensidad.

En segundo lugar, dicha intervención se realizaría en embriones humanos que, obviamente, no son capaces de tomar decisiones sobre la conveniencia o no de ser modificados genéticamente. En principio, este aspecto de la toma de decisiones por parte de terceros (probablemente los progenitores o, incluso, la sociedad en su conjunto) no respetaría la autonomía de los seres modificados, pero lo cierto es que no hay ningún mecanismo que permita preservarla de una manera eficaz. Por este motivo, la decisión de llevarla a cabo o no, se basaría en la ponderación de los posibles beneficios que tendría una hipotética modificación genética,

²⁰ SANDEL, M., *The case against perfection: Ethics in the age of genetic engineering*, Belknap Press. Cambridge, Mas., Estados Unidos de América, 2007.

²¹ SAVULESCU, Julian, *Genetic interventions and the ethics of enhancement of human beings*, en Steinbock B. (ed.). *The Oxford Handbook of Bioethics*, Oxford University Press, Oxford, Reino Unido, 2007, p. 522; BUCHANAN, A.E., *Beyond humanity?: The ethics of biomedical enhancement*, Oxford Scholarship Online, September 2011.

respetando en todo caso la dignidad humana. El paradigma gradualista, de protección progresiva del embrión²², sería el adecuado en estos casos, de conformidad con lo establecido además por el Tribunal Constitucional español²³.

En tercer lugar, la modificación genética embrionaria lleva implícita una modificación que será transmitida a la descendencia. En este caso, la edición genómica para corregir un defecto genético causante de enfermedades humanas muy severas sería probablemente aceptado por la mayoría social. El problema radica aquí en definir los límites de enfermedad grave: ¿tener susceptibilidad a cáncer de mama, o mayor riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer? ¿tener mayor riesgo a sufrir calvicie es una enfermedad? Por otra parte, muchas de las variantes genéticas de riesgo pueden estar asociados a distintas características del individuo, algunas de ellas potencialmente deseables y otras no. ¿Cuál es el límite? Este límite tiene una gran trascendencia porque puede iniciar el camino de la aparición de una “nueva especie humana” constituida por los modificados genéticamente. Teniendo en cuenta la tendencia de la especie humana a discriminar a aquellos que son “diferentes”, este hipotético escenario permite plantear posibles fenómenos de discriminación tanto de los no modificados hacia los modificados como a la inversa. La cuestión es cómo enfrentarnos a escenarios que ahora mismo son de ciencia ficción pero que podrían convertirse en realidad en un plazo relativamente cercano. Es necesario por tanto plantear un debate público “anticipadamente realista”, o sea, sin alarmismos ni fantasías que no ayudan en nada y que sólo generan temores, pero a la vez sin dejarlo todo a una supuestamente bien intencionada “autorregulación” por parte de los investigadores y las empresas de biotecnología.

En cuarto lugar está la cuestión de quién es o debe ser el motor de la revolución biotecnológica y quienes los beneficiarios de la misma. Si dejamos que sea el cruce de la ley de la oferta y la demanda, solo accederán a las nuevas técnicas de edición genómica quienes tengan recursos económicos, lo que retroalimentará su posición de preeminencia y aun de endogamia. Pero si es el Estado el que dirige el proceso corremos los riesgos inherentes a los sistemas totalitarios, ya que nos podemos encontrar con una casta burocrática tomando decisiones acerca de la dotación genética de las generaciones venideras.

²² LÓPEZ DE LA VIEJA, M. T., “Modelos para la investigación con embriones”, *Arbor*, Núm. 763, Vol. 189, 2013.

²³ BERNARDO-ÁLVAREZ, M^a Ángela, “La revolución de CRISPR-Cas9: una aproximación a la edición genómica desde la bioética y los derechos humanos”, *Revista Iberoamericana de Bioética*, Núm. 3, 2017, pp. 1-13.

En quinto lugar, en este debate acerca de las tecnologías de edición genómica deben tenerse en cuenta las aportaciones de la epigenética (implicada en la regulación de la expresión de los genes), en tanto que ponen en primer plano el papel, a menudo decisivo, de los factores ambientales en el surgimiento de alteraciones genéticas tanto en los gametos como en etapas muy tempranas del desarrollo embrionario, y que, además, pueden transmitirse a la descendencia. Distinguir entre causas y efectos reviste aquí una importancia crucial, pues bien podría suceder que las enfermedades o características que en ocasiones consideramos debidas a anomalías genéticas no fueran, en realidad, cambios en la secuencia de los genes, sino modificaciones en el epigenoma que inducen cambios en la expresión de estos genes.

Pues bien, en la actualidad, el debate sobre la aplicación de las técnicas de ingeniería genética a los seres humanos trasciende las divisiones ideológicas clásicas, como podremos observar en este breve resumen de las posiciones ante estos debates:

a) Un sector liderado por los neoliberales estima que es el individuo, en el libre ejercicio de su autonomía, quien ha de tomar las decisiones con respecto a la dotación genética de su descendencia. En última instancia, es el mercado el que marcará la pauta a seguir, de forma que en la práctica los límites los señala la tecnología y la capacidad económica de los consumidores, y no la legislación ni la moral.

En esta línea, aun con matices personales, podríamos situar el temprano discurso de NOZICK²⁴, que apunta a las ventajas de avanzar sin un proceso de toma de decisiones centralizado ni burocratizado, o el principio de beneficencia procreativa de SAVULESCU, que se centra en la obligación de los padres de buscar la mejor opción para los hijos para que no queden en desventaja con respecto a otros²⁵. Además, para SAVULESCU²⁶ existe una especie de “deber de socorro”, de forma que si contamos con la capacidad de hacerlo con garantías suficientes, entonces tenemos el deber de llevarlo a cabo, porque no se persigue otra cosa sino aumentar las posibilidades de desarrollar una vida mejor.

²⁴ NOZICK, Robert, *Anarquía, Estado y Utopía*, (título original *Anarchy, State and Utopia*, Basic Books, Nueva York, 1974), FCE, México, 1988, p. 302.

²⁵ SAVULESCU, Julian, “Beneficencia procreativa. Por qué debemos seleccionar a los mejores niños”, en *¿Decisiones peligrosas? Una bioética desafiante*, Ed. Tecnos, Grupo Anaya, Madrid, España, 2012, p. 45.

²⁶ SAVULESCU, Julian, *Genetic interventions and the ethics of enhancement of human beings*, en Steinbock B. (ed.). *The Oxford Handbook of Bioethics*, Oxford University Press, Oxford, Reino Unido, 2007, p. 533.

De todas formas, algunos autores reconocen que esta vez los riesgos son demasiado altos, de ahí que propongan una cierta participación del Estado, aun cuando sea contradictorio con el neoliberalismo, en aras de advertir a los ciudadanos de las consecuencias de la ingeniería genética aplicada a los seres humanos²⁷.

b) Un sector liderado por los neoconservadores norteamericanos, encabezados por Leon Kass y por Francis FUKUYAMA, estima que la modificación de la dotación genética de los miembros de nuestra especie viola la dignidad humana. Para ello, emplean metáforas como el “factor yuck” o “deseo de repugnancia”²⁸ y el “factor x”, referido a la “dignidad humana”²⁹, con objeto de mostrar su repulsa ante las tesis de sus correligionarios neoliberales. De hecho, y de forma paradójica, los neocon se apoyan en autores continentales europeos como FOUCAULT o HABERMAS, en las antípodas ideológicas, para posicionarse radicalmente en contra de cualquier tentativa de mejora humana.

c) Por otro lado, los pensadores que podríamos situar en la socialdemocracia han mostrado posturas diametralmente opuestas ante este debate. Así, HABERMAS, apoyándose en JONAS, está radicalmente en contra de la modificación de la dotación genética humana (p. e., en su polémica con Sloterdijk). En esencia, estima que las generaciones futuras no podrán ejercer el principio de autonomía si las actuales toman las decisiones sin posibilidad alguna de conocer los deseos de los supuestos beneficiarios. La dramática cita de Jonas, “El reverso del poder actual es la servidumbre futura de los vivos frente a los muertos”³⁰, condensa esta sensibilidad y acentúa la responsabilidad de quienes van a tomar las decisiones en cuestiones, como la dotación genética, que hasta ahora habían estado sometidas al azar.

Por el contrario, pensadores como Peter SINGER estiman que intervenir en la genética humana no es en sí mismo un acto indigno³¹. Cuestión diferente es quién debe ser el motor de dicho cambio, el mercado o el Estado. Si es el primero quien encabeza la intervención en el genoma

²⁷ v. gr. Sustain y el *paternalismo libertario*, 2009.

²⁸ KASS, Leon, *The Wisdom of Repugnance*, *New Republic*, Núm. 22, Vol. 216, 2 de junio de 1997.

²⁹ FUKUYAMA, Francis, *Our posthuman future. Consequence of the biotechnology revolution*. First published in Great Britain in 2002 by Profile Books LT., 2002.

³⁰ HABERMAS, Jürgen, *El futuro de la naturaleza humana ¿Hacia una eugenesia liberal? (Die Zukunft der menschlichen Natur, Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik?)* Suhrkamp Verlag, 2001, traducción de R. S. Carbó), Ed. Paidós, Barcelona, España, 2002.

³¹ SINGER, Peter, *Prólogo al libro de Julian Savulescu, ¿Decisiones peligrosas? Una bioética desafiante*. Ed. Tecnos, Grupo Anaya, Madrid, España, 2012, p. 13.

humano, se ahondará en las desigualdades sociales que ya existen, de ahí que Singer ironice sobre la necesidad de crear una especie de sorteo público para que el Estado asegure la modificación de los genes de las clases populares, de forma que estas tengan al menos alguna posibilidad de participar en la mejora genética (2002).

d) Los pensadores marxistas en general no se han pronunciado sobre nuestra temática. Desde la caída del Muro de Berlín el marxismo está abanderando el ecologismo, y por ende, la lucha contra los transgénicos y las multinacionales que los fabrican, ya que estiman que es una forma de oponerse a una globalización que consideran de corte neoliberal y capitalista. Ahora bien, el hecho de focalizar la atención en este tipo de organismos, los transgénicos, soslaya los riesgos inherentes a aplicar esas mismas técnicas en los seres humanos, cuestión que casi nunca es objeto de comentario desde esta atalaya ideológica. Aun así, algunos pensadores de raíz marxista, como Vattimo³², refutando a HABERMAS, parecen no oponerse a la intervención en la dotación genética humana.

Como muestra de la complejidad del debate se puede reseñar que la iglesia católica está a favor de la modificación de la dotación genética en plantas y animales (transgénicos), pero en contra de hacerlo en los seres humanos, justo a la inversa de lo que parece suceder en el marxismo contemporáneo.

e) Por último, los transhumanistas³³ no han adoptado una posición explícitamente ideológica, lo que no significa que carezcan de ella. Abogan por cualquier tipo de intervención en el genoma de los seres humanos para mejorar sus capacidades, así como la hibridación con los aparatos electrónicos, signifique lo que signifique este deseo. Es lo que propiamente se denomina *enhancement* o mejora humana. Estiman que la tecnología resolverá todos los problemas sociales, políticos y, en esencia, humanos, por lo que no queda claro si son temerariamente ingenuos o simplemente estamos ante el Caballo de Troya del neoliberalismo tecnológico. En su extremo, adoptan posiciones religiosas de carácter panteísta, con sueños de inmortalidad que trivializan los debates y desdibujan la relevancia social de las cuestiones en juego.

En cuanto a los principios que subyacen a las diferentes posiciones examinadas, debemos destacar los siguientes:

a) El principio de precaución. En nuestra época actual se ha convertido en un principio de naturaleza jurídica que, a diferencia de la prevención,

³² VATTIMO, Gianni, *Adiós a la verdad*, (título original *Addio alla verita*, traducción de María Teresa d'Meza), Titivillus, 2009.

³³ BOSTROM, SAVULESCU *et ál.*

trata de enfrentarse a contextos en los que se desconocen los riesgos, las relaciones causales, los efectos a largo plazo y, en última instancia, la naturaleza de los daños, probablemente estructurales e irreversibles.

El problema de este principio es que se utiliza a veces para imponer barreras comerciales y/o frenar el avance científico, de ahí que algunos, como SUSTEIN, hayan propuesto sustituirlo por el principio de anticatástrofe limitada, es decir, centrarnos únicamente en los riesgos probables y no en los posibles.

En el fondo subyace la diferente sensibilidad entre el mundo angloamericano, más proclive a la innovación y por tanto al riesgo, y la *weltanschauung* europea, al menos continental, que enarbola el principio de precaución con más frecuencia que sus homólogos transoceánicos.

b) El principio de responsabilidad. Sería la versión filosófica del principio de precaución. Este principio aparece cuando, al hacer un análisis del balance entre los riesgos y los posibles beneficios que puede comportar esta tecnología, se constata un elevado grado de indeterminación, tanto en unos como en otros. Ante esto nos podemos encontrar con la necesidad de ser especialmente cautelosos para evitar consecuencias que podrían ser devastadoras para el medio ambiente y la propia humanidad. En este sentido, Hans Jonas propuso el que llama imperativo de la responsabilidad: "Actúa de forma que los efectos de tus actos sean compatibles con la permanencia de una vida humana genuina". ¿Respetaría este imperativo la existencia de seres humanos modificados genéticamente?

El problema de este principio es que se emplea a veces para enarbolar las hipótesis más catastrofistas, lo que alarma innecesariamente a la población y evita un debate sereno entre los agentes sociales.

c) El principio de justicia distributiva. En el contexto que estudiamos este principio está referido a la cuestión de la accesibilidad a las nuevas tecnologías, a menudo muy complejas y, por tanto, costosas en términos económicos y de infraestructuras.

El problema del alcance de estas técnicas reside en si han de ser universales o, por el contrario, deben restringirse a aquellos que, económicamente, las puedan costear, dicotomía que dependerá en última instancia de si son consideradas como esenciales y beneficiosas, o meras ocurrencias y, por lo tanto, prescindibles.

En resumen, la complejidad de las preguntas que suscita la temática que analizamos supera con creces cualquier situación precedente, por lo que para concluir, vamos a reseñar las siguientes: ¿es posible alterar sustancialmente nuestro genoma hasta el punto de que se fraccione la

especie humana en varias o esta hipótesis es meramente una cuestión de ciencia ficción?; ¿realmente se puede intervenir de forma irreversible en el ecosistema o por el contrario este es lo suficientemente autónomo como para verse afectado por nuestros experimentos, ambiciones o errores?; si conocemos la técnica para evitar la transmisión de enfermedades hereditarias, ¿es un crimen no modificar la línea germinal humana con objeto de evitarlas o por el contrario lo reprochable reside en hacerlo sin conocer las consecuencias a largo plazo?; ¿qué es más abominable, permitir que la dotación genética de las generaciones futuras dependa del azar, como hasta ahora, o por el contrario, controlarla, dirigirla o simplemente modificarla?; ¿hasta qué punto se desconoce e infravalora la influencia de la epigenética en el ser humano, y por ende, se sobrevalora el determinismo genético?; y por último, ¿qué nos despierta más fantasmas, la ingeniería genética en manos del mercado o controlada por los Estados?

5. Necesidad de cambios normativos

En España la regulación establecida en el Código penal y la ley de Reproducción Asistida (14/2006) permiten, a sensu contrario, utilizar las técnicas de ingeniería genética (como es la edición génica) siempre que sea por razones terapéuticas.³⁴ Por otro lado, en sentido contrario, la vigente ley de Investigación Biomédica (14/2007), considera como susceptible de sanción grave toda modificación susceptible de ser transmitida a la descendencia.

Esta contradicción puede entenderse en tanto que el Derecho penal, como ultima ratio, sólo castiga las conductas más graves. En este sentido, el legislador penal parte de excluir la responsabilidad penal siempre que la conducta tenga una finalidad terapéutica (“finalidad de eliminar o disminuir taras o enfermedades graves”). Sin que ello descarte que otras conductas puedan ser sancionadas administrativamente, como sucede en las mencionadas de Reproducción Asistida (L 14/2006) y de Investigación Biomédica (L 14/2007). Por otro lado, en la práctica habitual de la investigación, el esquema “impuesto” por la ley de Investigación Biomédica implica la intervención de múltiples instancias de las CCAA y el Estado, así

³⁴ Artículo 13. Técnicas terapéuticas en el preembrión. Cualquier intervención con fines terapéuticos sobre el preembrión vivo in vitro sólo podrá tener la finalidad de tratar una enfermedad o impedir su transmisión, con garantías razonables y contrastadas.

Artículo 159.1. Serán castigados con la pena de prisión de dos a seis años e inhabilitación especial para empleo o cargo público, profesión u oficio de siete a diez años los que, con finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o enfermedades graves, manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo.

como la participación de comisiones específicas. Conviene simplificar y articular cauces, evitar las dilaciones innecesarias y los conflictos de intereses que puedan surgir.

Además, toda esta compleja normativa interna debe ponerse en relación, en el ámbito internacional específicamente europeo, con el problema derivado del artículo 18 del Convenio Europeo de Bioética, ratificado por nuestro país, ya que las nuevas técnicas de edición génica hacen necesario crear embriones expresamente para la investigación. La causa de ese requerimiento reside en que los embriones sobrantes que se congelan están demasiado avanzados en su desarrollo y se corre el riesgo de generar mosaicismo, lo que nos obliga a aplicar la técnica en el estadio de cigoto (o muy próximo a él), algo que solo es posible si se crean embriones ad hoc. Por este motivo, lo ideal sería reformar el Convenio para poder llevarlo a cabo, pero es obvio que eso queda fuera de lo factible; otra posibilidad es forzar la interpretación del Convenio (como en último extremo podría decirse que se ha hecho con la clonación terapéutica) y seguramente se podría distinguir entre embrión creado para la investigación y embrión creado para la transferencia, que sería lo prohibido.³⁵

6. Conclusiones

Para la aplicación de la edición genómica en humanos sería necesario, a nuestro entender, proceder de forma gradual, mediante una estrategia paso a paso que permita apoyarse en lo aprendido antes de pasar a cada siguiente fase. Sería preciso analizar los riesgos y beneficios de la aplicación de las técnicas de edición genómica a los animales y plantas, evaluando cuidadosamente las repercusiones en el medioambiente antes de su empleo en seres humanos. Por otro lado, resulta ineludible tener en cuenta, con carácter previo, las diversas cuestiones metodológicas con incidencia directa en la seguridad y fiabilidad de la técnica, como por ejemplo, la consecución de múltiples alelos y la generación de individuos mosaicos, la posibilidad, aunque muy baja, de modificación genómica *off-target* (no esperada), la optimización técnica, y los resultados previos en modelos celulares y animales.

Las políticas públicas deberán tener en cuenta cuál es la adecuada priorización en la asignación de los recursos para investigación pero, además, es preciso estimular a los investigadores, a los centros de investi-

³⁵ Son interesantes las reflexiones de sobre las implicaciones ideológicas del lenguaje que se emplea para describir las unidades objeto de investigación (embrión, troncal, nuclóvulo, etc.). URRUELA MORA, Asier, "La clonación humana ante la reforma penal y administrativa en España", *Revista Penal*, Núm. 21, 2008, pp. 65-191.

gación, a las sociedades científicas y a quienes financian la investigación, para que reflexionen sobre las implicaciones éticas, sociales y políticas de su actividad. Por otra parte, es necesario que los investigadores provenientes de los campos de ciencias sociales y humanas adquieran cultura científica, pues la reflexión común que exige la bioética debe hacerse transdisciplinariamente.

Finalmente, es conveniente implicar a la ciudadanía en un debate social informado que permita orientar de las decisiones normativas en el marco del respeto a los derechos humanos y orientado a la justicia, la equidad y el bienestar general.

7. Bibliografía

- AA.VV., *Documento sobre investigación con embriones*, CASADO, M. / EGOZCUE J. (Coords.), Observatorio de Bioética y Derecho, Universitat de Barcelona, Barcelona, España, 2000.
- AA.VV., *Documento sobre células madre embrionarias*, CASADO, M. / EGOZCUE J. (Coords.) Observatorio de Bioética y Derecho, Universitat de Barcelona, Barcelona, España, 2001.
- AA.VV., *Actas del III Congreso Internacional sobre Bioética*, Tema: "El mejoramiento humano", Universidad de Valencia, Valencia, España, noviembre de 2014.
- AA.VV., *Documento sobre bioética y edición genómica en humanos*, SANTALÓ, J. / CASADO, M. (Coord.), Edicions UB, Barcelona, España, 2016.
- BALTIMORE, David / BERG, Paul / BOTCHAN, Michael / CARROLL, Dana / ALTA CHARO, R. / CHURCH, George, / CORN, Jacob E. / DALEY, George Q. / DOUDNA, Jennifer A. / FENNER, Marsha / GREELEY, Henry / JINEK, Martin / MARTIN, G. Steven / PENHOET, Edward / PUCH, Jennifer / STERNBERG, Samuel / WEISSMAN, Jonathan / YAMAMOTO, Keith, "A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification", *Science*, Núm. 6230, Vol. 348, Abril 2015.
- BERNARDO-ÁLVAREZ, M^a Ángela, "La revolución de CRISPR-Cas9: una aproximación a la edición genómica desde la bioética y los derechos humanos", *Revista Iberoamericana de Bioética*, Núm. 3, 2017.
- BUCHANAN, A.E., *Beyond humanity?: The ethics of biomedical enhancement*, Oxford Scholarship Online, September 2011.
- CALLAWAY, Ewen, "UK scientists gain licence to edit genes in human embryos", *Nature*, Febrero 2016.
- CASADO, M., "A propósito de la clonación de seres humanos", *Reproducción asistida: Promesas, normas, y realidad*, CAMBRON, A. (Coord.), Ed. Trotta, Madrid, España, 2001.
- CASADO, M., "¿Globalizar las prohibiciones? De la clonación reproductiva a la clonación terapéutica", *Ciencia digital*, Núm. 21, 2001.
- CASADO, M., "Clonación y Derechos", *Los desafíos de los Derechos Humanos hoy*, Ed. Dykinson, Madrid, España, 2006.
- CASADO, M., "Células madre, pre-embriónes y pseudo-embriónes: Problemas bioéticos en torno a la obtención de células madre", *Nuevos temas de Derecho*

- Económico, Propiedad Intelectual y Bioética*. Homenaje a Salvador Darío Bergel, La Ley, Buenos Aires, Argentina, 2008.
- CONG, Le / RAN, F. Ann / COX, David / LIN, Shuailiang / BARRETTO, Robert / HABIB, Naomi / HSU, Patrick D. / WU, Xuebing / JIANG, Wenyan / MARRAFFINI, Luciano A. / ZHANG, Feng, "Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems", *Science*, Núm. 6121, Vol. 339, febrero 2013.
- COHEN, J., "How the battle lines over CRISPR were drawn", *Science*, 15 de febrero 2017.
- CRISPO, M. / MULET, A. P. / TESSON, L. / BARRERA, N. / CUADRO, F. / DOS SANTOS-NETO, P. C. / NGUYEN, T. H. / CRÉNÉGUY, A. / BRUSSELLE, L. / ANEGÓN, I. / MENCHACA, A., "Efficient Generation of Myostatin Knock-Out Sheep Using CRISPR/Cas9 Technology and Microinjection into Zygotes", *Plos One*, Núm. 8, Vol. 10, 2015.
- CYRANOSKI, David, "Chinese scientists to pioneer first human CRISPR trial", *Nature News*, 21 de julio de 2016.
- DOUDNA, Jennifer / CHARPENTIER, Emmanuelle, "The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9", *Science*, 28 de noviembre de 2014.
- ESVELT, Kevin / SMIDLER, Andrea / CATTERUCCIA, Flaminia / CHURCH George, "Emerging Technology: Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations", *eLife*, 2014.
- FUKUYAMA, Francis, *Our posthuman future. Consequence of the biotechnology revolution*. First published in Great Britain in 2002 by Profile Books LT., 2002.
- HABERMAS, Jürgen, *El futuro de la naturaleza humana ¿Hacia una eugenesia liberal? (Die Zukunft der menschlichen Natur, Auf dem Weg zu einer liberalen Eugenik? Suhrkamp Verlag, 2001, traducción de R. S. Carbó)*, Ed. Paidós, Barcelona, España, 2002.
- HILDT, Elisabeth, "Human Germline Interventions—Think First", *Frontiers in Genetics*, Vol. 7, 2016.
- JINEK, Martin / CHYLINSKI, Krzysztof / FONFARA, Ines / HAUER, Michael / DOUDNA, Jennifer A. / Charpentier, Emmanuelle (2012) "A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity", *Science*, Vol. 337.
- KASS, Leon, *The Wisdom of Repugnance*, *New Republic*, Núm. 22, Vol. 216, 2 de junio de 1997.
- KAISER, Jocelyn, "First proposed human test of CRISPR passes initial safety review", *Science*, 21 de junio de 2016.
- LANPHIER, Edward / URNOV, Fyodor / HAECKER, Sarah Ehlen / WERNER, Michael / SMOLENSKI, Joanna, "Don't edit the human germ line", *Nature*, Vol. 519, 2015.
- LEDFORD, Heidi, "CRISPR, the disruptor", *Nature*, Vol. 522, 2015, pp. 20-24.
- LE PAGE, Michael, "Mosaic problems stands in the way of gene editing embryos", *New Scientist*, 15 de marzo de 2017.
- LIANG, Pupin / XU, Yanwen / ZHANG, Xiya / DING, Chenhui / HUANG, Rui / ZHANG, Zhen / LV, Jie / XIE, Xiaowei / CHEN, Yuxi / LI, Yujing / SUN, Ying / BAI, Yaofu / SONGYANG, Zhou / Ma, Wenbin / Zhou, Canquan / Huang, Junjiu, "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes", *Protein Cell*, 2015.

- LÓPEZ BARONI, Manuel Jesús, "El debate sobre el mejoramiento humano en la bioética norteamericana", *El mejoramiento humano. Avances, investigaciones y reflexiones éticas y políticas*, Ed. Comares, Granada, España, 2015.
- LÓPEZ BARONI, Manuel Jesús, *Bioderecho y Bioderecho durante la era Obama*, Aconcagua, Chile, 2017.
- LÓPEZ DE LA VIEJA, M. T., "Modelos para la investigación con embriones", *Arbor*, Núm. 763, Vol. 189, 2013.
- MOJICA, F.J.M. / MONTOLIU, Lluís, "On the origin of CRISPR-Cas technology: from prokaryotes to mammals", *Trends in Microbiology*, Vol. 24, 2016.
- NOZICK, Robert, *Anarquía, Estado y Utopía*, (título original *Anarchy, State and Utopia*, Basic Books, Nueva York, 1974), FCE, México, 1988.
- REARDON, Sara, "Leukaemia success heralds wave of gene-editing therapies", *Nature*, 5 de noviembre de 2015.
- SAMPEDRO, Javier, "Britannia gobierna las olas", *El País*, 2 de febrero de 2016.
- SANDEL, M., *The case against perfection: Ethics in the age of genetic engineering*, Belknap Press. Cambridge, Mas., Estados Unidos de América, 2007.
- SANTALÓ J; CASADO, M (coord.) *Observatorio de Bioética y Derecho de la UB, Documento sobre bioética y edición genómica en humanos*. Edicions UB, Barcelona, 2016.
- SAVULESCU, Julian, "Beneficencia procreativa. Por qué debemos seleccionar a los mejores niños", en *¿Decisiones peligrosas? Una bioética desafiante*, Ed. Tecnos, Grupo Anaya, Madrid, España, 2012.
- SAVULESCU, Julian, *Genetic interventions and the ethics of enhancement of human beings*, en Steinbock B. (ed.). *The Oxford Handbook of Bioethics*, Oxford University Press, Oxford, Reino Unido, 2007.
- SINGER, Peter, *Prólogo al libro de Julian Savulescu, ¿Decisiones peligrosas? Una bioética desafiante*. Ed. Tecnos, Grupo Anaya, Madrid, España, 2012.
- SINGER, Peter, "De compras por el supermercado genético", traducción de Julio Seoane, *Isegoría*, 27, 2002, pp. 19-40.
- SINGH, P. / SCHIMENTI, J.C. / BOLCUN-FILAS, E., "A mouse geneticist's practical guide to CRISPR applications". *Genetics*, Núm. 1, Vol. 199, 2015, pp. 1-15.
- SUSTEIN, Cass., *Leyes de miedo. Más allá del principio de precaución*. Katz Editores. Primera Edición, 2009.
- TANG, L. / ZENG, Y. / DU, H. / DONG, M. / PENG, J. / ZHANG, B. / LEI, M. / ZHAO, F. / WANG, W. / LI, X. / LIU, J., "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein", *Molecular Genetics and Genomics*, Núm. 3, Vol. 292, 2017.
- URRUELA MORA, Asier, "La clonación humana ante la reforma penal y administrativa en España", *Revista Penal*, Núm. 21, 2008.
- VATTIMO, Gianni, *Adiós a la verdad*, (título original *Addio alla verita*, traducción de María Teresa d' Meza), Titivillus, 2009.