

CRISPR... ¿debemos poner límites a la edición genética?

FUNDACIÓ
VÍCTOR
GRÍFOLS
i LUCAS

CRISPR... ¿debemos poner límites a la edición genética?

Cuadernos de la Fundació Víctor Grífols i Lucas
CRISPR... ¿debemos poner límites a la edición genética?. Nº 45 (2017)
Edita: Fundació Víctor Grífols i Lucas. c/ Jesús i Maria, 6 - 08022 Barcelona
fundacio.grifols@grifols.com www.fundaciogrifols.org
ISBN 978-84-697-7847-0 Depósito Legal: B 29817-2017

Cuadernos
de la Fundació **45**
Víctor Grífols i Lucas

SUMARIO

Pág.

Presentación

Núria Terribas 7

¿Humanos o posthumanos? Retos sociales y antropológicos del mejoramiento humano

Miquel-Àngel Serra 11

¿Debemos poner límites a la edición genética? El estado de la cuestión en el ámbito científico

Salvador Macip 35

La edición genética como nueva biotecnología: la revisión del Nuffield Council

Peter Mills 47

Distintas aplicaciones de la edición genética

La tecnología de CRISPR/Cas9 en células: el estado actual en investigación

Carlo Carolis 68

Aplicación en células reproductoras

Anna Veiga 75

La edición genómica en plantas, en animales (no humanos) y en el medio ambiente

Pere Puigdomènech 81

CRISPR y patentes: retorno a un territorio conocido

Jesús Purroy 86

Relación de participantes 92

Títulos publicados 94

PRESENTACIÓN

Un año más, la Fundació Víctor Grífols i Lucas organizó sus ya tradicionales «Conferencias Josep Egozcue», escogiendo una temática de máxima actualidad. Bajo el acrónimo CRISPR se identifica una nueva modalidad en las técnicas de edición genética que está causando una auténtica revolución en el contexto científico pero también social, por las posibilidades que abre a la intervención sobre el genoma. De forma mucho más ágil y menos costosa que las técnicas utilizadas hasta ahora, CRISPR permitirá en un futuro, que casi ya es presente, intervenir a modo de «tijera genética» eliminando los genes defectuosos y reemplazándolos por otros saludables, curando enfermedades o corrigiendo deficiencias genéticas que hoy alteran gravemente la calidad de vida de las personas y ponen en riesgo sus vidas. Esa intervención sobre el genoma podrá darse también sobre células germinales, en el contexto reproductivo, o en especies animales y vegetales. Del mismo modo, permitirá modificar genes con finalidad de mejora o simplemente de preferencia o elección de caracteres genéticos, fuera del ámbito terapéutico, entrando en el terreno del llamado «posthumanismo» o mejora de los humanos.

Por todo ello CRISPR genera polémica y abre muchos interrogantes éticos que hemos querido plantear, en un foro con expertos en el tema y a su vez el público interesado que analiza las cuestiones desde una visión ciudadana y/o profesional. Para ellos hemos querido aportar una reflexión más antropológica de la mano del profesor Miquel-Àngel Serra (UPF) y un análisis del estado de la cuestión desde la vertiente científica por parte del doctor Salvador Macip (Universidad de Leicester); además, no podía faltar una voz autorizada en el análisis de las cuestiones bioéticas como es el Nuffield Council of Bioethics, una prestigiosa institución inglesa, asesora del gobierno británico, que ha trabajado un documento en profundidad sobre las cuestiones éticas y sociales que plantea CRISPR. Dicha reflexión fue expuesta por su director adjunto, Peter Mills.

Como segunda parte de la jornada, era imprescindible aportar datos relativos a las aplicaciones prácticas del CRISPR, reales o potenciales, en ámbitos como

la reproducción humana y la investigación con células adultas y en animales y vegetales. Finalizábamos exponiendo la cuestión de las patentes biotecnológicas, que en este terreno pueden ser uno de los puntos más candentes por los conflictos de interés que suscita su trasfondo económico.

Con todo ello, el lector tendrá una visión bastante completa de un tema nada fácil pero que estará presente en el contexto de la atención a la salud en los próximos años. Es bueno conocerlo para poder formarse un criterio propio sobre sus usos y aplicaciones.

Núria Terribas
Directora de la Fundació Víctor Grifols i Lucas

**¿Humanos o posthumanos?
Retos sociales y
antropológicos del
mejoramiento humano**

Miquel-Àngel Serra

*Laboratorio de Neurofarmacología, Departamento
de Ciencias Experimentales y de la Salud,
Universitat Pompeu Fabra, Barcelona*

En este artículo se describen las características principales del transhumanismo y los desafíos que plantea la disponibilidad creciente de tecnologías emergentes para el mejoramiento humano. Asimismo, se discuten más extensamente los retos antropológicos y sociales de la edición del genoma humano, y se repasan los diferentes abordajes para su regulación tanto desde la comunidad científica como desde otras instancias.

Mejoramiento humano y transhumanismo

El ser humano se ha distinguido, desde su aparición como especie (*Homo sapiens*) hace unos doscientos mil años, por unir su constitución génica a una extraordinaria capacidad de adaptación al medio, fruto de su inteligencia, de su comportamiento cooperativo y de la transmisión del saber científico-técnico y sociocultural a las sucesivas generaciones de hombres y mujeres. Todo ello ha permitido que el ser humano haya ido «mejorando», si no sus genes, que son básicamente los mismos que entonces, sí sus conocimientos y sus habilidades, heredadas por la educación y la cultura, y vivir con más calidad de vida y por más tiempo.

Sin embargo, este «mejoramiento» del ser humano a lo largo de su proceso evolutivo parece que no es suficiente para algunos. De hecho, ya desde el nacimiento de la genética, ha habido posturas eugenistas, es decir, de «selección» de los individuos portadores de determinados caracteres, al margen de los mecanismos propios de la evolución biológica. Uno de los movimientos que adopta este posicionamiento es el «transhumanismo». Fue un biólogo, Julian Huxley, primer director general de la Unesco, quien propuso en 1957 el término «transhumanismo» en su libro *New bottles for new wine*¹ como la posibilidad de que el hombre se mejore a sí mismo a través de la ciencia y la tecnología, en términos de factores tanto genéticos, ambientales como sociales. El concepto de «mejoramiento humano» (del inglés *human enhancement*) podría definirse como el intento de perfeccionamiento transitorio o permanente de las condiciones orgánicas y/o funcionales actuales del ser humano mediante la utilización de tecnologías naturales o artificiales.²

Actualmente, los transhumanistas forman un movimiento o ideología muy transversal y de carácter universal. La World Transhumanist Association (WTA), que era la continuadora de la entidad fundada por Huxley, ha dado paso a *Humanity+* (H+, <http://humanityplus.org>), una organización internacional sin ánimo de lucro que aboga por el uso ético de la tecnología para ampliar las capacidades humanas, y que ha adoptado la llamada «Declaración Transhumanista» y ha publicado una serie de preguntas y respuestas (FAQ) que explican bastante bien sus posiciones (<http://humanityplus.org/philosophy/transhumanist-faq/>). Uno de sus fundadores, el filósofo Nick Bostrom, define el transhumanismo como «un movimiento cultural, intelectual y científico que afirma el deber moral de mejorar las capacidades físicas y cognitivas de la especie humana, y aplicar al hombre las nuevas tecnologías para que puedan eliminar los aspectos no deseados y no necesarios de la condición humana: el sufrimiento, la enfermedad, el envejecimiento e, incluso, la condición mortal».³ En nuestro país, el debate en torno a esta ideología se inició a partir del libro publicado por Cortina y Serra en 2015 en el que se presentan los rasgos fundamentales de la misma, se recogen las opiniones de 213 personas de ámbitos muy diversos, se formulan 250 preguntas y se proporciona una extensa bibliografía.⁴

Los transhumanistas han querido fijar fechas concretas para el advenimiento de determinados hitos en este proceso, como es el caso de 2045 para la denominada «singularidad tecnológica» —es decir, la inteligencia artificial general, que superaría a la inteligencia humana— por parte del ahora ingeniero jefe de Google, Ray Kurzweil.⁵ Este hecho tal vez sea debido a una fe ilimitada en la tecnología, a un deseo insatisfecho de trascendencia o, directamente, a un miedo, este sí real, al sufrimiento y la muerte. Sin embargo, no faltan autores ajenos al transhumanismo que se muestran escépticos al advenimiento de una inteligencia artificial general tal como sus defensores la describen.⁶ De hecho, el transhumanismo se asienta en tres pilares fundamentales: la superinteligencia, la superlongevidad y el superbienestar. La «superinteligencia» consistiría en la capacidad de superar radicalmente a los mejores cerebros humanos en prácticamente todos los campos, incluyendo la creatividad científica, la sabiduría general y las habilidades sociales, mediante fármacos nootrópicos (de mejora cognitiva), técnicas cognitivas, herramientas informáticas como, por ejemplo, computadoras portátiles, dispositivos *smart* como teléfonos móviles, gafas

Google o Microsoft, chips de NFC (*Near Field Communication*) o RFID (*Radio Frequency Identification*), biosensores implantados, tatuajes biométricos, sistemas de filtrado de la información, *software* de visualización, interfaces neuronales o implantes cerebrales. La «superlongevidad» presupone que todos debemos tener el derecho de elegir cuándo y cómo morir (o no morir); de hecho, los transhumanistas afirman que quieren vivir más tiempo porque quieren hacer, aprender y experimentar más, disfrutar y pasar más tiempo con sus seres queridos. Finalmente, a través del «superbienestar» afirman que podemos tener vidas más saludables con tantas tecnologías potencialmente transformadoras ya disponibles y otras que llegarán pronto, como la medicina personalizada, los fármacos nano-transportados, la medicina regenerativa, la terapia génica o la edición del genoma (como discutiremos con más profundidad más adelante). El resultado de todo este proceso será, según afirman los transhumanistas, el denominado «posthumano»: un ser futuro cuyas capacidades básicas excederán tan radicalmente las de los seres humanos de hoy en día que serán inequívocamente diferentes y superiores a nosotros. Podrían ser inteligencias artificiales completamente sintéticas o bien producto de descargas mejoradas en dispositivos artificiales o el resultado de pequeños aumentos, pero acumulativamente profundos, en un ser humano biológico. El «transhumano» sería una transición intermedia entre lo humano y el posible futuro humano (Human 2.0) o posthumano. El lector que quiera profundizar en estos temas puede consultar el detallado análisis de Albert Cortina.⁷

Una primera reflexión sobre estos postulados nos debería llevar a diferenciar entre tecnologías emergentes, con sus potencialidades, riesgos y beneficios, posibles aplicaciones y contingencias de uso, y lo que proponen los «transhumanistas»: obligación moral de aplicárnoslas, bien sea por convencimiento, por parte de algunos, para «mejorar» (vivir más y mejor), bien sea para no quedarnos retrasados respecto de los demás, aunque no estemos tan convencidos de todas sus «bondades».

Tecnologías emergentes

En la actual sociedad del conocimiento, con la democratización de la ciencia, los límites más difusos del conocimiento exacto y la dispersión social del

saber, parece claro que las decisiones nos competen a todos y sus consecuencias para las futuras generaciones deben ser valoradas muy atentamente. Esto es particularmente pertinente cuando nos referimos a las denominadas «tecnologías emergentes».

En un número especial titulado «Future generations: Tomorrow's world» (Generaciones futuras: el mundo de mañana), publicado en febrero de 2016, la revista *Nature* nos advierte que nunca han sido mayores los efectos de las decisiones que tomamos hoy en un mañana más o menos distante.⁸ Los impresionantes avances en robótica e inteligencia artificial, biología molecular y medicina regenerativa, tecnologías de la información y la comunicación, neurociencias y mejoramiento cognitivo, por citar algunas áreas de conocimiento, están ya cambiando nuestra sociedad y darán lugar, en solo algunas décadas, a un mundo futuro radicalmente diferente, inimaginable ahora. ¿Disponemos de las mentes y los instrumentos para intentar entenderlo y actuar en consecuencia?; y si no es así, ¿qué deberíamos hacer?, nos preguntamos con los editores de *Nature*.⁹

En cualquier caso, estas tecnologías emergentes, que pueden utilizarse para el mejoramiento humano y del entorno natural, se están desarrollando a tal velocidad que parecen no dejar tiempo para su estudio sosegado ni para una evaluación ética de sus bondades y sus riesgos. Como consecuencia, nuestra sociedad podría ir aceptando acríticamente su aplicación en aras de un progreso tecnológico acelerado sin pensar suficientemente en su impacto en las generaciones futuras. Esto conlleva evaluar sus peligros y beneficios a corto, medio y largo plazo y su disponibilidad para todas las personas, así como su conocimiento por parte de la sociedad, tanto del presente como del mañana, en función de cuál sea el problema de que se trate.¹⁰

Un capítulo muy importante de esta revolución es el de las aplicaciones clínicas de algunas de estas tecnologías emergentes. Campos como el de la ingeniería genética aplicada a seres humanos, incluida la terapia génica, el dopaje (químico, físico o genético), la medicina regenerativa y de trasplantes, la nanomedicina, la neurotecnología, incluyendo los implantes neurales y las interfaces cerebro-ordenador/máquina, o los dispositivos portables (*cyberware*), están desarrollándose con increíble rapidez. Empresas como Google, Microsoft,

Samsung, Epicenter o Verizon disponen de «productos», algunos como prototipos y otros en una fase incipiente de comercialización, que nos están acercando ya el mañana a nuestros días.¹¹

Una sociedad verdaderamente madura debe caracterizarse por la capacidad de inclusión de todos sus miembros, sea cual sea su condición o estado de salud. Es indudable que el advenimiento de esta revolución tecnológica puede facilitar en gran manera tal inclusión, así como la mejora de la cantidad y calidad de vida de los seres humanos. No obstante, cabe preguntarse si una hipertecnologización de la medicina y un uso indiscriminado de la misma es necesario o conveniente, así como si el individuo puede rechazar la aplicación en sí mismo de esa tecnología cuando no existe una motivación curativa, para mantenerse en su estado natural, sin que esto suponga o pueda suponer su exclusión de la sociedad del futuro. Es decir, serían los casos en los que la persona no tiene una deficiencia o enfermedad, sino que se trataría de «mejorar» o «adquirir» una determinada capacidad o cualidad, que es a lo que aspiran los transhumanistas.

Edición del genoma

Desde el descubrimiento de la estructura del ADN y de su mecanismo de replicación por Watson y Crick en 1953,^{12,13} una serie continua de descubrimientos han ampliado las técnicas para modificar o editar el ADN, incluido el humano. Así, la modificación del genoma humano para corregir errores en la secuencia de ADN ha sido un objetivo de los investigadores durante décadas. Al mismo tiempo, se han discutido y acordado directrices y salvaguardas para varios usos, incluyendo modificaciones del ADN de procariontes, plantas, animales y humanos, tanto en la investigación básica como en la aplicada o clínica.

La edición del genoma consiste en la modificación de la secuencia de bases nucleotídicas del ADN de una célula por inserción, delección o corrección de las mismas. Se puede llevar a cabo en las células somáticas (por ejemplo, del cerebro, hígado o corazón) y únicamente las células en las que el ADN ha sido manipulado llevarán la modificación. En este caso, solo el individuo concreto estará afectado, bien porque la modificación se realice en sus células o bien

porque se le transfieran células, propias o ajenas, modificadas, y se podrá evaluar su impacto con cierta facilidad. En cambio, si la edición del genoma se lleva a cabo en células de la línea germinal (ovocitos, espermatozoides, células troncales que pueden convertirse en gametos o embriones), las células modificadas genéticamente serían capaces de transmitir las modificaciones introducidas a las generaciones futuras y el eventual impacto no podría ser evaluado tan fácilmente.

El ser humano ha ido seleccionando diferentes caracteres, determinados por genes específicos, que ha considerado más interesantes o útiles en organismos de interés, por ejemplo diversas variedades de cereales, gallinas ponedoras, vacas productoras de leche o carne. Además, él mismo ha sufrido la selección natural y solo los portadores de determinados caracteres, es decir, determinados genes, han sobrevivido a plagas y enfermedades como la viruela, la peste negra o la gripe, o se han adaptado mejor a determinados ambientes por caracteres como el grado de pigmentación de la piel o la estatura, entre muchos otros, la mayoría dependientes de un número elevado de genes. Pero ¿y si se pudieran modificar y seleccionar aquellos caracteres o genes considerados «mejores»? Francis Galton (1822-1911) definió la eugenesia como la ciencia que se ocupa de todas las influencias que mejoran las cualidades innatas de una raza y aquellas otras cualidades que pueden desarrollarse hasta su punto más alto.¹⁴ En esta postura se da una confluencia de dos elementos: por un lado, los sueños tradicionales de la mejora artificial de la raza humana, embebidos por los ideales de progreso ya establecidos y seguros en el mundo occidental hacia fines del siglo XIX; por otro, la creencia, influenciada por la teoría de la evolución, de que las condiciones modernas (la ciencia de la medicina, los programas de asistencia, la comodidad de la vida moderna, etc.) contribuyen a prevenir los efectos de la selección natural a través de la muerte de los individuos menos aptos, lo que podría resultar en la decadencia de la especie (o raza, según el caso). Se trata de una visión que ha sufrido cambios (no resulta científicamente correcto hablar de razas, por ejemplo), pero con la que los transhumanistas del presente comparten muchos de sus postulados de mejoramiento del ser humano.

En la primera mitad del siglo XX se llevaron a cabo diversos programas eugénicos. Se trataba de un conjunto de acciones de carácter tecnocrático y

autoritario asociadas al conocimiento científico disponible, muchas veces implementado a través de políticas públicas activas en diferentes países occidentales destinadas a favorecer la reproducción de determinados individuos o grupos humanos que se consideraban superiores y prevenir la reproducción de otros grupos o individuos considerados inferiores o indeseables, con miras a la mejora-progreso de la humanidad o de aquellos grupos humanos. Fueron prácticas eugenésicas más o menos habituales un certificado prenupcial obligatorio, el control de la natalidad, la esterilización de ciertos individuos o grupos y el aborto eugenésico, así como el control de la inmigración de ciertos grupos humanos y del ámbito educativo.¹⁵

En la segunda mitad del siglo xx, los biólogos moleculares tenían actitudes contrastantes hacia los proyectos de modificación genética y no hubo consenso (1960), mientras que el desarrollo progresivo de la ingeniería genética (década de 1970) y los primeros intentos de terapia génica (1980-1990), juntamente con el advenimiento y la aplicación creciente de técnicas de reproducción asistida, empujó el debate de nuevo para reconsiderar las intervenciones en el genoma de la línea germinal humana.¹⁶ Cabe señalar que, ya en 1975, un grupo restringido de investigadores en ADN recombinante, junto con algunos expertos en ética y derecho, se reunieron en la denominada Conferencia de Asilomar (Estados Unidos) para diseñar un marco consensuado de uso de las técnicas de ingeniería del ADN, publicado en la revista *Science*.¹⁷ Una de sus mayores preocupaciones era la necesidad de que los riesgos inherentes a tales técnicas fueran adecuadamente considerados y que se dispusiera de esta información antes de su generalización a gran escala. Las recomendaciones y la moratoria acordadas fueron efectivas, ya que constituyeron la base de las directivas de los NIH (National Institutes of Health) de Estados Unidos sobre la investigación en ADN recombinante e influyeron en las que se adoptaron después en Europa.

En 2001 se publicaron los primeros borradores de la secuenciación del genoma humano por parte de los consorcios público¹⁸ y privado,¹⁹ un trabajo que prosigue de forma incansable y permite ir conociendo cada vez mejor nuestro genoma, no solo la pequeña parte codificante, es decir la que se traduce eventualmente en proteínas, sino también la mayor parte no-codificante, cuyas funciones comienzan a desentrañarse solo últimamente. En este inicio

del siglo xxi, se han desarrollado también nuevas técnicas de edición del genoma, como las ZFN (*zinc-finger nucleases*), las TALEN (*transcription activator-like effector nucleases*) o, especialmente, las CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) que, unidas al conocimiento cada vez más preciso de la secuencia del genoma y de la asociación de determinadas secuencias a ciertas enfermedades, nos acerca cada vez más a la posible curación de muchas patologías.²⁰ Las decisiones individuales tomadas libremente con la intención de determinar algunos rasgos de la descendencia, ya sea para eliminar enfermedades graves o para lograr un rasgo deseado, van siendo cada vez más posibles y pueden, sin duda, tener implicaciones significativas para la vida tanto de los propios descendientes como de otras personas. En un futuro, los programas eugenésicos, tanto en sentido negativo como positivo, podrían ser implementados, no ya en un orden social de tipo orwelliano, sino también en sociedades democráticas, vistos como una necesaria interacción de las fuerzas del mercado justificadas por la genética moderna y la medicalización de las relaciones sociales, en las que prácticas sociales más sutiles podrían constituir una violación de los derechos humanos individuales.²¹

Ante este panorama, en 2015 se llevó a cabo una conferencia análoga a la desarrollada en Asilomar en 1975, esta vez en la también californiana localidad de Napa, que reunió a algunos de los pioneros de entonces con investigadores más jóvenes en estas nuevas técnicas de edición del genoma y con expertos en ética y derecho. Sus conclusiones fueron también publicadas en la revista *Science* (19-3-2015) y contienen cuatro recomendaciones:²²

- a) Desalentar por ahora la aplicación clínica de estas tecnologías.
- b) Realizar foros educativos y de discusión sobre estos temas.
- c) Impulsar la investigación abierta para evaluar la utilidad de CRISPR/Cas9 en humanos y modelos no humanos.
- d) Organizar una reunión internacional para examinar estas cuestiones y hacer recomendaciones regulatorias.

Inmediatamente, y siguiendo esta cuarta recomendación, se llevaron a cabo otras dos reuniones en Washington DC y una tercera en París entre diciembre de 2015 y abril de 2016; gran parte de las presentaciones y discusiones de

estos encuentros están disponibles en <http://nationalacademies.org/gen-editing/consensus-study/meetings/index.htm#slides3>.

Sin embargo, a pesar de las llamadas a la prudencia por parte de los propios descubridores de la técnica CRISPR ante las potencialidades de la misma,²³ la carrera por una aplicación clínica de estas técnicas ya ha comenzado. Si bien su empleo en células somáticas y para enfermedades monogénicas parece ser comúnmente aceptado, existe una mayor controversia con respecto a su utilización en células de la línea germinal y/o en enfermedades poligénicas. Por un lado, las parejas o individuos portadores de mutaciones causantes de enfermedades que recurren a las técnicas de reproducción asistida necesitan asesoramiento genético y reproductivo para informarles acerca de la enfermedad, sus causas y su riesgo de recurrencia y discutir las opciones para tener hijos sanos. Después del asesoramiento, las parejas deben tomar una decisión autónoma de abstenerse de tener hijos, adoptar, optar por la donación de gametos o utilizar técnicas de reproducción asistida con Diagnóstico Prenatal (PND) o Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP). Dado que la edición del genoma es cada vez más factible, ahora podría ser técnicamente posible cambiar deliberadamente el genoma de los gametos y los embriones y, por tanto, la línea germinal de las generaciones futuras con el advenimiento de las TALEN, las ZFN y los sistemas CRISPR/Cas9.²⁴ En este contexto, está claro que las aspiraciones eugenistas, incluidas las defendidas por los transhumanistas y los partidarios del mejoramiento (*enhancers*), se verían favorecidas.

Conviene subrayar que se debe evaluar el impacto de las alteraciones genéticas en organismos (bacterias, plantas, animales), tanto a corto como a largo plazo, así como en los propios individuos, en la población y en el medio ambiente. Asimismo, la edición del genoma en seres humanos debe seguir las regulaciones de los estudios clínicos, que exige evaluar primero su eficacia y su seguridad, y, específicamente, cuando se lleve a cabo en células de la línea germinal humana, evaluar también su impacto en las generaciones futuras. En concreto, las técnicas de ingeniería de ADN (por ejemplo, CRISPR) deben considerar los efectos *off-target* (aquellos que no se dan en la diana deseada sino en otro lugar del genoma), el «mosaicismo» (cuando no se consigue una modificación del genoma en todas las células sino solo en algunas) y cómo

hacer llegar las modificaciones a los órganos o tejidos de interés (los sistemas que permitan alcanzar el lugar en el que fisiológicamente deba llevar a cabo su función, incluido atravesar la barrera hematoencefálica cuando fuere necesario), entre otros.^{25,26}

Por otro lado, conviene señalar que la posibilidad de realizar modificaciones de la línea germinal en sujetos vivos actuales apunta a la salud y el bienestar de las generaciones futuras al reducir la diversidad del fondo genético humano. Esto puede tener dos repercusiones negativas: primero, una reducción de la heterocigosidad, estando asociada esta última con una ventaja de salud o rendimiento, y, segundo, una uniformización de los genes involucrados en la recombinación reproductiva, que puede conducir a riesgos para la salud involucrados en la reproducción asexual.²⁷ Siguiendo a Petre, las intervenciones en la línea germinal dirigidas a modificar el genoma de las personas futuras no pueden ser éticamente justificables si no hay posibilidad de controlar la intervención, ya sea revirtiéndola o alterándola, cuando fuere necesario.²⁸ Este mismo autor ha dado seis motivos diferentes para discutir este argumento: la seguridad, un enfoque poblacional versus un enfoque individual, la aparición de mutaciones espontáneas, el excepcionalismo, la búsqueda intencional de la diversidad genética mediante intervenciones de la línea germinal y un potencial de reducción de daños.²⁹ Tampoco hay que olvidar que cuando estas intervenciones se realizaran en embriones, exigirían recurrir a técnicas de fecundación asistida, pues la edición del genoma debería efectuarse *in vitro* y se transferirían después los embriones así modificados al útero de la mujer, lo que significaría una limitación muy importante para una hipotética generalización de las mismas.

La «obligación moral» de un mejoramiento genético de los individuos que postulan los transhumanistas y los partidarios del *enhancement* se concilia mal con un respeto a la dignidad e igualdad de todos los seres humanos, tanto los que ahora son portadores de determinadas discapacidades o «hándicaps», como los que podrían serlo en un futuro si no han sido sometidos o no quieren someterse a este hipotético proceso de «mejoramiento». Respecto de los derechos de las personas con discapacidad, cabe decir que las personas sin discapacidades subestiman constantemente la satisfacción de la vida de los primeros. Aunque las personas con discapacidades reportan una calidad de

vida global ligeramente inferior a la de las personas sin ellas, la diferencia es pequeña. De hecho, un estudio encontró que la mitad de las personas con discapacidades graves calificaron su calidad de vida como «buena» o «excelente».³⁰ Por ello, resulta coherente que las personas con discapacidades argumenten que los científicos, políticos y expertos en bioética deben tomar medidas para asegurar que el debate CRISPR cuente con ellas y refleje lo que es mejor para los pacientes y sus familias, con objeto de asegurar su uso más humano ahora y para las generaciones futuras.³¹ Algunos autores de nuestro país han reflexionado sobre los retos filosóficos y bioéticos del transhumanismo y el mejoramiento en general,^{32,33,34} así como de la edición genética en particular,^{35,36} a quienes remito para quien quiera profundizar en este tema.

¿Hacia una ética universal?

Es indudable que una regulación o acuerdo global sobre el uso de estas tecnologías, tal como se ha explicado más arriba, es deseable y conveniente. En este contexto, el informe «Genome Editing» publicado por el Nuffield Council on Bioethics en septiembre de 2016 (<http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing>) identifica alguno de los temas clave, subraya la diversidad de las cuestiones bioéticas subyacentes y aboga por dirigir la atención primariamente a las cuestiones específicas y a cómo la edición del genoma puede resolverlas, más que a tratar las implicaciones bioéticas de la tecnología en sí misma. En esta línea no faltan autores que subrayan la «ilusión» de un control global y abogan por un abordaje específico, caso por caso, enfocado en aplicaciones concretas y de carácter policéntrico (científicos, gobierno, sociedad), que haga compatible un adecuado marco regulatorio con el progreso de la investigación.³⁷ También conviene recordar el importante papel autorregulatorio de la propia comunidad científica, con sus encomiables precedentes en el campo de la modificación del ADN de las conferencias de Asilomar y de Napa.³⁸

Sin embargo, creo que es legítimo que exista una aspiración a buscar elementos comunes que aúnen a todas las poblaciones humanas en este afán de lograr un futuro mejor para todos. Nadie puede dudar que la Declaración Universal de Derechos Humanos de 1948 (<http://www.un.org/es/universal->

declaration-human-rights/), definida y acordada por las entonces nacientes Naciones Unidas como una reacción a la estrecha complicidad entre los totalitarismos y un positivismo jurídico puro en la primera mitad del siglo XX, es una muestra de la aspiración de la comunidad humana a una ética universal. Cabe señalar que tales derechos, calificados como «inalienables» de la persona humana, son «declarados» y, por tanto, su existencia objetiva es reconocida como anterior a la decisión del legislador y derivan del reconocimiento de la dignidad inherente a todos los miembros de la familia humana («Preámbulo»). Esta Declaración constituye uno de los mayores logros de la historia moderna, sigue siendo una de las expresiones más altas de la conciencia humana de nuestro tiempo y ofrece una sólida base para la promoción de un mundo más justo.³⁹ Y esto es a pesar de que los resultados no han estado siempre a la altura de las esperanzas y de que algunos países han criticado su universalidad. Actualmente, se manifiesta una tendencia a reinterpretarlos separándolos de su dimensión ética y racional, que constituyen su fundamento y su fin, a favor de un legalismo puro utilitarista.⁴⁰

En este contexto, los editores de *Nature* han señalado la conveniencia de un diálogo abierto y constructivo entre religión y ciencia para favorecer un verdadero progreso social y de la investigación científica y técnica, como el que se formula en la encíclica *Laudato si'* del papa Francisco.⁴¹ En este documento, que se ocupa también del tema de la modificación del genoma, retoma la enseñanza de su predecesor Juan Pablo II, y dice que la Iglesia valora la aportación «del estudio y de las aplicaciones de la biología molecular, completada con otras disciplinas, como la genética, y su aplicación tecnológica en la agricultura y en la industria», aunque también señala que esto no debe dar lugar a una «indiscriminada manipulación genética» que ignore los efectos negativos de estas intervenciones.⁴² Por otro lado, existen diversas declaraciones de la Unesco en referencia a este tema y en esta misma línea. Así, «el genoma humano es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de su dignidad intrínseca y su diversidad. En sentido simbólico, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad» (art. 1) y «todo el mundo tiene derecho al respeto de su dignidad y derechos, sean cuales sean sus características genéticas» (art. 2).⁴³ También que, «sin embargo, la identidad de una persona no debería reducir-

se a sus rasgos genéticos, ya que en ella influyen complejos factores educativos, ambientales y personales, así como los lazos afectivos, sociales, espirituales y culturales de esta persona con otros seres humanos, y conlleva además una dimensión de libertad» (art. 3).⁴⁴ Y que «al aplicar y fomentar el conocimiento científico, la práctica médica y las tecnologías conexas, se debería tener en cuenta la vulnerabilidad humana» (art. 8), «deberían tener debidamente en cuenta las repercusiones de las ciencias de la vida en las generaciones futuras, en particular en su constitución genética» (art. 16) y «deberán tenerse debidamente en cuenta la interconexión entre los seres humanos y las otras formas de vida, la importancia de un acceso apropiado a los recursos biológicos y genéticos y su utilización, el respeto del saber tradicional y el papel de los seres humanos en la protección del medio ambiente, la biosfera y la biodiversidad» (art. 17).⁴⁵

Las Academias Nacionales de Ciencias de Estados Unidos publicaron en febrero de 2017 un extenso documento (*Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*) en el que se proponen una serie de líneas guía para evaluar el impacto de la edición del genoma en células de la línea germinal, a la vez que se subraya que cualquier aplicación de estas tecnologías en la línea germinal humana debe estar firmemente ligada a una razonada evaluación de las consecuencias, tanto científicas como sociales, de introducir variaciones heredables en la población humana.⁴⁶ Se recomienda una supervisión constante que equilibre prudencia y riesgo, riesgo y progreso, como oportunamente señala también un editorial de *Nature Genetics*.⁴⁷ Un breve repaso a sus siete principales recomendaciones puede ayudarnos a centrar el debate y arrojar luz sobre el mismo:

1. Promover el bienestar. El principio de promover el bienestar apoya el beneficio y la prevención del daño a los afectados, según los conocidos principios bioéticos de beneficencia y no maleficencia. Las responsabilidades que derivan de la adhesión a este principio incluyen (i) la búsqueda de aplicaciones de la edición del genoma humano que promuevan la salud y el bienestar de las personas, tales como el tratamiento o la prevención de enfermedades, minimizando el riesgo para las personas en aplicaciones tempranas con un alto grado de incertidumbre, así como (ii) asegurar un equilibrio razonable de riesgo y beneficio para cualquier aplicación de las técnicas de edición de genoma humano.

2. Transparencia. El principio de transparencia requiere apertura e intercambio de información de manera accesible y comprensible para las partes interesadas. Las responsabilidades que derivan de la adhesión a este principio incluyen (i) el compromiso de divulgar la información en la mayor medida posible y de manera oportuna, así como (ii) promover una contribución significativa del público en el proceso de elaboración de políticas relacionadas con la edición del genoma humano, así como otras tecnologías novedosas y disruptivas.

3. Atención debida. El principio de la debida atención a los pacientes inscritos en proyectos de investigación o que reciben atención clínica requiere un procedimiento cuidadoso y planificado, y solo cuando esté respaldado por pruebas suficientes y sólidas. Las responsabilidades que derivan de la adhesión a este principio incluyen el proceder con cautela y proporcionalmente, bajo una adecuada supervisión y de manera que sea posible una reevaluación frecuente a la luz de los futuros avances y opiniones culturales.

4. Ciencia responsable. El principio de la ciencia responsable se apoya en la adhesión a los más altos estándares de investigación, desde el laboratorio a la cabecera del enfermo, de acuerdo con las normas internacionales y profesionales. Las responsabilidades que derivan de la adhesión a este principio incluyen el compromiso de (i) diseño y análisis experimental de alta calidad, (ii) revisión y evaluación apropiadas de los protocolos y datos resultantes, (iii) transparencia, y (iv) corrección de datos o análisis falsos o engañosos.

5. Respeto de las personas. El principio de respeto de las personas exige el reconocimiento de la dignidad personal de todos los individuos y, en consecuencia, la centralidad de la elección personal y el respeto de las decisiones individuales. Todas las personas tienen el mismo valor moral, independientemente de sus cualidades genéticas. Las responsabilidades que derivan de la adhesión a este principio incluyen (i) un compromiso con el igual valor de todos los individuos, (ii) el respeto y la promoción de la toma de decisiones individuales, (iii) un compromiso para prevenir la repetición de formas abusivas de eugenesia practicadas en el pasado, y (iv) el compromiso de no estigmatizar la discapacidad.

6. Equidad. El principio de equidad requiere que los mismos casos sean tratados de la misma manera, y que los riesgos y beneficios sean equitativa-

mente distribuidos (justicia distributiva). Las responsabilidades que derivan de la adhesión a este principio incluyen (i) la distribución equitativa de las cargas y beneficios de la investigación y (ii) el acceso amplio y equitativo a los beneficios de las aplicaciones clínicas resultantes de la edición del genoma humano.

7. Cooperación transnacional. El principio de cooperación transnacional respalda el compromiso con los enfoques colaborativos de la investigación y la gobernanza, respetando los diferentes contextos culturales. Las responsabilidades derivadas de la adhesión a este principio incluyen (i) el respeto de las políticas nacionales diferentes, (ii) la coordinación de las normas y procedimientos regulatorios siempre que sea posible, y (iii) la colaboración transnacional y el intercambio de datos entre diferentes comunidades científicas y autoridades reguladoras responsables.

Jennifer Doudna, una de las coautoras del artículo original de la tecnología CRISPR, nos advierte también de la necesidad de un escrutinio ético adecuado antes de aplicarla a la edición del genoma embrionario, que ella concreta en cinco pasos: seguridad, comunicación, directivas, regulación y precaución.⁴⁸ No está de más, dado que ya se han llevado a cabo aplicaciones de CRISPR en seres humanos, tanto en embriones no viables^{49,50} como en embriones viables,⁵¹ así como en individuos adultos,⁵² por parte de científicos chinos, y se han solicitado autorizaciones para estudios análogos en Estados Unidos, Reino Unido, Suecia y Japón.⁵³ En este contexto, acaban de publicarse (agosto de 2017) los resultados de un estudio internacional en el que se corrige mediante CRISPR una mutación (dominante) en el gen MYBPC3, responsable de la cardiomiopatía hipertrófica que provoca la muerte súbita en deportistas jóvenes, en embriones humanos viables.⁵⁴ La modificación en la técnica utilizada por estos investigadores minimiza los efectos *off-target* y parece eliminar el «mosaicismo», dos de los problemas citados más arriba como limitantes. Cabe señalar que en ninguno de estos casos los embriones con su ADN corregido se han implantado en un útero. Sin embargo, algunos investigadores han puesto en duda estas conclusiones por lo que concierne al mecanismo de reparación del ADN y advierten de la necesidad de contar con pruebas más sólidas que permitan un correcto progreso de la técnica hacia una eventual aplicación clínica.⁵⁵

Como hemos visto en este apartado, existe una multiplicidad de posiciones y de abordajes, pero, al mismo tiempo, una unanimidad en reconocer la necesidad de un debate científico, ético y social amplio ante la inminencia de una tecnología que ha llegado para quedarse.⁵⁶

Conclusiones

En los últimos 150 años se ha logrado un progreso científico y técnico espectacular. Así, en el último siglo, la esperanza de vida ha aumentado de 40 a 80 años gracias, en gran parte, a los avances en medicina. Las tecnologías existentes y emergentes de mejora humana están progresando en la curación radical o paliativa de muchos pacientes, pero ¿qué pasa si se aplica a los seres humanos «normales» para hacerlos más felices o superinteligentes, como postulan los transhumanistas?^{57,58} ¿O debemos preservar nuestra herencia genética —cuya manipulación es una prioridad para los transhumanistas— y seguir siendo mujeres y hombres con nuestra dignidad inalienable, evitando así las desigualdades sociales artificiales, como acertadamente describen algunas distopías?⁵⁹

Cada vez estoy más persuadido de que lo que realmente debemos mejorar u optimizar es el proyecto humano, abierto a su evolución biológica, cultural, tecnológica y espiritual. Por todo ello, compartir el conocimiento y las decisiones sobre el uso de las tecnologías emergentes en cuanto a su repercusión en el ser humano y en el ambiente, principalmente para aquellas comunidades humanas y biológicas especialmente vulnerables, es no solo conveniente sino necesario, y reconocer las aportaciones de todas las personas, cada una con su singularidad, debería constituir un activo, tanto de la sociedad actual como de la sociedad del futuro. La ponderación en el juicio ético de los riesgos y los beneficios de la aplicación de las tecnologías emergentes, así como de la vida y dignidad de los seres humanos que se puedan beneficiar o perjudicar, debe guiarnos para tomar las decisiones, como individuos y como sociedad, que estén más de acuerdo con nuestra naturaleza y respeten nuestra libertad.

Notas

1. Huxley J. *New bottles for new wine*. Londres: Chatto & Wundus; 1958.
2. Serra MA. *Mejoramiento humano en el tercer milenio: mitos y realidades*. En: Cortina A, Serra MA, editores. *Humanidad infinita. Desafíos éticos de las tecnologías emergentes*. Madrid: Ediciones Internacionales Universitarias. 2016;157-200.
3. Bostrom N. *History of Transhumanist Thought*. *Journal of Evolution and Technology*. 2005;14(1):1-25.
4. Cortina A, Serra MA, editores. *¿Humanos o posthumanos? Singularidad tecnológica y mejoramiento humano*. Barcelona: Fragmenta Editorial; 2015.
5. Kurzweil R. *La singularidad está cerca*. Berlín: Lola Books; 2012.
6. López de Mántaras R. *Algunas reflexiones sobre el presente y futuro de la inteligencia artificial*. En: *Humanidad infinita. Desafíos éticos de las tecnologías emergentes*. Madrid: Ediciones Internacionales Universitarias. 2016. p. 89-103.
7. Cortina A. *Transhumanismo y singularidad tecnológica. Superinteligencia, superlongevidad y superbienestar*. En: *Humanidad infinita. Desafíos éticos de las tecnologías emergentes*. Madrid: Ediciones Internacionales Universitarias. 2016. p. 47-85.
8. Butler D. *Tomorrow's world*. *Nature*. 2016;530(7591):398-401.
9. Serra MA. *Tecnologías emergentes para uso clínico: edición del genoma humano. Decisiones en el presente e impacto en las generaciones futuras*. En: Cortina A, Serra MA, editores. *Singulares. Ética de las tecnologías emergentes en personas con diversidad funcional*. Madrid: Ediciones Internacionales Universitarias. 2016. p. 85-122.
10. Kermisch C. *Can today's decisions really be future-proofed?* *Nature*. 2016; 530(7591):383.
11. *Ibidem*, 2.
12. Watson JD, Crick FH. *Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid*. *Nature*. 1953;171(4356):737-738.
13. Watson JD, Crick FH. *Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid*. *Nature*. 1953;171(4361):964-967.
14. Galton F. *Inquiries into Human Faculty and Its Development*. Londres: J.M. Dent & Company; 1883.
15. Palma H, Wolowesky E. *About the risks of a new eugenics*. En: Lorenzano P, Al-Chueyr Pereira Martins L, Regner ACKP, editores. *History and Philosophy of the Life Sciences in the South Cone*. Londres: College Publications (College Publishing Ltd.), Serie «Philosophy», 20; 2013.
16. Morange M. *Genetic modification of the human germ line: The reasons why this project has no future*. *Comptes Rendus Biologies*. 2015;338: 554-558.
17. Berg P, Baltimore D, Brenner S, Roblin RO 3rd, Singer MF. *Asilomar conference on recombinant DNA molecules*. *Science*. 1975;188(4192):991-994.
18. Lander ES et al. *Initial sequencing and analysis of the human genome*. *Nature*. 2001;409:860-921.
19. Venter JC et al. *The sequence of the Human Genome*. *Science*. 2001;291: 1304-1351.
20. *Ibidem*, 2.
21. *Ibidem*, 14.
22. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, et al. *A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification*. *Science*. 2015;348(6230):36-38.
23. Doudna JA, Charpentier E. *Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9*. *Science*. 2014;346(6213):1258096-1-9.
24. Geraedts J. *Healthy children without fear*. *EMBO Rep*. 2017;18(5):666-670.

25. Editorial. CRISPR catch-up. *Nature Biotechnology*. 2017;35:389.
26. Yin H, Kauffmann KJ, Anderson DG. Delivery technologies for genome editing. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16:387-399.
27. Petre I. Future generations and the justifiability of germline engineering. *Journal of Medicine and Philosophy*. 2017;42(3):328-341.
28. Ibidem, 27.
29. Ibidem, 27.
30. Albrecht GL, Devlieger PJ. The disability paradox: high quality of life against all odds. *Social Science & Medicine*. 1999;48(8):977-988.
31. Check Hayden E. Tomorrow's children. *Nature*. 2016;530(7591):403-405.
32. Torralba F. Deconstrucción del transhumanismo. Los límites de la identidad humana. En: Cortina A, Serra MA, editores. *Humanidad infinita. Desafíos éticos de las tecnologías emergentes*. Madrid: Ediciones Internacionales Universitarias; 2016, 131-152.
33. Postigo E. Naturaleza humana y problemas éticos del transhumanismo y el mejoramiento humano. En: Cortina A, Serra MA, editores. *Humanidad infinita. Desafíos éticos de las tecnologías emergentes*. Madrid: Ediciones Internacionales Universitarias; 2016, 233-256.
34. Postigo E. Bioética y transhumanismo desde la perspectiva de la naturaleza humana. *Arbor*. 2017; en prensa.
35. Gómez-Tatay L, Mejías I. Disponible en: <http://www.observatoriobioetica.org/2016/10/la-edicion-genetica-hoy-valoracion-bioetica/16526>. 2017.
36. Jouve N. Disponible en: <https://www.actuall.com/criterio/vida/vida-humana-naturaleza-dignidad-frente-al-transhumanismo-ii-humanos-superhumanos/>. 2017.
37. König, H. The illusion of control in germline-engineering policy. *Nature Biotechnology*. 2017;35(6):502-506.
38. Gregorowius D, Biller-Andorno N, Deplazes-Zemp A. The role of scientific self-regulation for the control of genome editing in the human germline. *EMBO Reports*. 2017;18(3):355-358.
39. Juan Pablo II. Discurso del 5-10-1995 a la Asamblea General de las Naciones Unidas para la celebración del 50º aniversario de su fundación. En: *Insegnamenti di Giovanni Paolo II, XVIII/2*, 1995. Ciudad del Vaticano. 1998. p. 732.
40. Benedicto XVI. Discurso ante la Asamblea General de las Naciones Unidas, 18-4-2008. n AAS, 100, 335. 2008.
41. Editorial. Open doors. *Nature*. 2017;545:265-266.
42. Francisco. Carta Encíclica «Laudato si'». Ciudad del Vaticano. 2015. p. 60.
43. Unesco. Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. 1997.
44. Unesco. International Declaration on Human Genetic Data. 2003.
45. Unesco. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. 2005.
46. The National Academies USA. *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*. Washington DC: The National Academy Press; 2017.
47. Editorial. The future of human genome editing. *Nature Genetics*. 2017;49(5):653.
48. Doudna JA. Embryo editing needs scrutiny. *Nature*. 2015;528, S6.
49. Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygotes. *Protein Cell*. 2015;6(5):363-372.
50. Kang X, He W, Huang Y, Yu Q, Chen Y, Gao X, et al. Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas9-mediated genome editing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016;33(5):581-588.
51. Tang L, Zeng Y, Du H, Gong M, Peng J, Zhang B, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Molecular Genetics and Genomics*. 2017;292(3):525-533.
52. Cyranoski D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature*. 2016;539:479.

53. Ibidem, 9.
54. Ma H, Martí-Gutiérrez N, Park S-W, Wu J, Lee Y, Suzuki K, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*. 2017;548: 413-419.
55. Egli D, Zuccaro MV, Kosicki M, Church GM, Bradley A, Jasin M. Inter-homologue repair in fertilized human eggs? *bioRxiv* 181255; doi: <https://doi.org/10.1101/181255>, Aug. 28. 2017.
56. Ibidem, 35.
57. Savulescu J, Bostrom N. *Human enhancement*. Oxford: Oxford University Press; 2012.
58. Bostrom N. *Superintelligence: Paths, Dangers, Strategies*. Oxford: Oxford University Press; 2014.
59. Huxley A. *Un mundo feliz*. Barcelona: Debolsillo; 2014.

**¿Debemos poner límites
a la edición genética?
El estado de la cuestión
en el ámbito científico**

Salvador Macip

Médico e investigador de la Universidad de Leicester

Una nueva medicina

El fenomenal progreso científico de las últimas décadas ha hecho que la medicina esté entrando en una nueva etapa, propiciada por una revolución en la manera de entender y tratar las enfermedades. Con los conocimientos actuales, podemos finalmente ir a la raíz del problema y diseñar un tratamiento específico para solucionarlo. Y, lo que es más innovador, podemos empezar a pensar en actuar sobre personas sanas, no tan solo para prevenir problemas de salud, sino también para introducir mejoras en sus capacidades y cualidades.

A la vez que nos adentramos en este terreno desconocido y las técnicas de la medicina del siglo XXI aumentan en espectacularidad, se está generando una inquietud y una necesidad de valorar urgentemente las consecuencias. Como la mayoría de avances importantes, los efectos sociales que tendrá serán positivos o negativos en función de cómo se apliquen. El impacto potencial de la nueva medicina en la sociedad es proporcional a la magnitud de sus promesas y el laberinto moral en el que no se puede situar debe ser considerado con atención. El principal problema al que nos enfrentamos es que la ciencia avanza más rápido que nuestra capacidad de asimilar las novedades, y por ello muchos debates sobre estos temas llegan demasiado tarde, cuando la revolución ya es una realidad y es difícil ponerle barreras. Siempre es mejor estar preparado para todas las eventualidades que no tener que añadir pegotes de urgencia cuando nos damos cuenta de las posibles secuelas que pueden aparecer.

El campo de la edición genética es un buen ejemplo de innovación aplicada a la salud que puede darle la vuelta a las convenciones actuales e incluso abrir la puerta a una nueva sociedad, distinta tanto en el ámbito de lo moral como de lo físico. Por ello es importante empezar, cuanto antes mejor, a discutir su alcance, sobre todo porque la aparición reciente de nuevas metodologías, como CRISPR/Cas9, está acelerando el paso de la teoría a la práctica. El futuro que antes estaba reservado exclusivamente al reino de la ciencia ficción está a punto de convertirse en realidad y depende de nosotros que acabe siendo una utopía o una distopía.

Nueve mil años de historia

Las primeras noticias que tenemos de la práctica de la medicina datan del 7.000 a. de C., obviamente como una disciplina arraigada sobre todo en la superstición y la magia. Durante la mayor parte de su historia, quienes la dispensaban se mantenían al margen del método científico, cosa que propiciaba que a menudo hicieran más daño que bien. La intervención del médico era poco menos que aleatoria, porque seguía ideas sin ningún tipo de fundamento contrastable. Tuvieron que pasar milenios antes de poder ver los primeros cambios realmente útiles, los cuales empezaron a tener un impacto positivo en la salud de las personas.

La llegada de la medicina moderna se podría situar a finales del siglo XIX y principios del XX. Es en aquel momento cuando la observación y el empirismo ocupan el lugar de la tradición y la fantasía mientras, en paralelo, otros campos de la ciencia hacen progresos similares que pronto se podrán aplicar también a la salud. Un ejemplo sería el descubrimiento en 1895 de los rayos X por Wilhelm Röntgen, un regalo inesperado para los médicos, que a partir de entonces pudieron empezar a mirar dentro de los cuerpos sin tener que abrirlos previamente. Un efecto todavía mayor tendría el descubrimiento en 1928 de la penicilina por Alexander Fleming, que se convertiría después en el primer antibiótico comercializado masivamente. Esto, junto con las vacunas y las mejoras higiénicas en general, iniciadas ya en el siglo anterior, representó la primera gran revolución médica, que nos llevó a controlar las infecciones y, en gran parte, a doblar la media de nuestra esperanza de vida.

El inicio de la segunda gran revolución se podría situar en 1953, cuando James Watson y Francis Crick presentaron su modelo de estructura de ADN. Esto permitió identificar por fin la molécula donde se guardaba la información genética, un misterio que hacía tiempo que se intentaba resolver. Poder otorgar un espacio físico a nuestros genes, poderlos localizar dentro de la célula, abrió la puerta a todo un nuevo campo de investigación biológica que, con el tiempo, ha acabado influyendo de manera decisiva en la medicina.

Cambio de paradigma

Tradicionalmente, la medicina ha sido una disciplina que estaba en manos del personal sanitario, principalmente médicos y enfermeros, que eran quienes acumulaban el conocimiento y aplicaban las terapias adecuadas. A partir de la entrada en escena de la genética y otros progresos científicos de mediados del siglo xx, esto ha ido cambiando progresivamente, hasta el punto de que hoy en día sería más correcto llamarla «biomedicina», porque no se puede entender su funcionamiento sin la aportación de otras ciencias, en especial de la biología.

Cada mejora sanitaria tiene detrás millones de horas de trabajo de equipos multidisciplinares que incluyen médicos, biólogos, bioquímicos, estadistas, físicos, bioinformáticos, ingenieros, veterinarios, etc. La imagen del científico trabajando solo delante del microscopio en un sótano solitario, popularizada por personajes clásicos como Santiago Ramón y Cajal, no puede estar más alejada de la realidad actual. Son grandes equipos de expertos en muchas disciplinas, trabajando en conexión constante pero normalmente repartidos por todo el mundo, los que hacen posible que tengamos nuevos fármacos o nuevas tecnologías para tratar cada vez con mayor efectividad a nuestros pacientes.

La llegada de la biomedicina, y de las nuevas terapias que conlleva, es también la señal de un cambio de paradigma en lo que se refiere a cómo entendemos los estados de salud y enfermedad. Mientras que antes se miraba al paciente como una entidad única, ahora sabemos que, como cualquier ser vivo, está formado por células, y son estas las que determinan el buen funcionamiento del organismo. Así pues, si estamos enfermos es porque nuestras células están enfermas. Es un enfoque clave a la hora de mejorar la atención sanitaria.

De esta forma, podríamos decir que la biomedicina intenta curar a la persona curando sus células. Las terapias se adentran ahora a nivel celular, dirigiéndose al origen del trastorno, y es por ello que es necesaria la participación de varias disciplinas científicas para aportar los conocimientos necesarios para desarrollar estas nuevas herramientas. Entender el funcionamiento de una célula, cómo realiza sus tareas habituales y qué factores pueden empujarla a

dejar de hacerlas es el primer paso para un diseño racional de soluciones que puedan restablecer el orden natural de las cosas. Siguiendo estos principios, en los últimos sesenta años se han hecho más avances en medicina que en los casi nueve milenios anteriores.

Bienvenidos a la era postgenómica

A pesar de las incontables diferencias en lo que a formas y funciones se refiere, todas las células de un organismo tan complejo como el ser humano tienen una cosa esencial en común: su información genética. El ADN guardado en el núcleo de cada una de las células de una persona es idéntico. Ahí están las instrucciones que permiten que el cuerpo se desarrolle y acabe adoptando su configuración adulta, peculiar en cada individuo, y también las que determinarán su correcto funcionamiento y la resistencia a ponerse enfermo.

El momento en que se completó la lectura entera del genoma humano, a principios de este siglo, se considera el inicio de la llamada «era postgenómica». Con toda la información genética humana disponible por primera vez en la historia, las alternativas son inmensas. Si la genética nos abrió las puertas a diseñar fármacos para atacar problemas moleculares concretos, por ejemplo las terapias dirigidas contra el cáncer, en la era postgenómica podemos comenzar a pensar en la medicina personalizada: es decir, en escoger el tratamiento específico para cada enfermo en función de su base genética. Esto nos permitirá asegurarnos de que el paciente recibirá fármacos que serán efectivos y, a la vez, procurar que los efectos secundarios sean los mínimos posibles.

Pero el impresionante dominio de los conocimientos genómicos todavía tiene una implicación más radical: con las tecnologías que tenemos a nuestra disposición no solo podemos leer la información genética, sino también editarla. Hemos pasado de ser meros espectadores de los procesos biológicos a poder intervenir, de escuchar la música de la vida a poder interpretarla y, hasta cierto punto, componerla nosotros mismos. La manipulación del ADN es esencial en muchas líneas de investigación y también ha llevado a la aparición de organismos modificados genéticamente, por lo general llamados

«transgénicos», que, a pesar de la poca aceptación que tienen en algunas zonas, ya han tenido un impacto social y económico considerable.

En el ámbito médico, la era postgenómica ha puesto sobre la mesa temas hasta ahora impensables: la medicina regenerativa, la clonación, las terapias antienvjecimiento, el mapeo de las funciones del cerebro, la medicina personalizada y los otros usos pronósticos y diagnósticos de la información genética, así como lo que nos ocupa ahora, la posibilidad de manipular genéticamente a humanos, no tan solo los adultos sino también los embriones.

La edición genética a nuestro alcance

A pesar de que hace décadas que somos capaces de modificar los genes de una gran variedad de seres vivos, desde plantas a mamíferos, las particularidades biológicas de los humanos hacían imposible pensar en aplicarnos las tecnologías disponibles a nosotros mismos. Esto ha hecho que hubiera mucha prisa en valorar las posibles consecuencias de practicar alteraciones en el genoma humano.

Todo cambió en 2012, cuando se presentó en público una nueva herramienta de edición genética llamada CRISPR/Cas9. El impacto que tuvo en el mundo de la investigación fue inmediato, porque simplificaba los procesos hechos rutinariamente en muchos laboratorios de todo el mundo. El año siguiente, la revista *Science*, una de las de mayor prestigio en el entorno científico, incluyó CRISPR/Cas9 en su lista anual de los avances más importantes, en segundo lugar, detrás de la inmunoterapia contra el cáncer. Desde entonces, las aplicaciones han ido aumentando exponencialmente. La característica que ha despertado mayor interés, y a la vez más recelos, es sin duda la de poder extender a los humanos lo que ya se podía hacer en animales.

El fenómeno biológico en el que se basa CRISPR/Cas9 lo descubrió en 1993 un valenciano, Francisco Juan Martínez Mojica. Francisco Mojica observó que las bacterias tienen un sistema de defensa que les permite cortar a trozos cualquier ADN extraño (por ejemplo procedente de un virus que hubiera infectado la célula). Lo llamó SRSR por *short regularly spaced repeats*, unas

repeticiones cortas de información genética, espaciadas regularmente en el genoma de la bacteria, que controlaban los cortes. El descubrimiento no despertó un interés especial, hasta el punto de que los trabajos del doctor Mojica no se publicaron en las mejores revistas científicas y le costó conseguir financiación para continuar sus investigaciones.

Más adelante, el fenómeno se acabaría llamando CRISPR (*clustered regularly interspaced palindromic repeats*) y se vio que podía ser utilizado para cortar a voluntad cualquier genoma en el lugar donde quisiéramos. Pero esto no sucedió hasta 2012, cuando Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier demostraron que podían utilizar el mismo principio para hacer cambios específicos en el ADN de una célula. Una observación que inicialmente se consideró una curiosidad propia de las bacterias pasaba así, de repente, al primer plano de la actualidad por sus posibles aplicaciones.

Desde entonces, Doudna, Charpentier y también Feng Zhang, entre otros, han ido perfeccionando la técnica, de forma que ahora con estas herramientas podemos hacer, de una forma sencilla y bastante eficaz, prácticamente cualquier cosa que se nos ocurra con el ADN, como pegar, cambiar, sustituir y añadir trozos a un genoma. Y, lo que es más importante, funciona realmente bien en células humanas, cosa que no se podría decir de ninguna otra técnica que tuviéramos antes al alcance.

El principio del CRISPR/Cas9 es relativamente sencillo. Consiste en una enzima, una proteína llamada Cas9, y un ARN guía, una molécula que lleva la enzima hasta el lugar donde tiene que cortar. Cuando el ARN reconoce una zona del genoma específica, el Cas9 actuará como unas tijeras moleculares y hará su función. Diseñando el ARN adecuado y con unas cuantas modificaciones, podemos dirigir la enzima allá donde queramos y hacer los cambios que más nos interesen.

Un abanico de posibilidades

El abanico de posibilidades que esto abre, a corto y a largo plazo, es inmenso. A nivel celular, como decía, ya se está usando en el laboratorio, lo cual ha

acelerado muchos proyectos de investigación. En animales y plantas permitirá crear de forma más rápida y barata transgénicos que tendrán un valor incalculable para la investigación y también acabarán encontrando su lugar en la cadena trófica. En humanos, las aplicaciones más obvias son las terapéuticas. Unas tijeras tan precisas como estas permiten recortar genes que no funcionan o añadir otros, tal y como pretendía la terapia génica, una rama de la medicina muy popular a principios de siglo pero que no ha dado todavía los frutos que se esperaba por culpa de una serie de dificultades técnicas.

De hecho las primeras pruebas clínicas con CRISPR/Cas9 ya se han llevado a cabo. En octubre de 2016 se usó por primera vez en humanos, en concreto para tratar el cáncer. Se cogieron células inmunes de un paciente, se les aplicó CRISPR/Cas9 en el laboratorio para hacerlas más «potentes» (más capaces de detectar las células cancerosas) y después se volvieron a inyectar al enfermo. Los resultados todavía no se conocen, pero ya hay otras pruebas similares en marcha y pronto se sabrá si ha funcionado como se esperaba y las células inmunes han destruido las cancerosas.

Todavía no tenemos suficiente control de CRISPR/Cas9 como para usarlo directamente, es decir, inyectar la enzima y el ARN guía para editar el ADN de una célula dentro del cuerpo. No disponemos de garantías de que los cortes se realizarán en los lugares adecuados o que no habrá efectos secundarios inesperados, pero todo esto se solucionará seguramente en el futuro. De momento, modificar células fuera del organismo y luego devolverlas a su lugar, como en el caso que ya se ha probado, es lo más sencillo, y seguramente será la vía que se desarrollará primero.

Pero, mientras tanto, a nadie se le escapa que CRISPR/Cas9 puede usarse también en humanos sanos, no para curar, sino para mejorar las características que tienen. Esto podría ayudar a eliminar susceptibilidades con respecto a ciertas enfermedades, o borrar rasgos que podrían ser considerados negativos. Se podría hacer en adultos pero, lo que es más radical todavía, también en embriones. Esto significa que, en la práctica, se podrían escoger ciertas cualidades de las personas antes que nacieran. De esta forma se evitarían muchas enfermedades y problemas de salud, pero también estaríamos abriendo la puerta a otras cosas que hay que considerar con calma.

Una pausa para reflexionar

La aparición de CRISPR/Cas9 abrió inmediatamente un debate entre los científicos, que poco a poco se está extendiendo a toda la sociedad. En marzo de 2015 fueron los propios descubridores de la técnica quienes propusieron una moratoria a todos los experimentos, similar a la que se acordó en Asilomar en la década de 1970, para considerar las implicaciones de las técnicas del ADN recombinante, las primeras que permitían editar genes. La idea era reflexionar sobre su alcance y las implicaciones sociales.

Las discusiones duraron unos meses pero no se tardó demasiado en romper la tregua y continuar adelante, porque en abril del mismo año se publicó el primer trabajo en el cual se mostraba que se había usado CRISPR/Cas9 para modificar un embrión humano. El embrión no era viable y no hubiera sobrevivido si se hubiera implantado en un útero (cosa que, cabe decir, nunca fue el objetivo del estudio), pero el experimento demuestra que la teoría es cierta: CRISPR/Cas9 puede servir para manipular embriones y, en la práctica, abre la posibilidad de los niños a la carta.

Técnicamente esto todavía está lejos, pero no mucho. Cabe pues discutir seriamente qué queremos hacer con estas nuevas herramientas, qué queremos que esté permitido y qué no, porque CRISPR/Cas9 tiene la capacidad no tan solo de mejorar nuestra salud, sino también de cambiar el aspecto de los humanos. Si intentamos explotar sus promesas podemos caer fácilmente en algunas trampas del pasado, como la eugenesia, una teoría nacida con la bienintencionada idea de mejorar la especie pero que acabó siendo usada como dogma central para justificar genocidios durante la Segunda Guerra Mundial. Sin ir tan lejos, permitir modificar embriones nos hace plantearnos hasta qué punto los padres tienen el derecho moral de decidir ciertas cosas para sus hijos, presentando también el riesgo de acabar homogeneizándonos si sacrificamos la riqueza que representa la variedad humana en nombre de cualquier moda aleatoria. Técnicas como CRISPR/Cas9, y las que vendrán a partir de ahora, nos pueden hacer resistentes al cáncer, conseguir que vivamos ciento cincuenta años y eliminar enfermedades terribles (como el Alzheimer o la esclerosis múltiple), pero también hacer que acabemos siendo todos altos, rubios y con los ojos azules, por ejemplo.

Otro problema es que, como en todos los avances médicos anteriores, la edición genética de los humanos, al principio estará limitada en su disponibilidad. Solo quienes se la puedan permitir (individuos o, a la larga, sistemas sanitarios públicos) se beneficiarán, lo cual incrementará las diferencias entre países ricos y pobres, creando de esta forma dos poblaciones diferenciadas: una sin enfermedades y con más de cien años de vida por delante, y la otra todavía luchando contra las infecciones que hacen que la esperanza de vida media no supere los cuarenta años. Esto ya lo hemos visto muchas veces antes, desde la implantación de los primeros antibióticos a los fármacos contra el cáncer o los antirretrovirales contra el sida, y todo hace pensar que la historia se repetirá. El hecho de que un avance no se pueda proporcionar a todos aquellos que lo necesitan desde el principio, no ha evitado que al menos una parte de la población lo reciba y así se empiecen a salvar vidas. Pero, en este caso, las consecuencias pueden ser más drásticas.

Los peligros, pues, son muchos, tantos como las cosas buenas que la edición genética nos puede aportar. De alguna forma, recuerda la energía nuclear. Descubrir los secretos del átomo nos ha permitido acceder a una cantidad inimaginable de energía, que usamos diariamente, pero que se debe regular de una forma muy precisa para evitar accidentes terribles y contaminaciones no deseadas. Y, lo que es más peligroso aún, la misma información sirve para fabricar una de las armas más mortíferas que conocemos, capaz incluso de destruir el planeta. A otra escala, CRISPR/Cas9 podría tener efectos parecidos.

La ciencia no se detiene, siempre continúa avanzando, y la sociedad corre el peligro de quedarse atrás. Por ello es importante que los debates sobre hacia dónde queremos ir empiecen cuanto antes mejor y que en ellos participe una muestra amplia de la población, no solo los científicos. Para conseguirlo es necesario que el máximo número posible de gente esté bien informada acerca de los avances más recientes, que entienda su alcance y sus implicaciones y que haga el esfuerzo de contribuir en los debates. A la vez, los científicos deben salir a explicar qué está pasando en sus laboratorios y los políticos deben proporcionar plataformas necesarias para estas discusiones. Solo así nos aseguraremos de que estos descubrimientos son usados realmente para construir un futuro mejor.

**La edición genética como
nueva biotecnología:
la revisión del Nuffield
Council**

Peter Mills

Director adjunto del Nuffield Council on Bioethics

Introducción

Por «edición genética» entendemos una serie de técnicas biológicas que permiten realizar modificaciones muy precisas en el genoma de las células vivas, induciendo una ruptura en la doble cadena del ADN y corrigiéndola con los mecanismos de reparación que posee la propia célula, a fin de deshabilitar o de introducir una secuencia funcional.¹ Se ha afirmado repetidamente en las investigaciones biológicas que el sistema de edición genética CRISPR/Cas9 y sus análogos, desarrollados a partir de 2012, son radicalmente más baratos, más rápidos, más eficientes y más fáciles de usar que las técnicas anteriores.² Puesto que la edición genética modifica el ADN (y el ARN), sus posibles aplicaciones son muy amplias y abarcan desde la farmacotecnia, las terapias celulares, la salud pública, la ingeniería de ecosistemas, la agricultura y la seguridad hasta las actividades culturales y de ocio. La velocidad con la que se ha difundido la técnica CRISPR/Cas9 a través de la experimentación biológica ya ha comenzado a aplicarse en innovaciones tecnológico-clínicas ha causado gran desconcierto fuera del ámbito de la investigación, una desorientación que se ve agravada por la enorme repercusión que tiene este debate en la conciencia pública.³

Como prólogo de las ideas que voy a exponer sobre la edición genética, quisiera manifestar mi opinión sobre la labor que debe acometer la bioética ante este fenómeno nuevo. Es habitual observar cierta impaciencia: suele opinarse que la bioética entorpece la investigación y cierra el paso a los innovadores; que obstruye el avance de la medicina y merma los beneficios económicos; que es un retraso, un subterfugio, un peaje, un obstáculo en la senda del progreso. Hay que reconocer, no obstante, que la ciencia y la moral pública no están reñidas: lo que motiva el desarrollo biocientífico y biomédico es, en el fondo, el impulso eminentemente moral de mejorar la salud y el bienestar de los seres humanos. La bioética no se opone a este impulso, sino que lo defiende. Lo que sí reconoce la bioética, en cambio, es que, para conseguir los fines que persigue, este impulso debe inscribirse en una realidad moral y social más compleja.

El Nuffield Council on Bioethics

El Nuffield Council on Bioethics, radicado en el Reino Unido, reúne las características idóneas para responder a los grandes cambios sociales y oportunidades que ofrece la edición genética. Se trata de un órgano interdisciplinario entre cuyos miembros hay filósofos, juristas, científicos, médicos y figuras procedentes del mundo académico, la sanidad, la religión, la industria, los medios de comunicación y la gestión pública. En palabras de un antiguo presidente del Nuffield Council, «somos un consejo de bioética, no un consejo de bioéticos».⁴ Por encima de todo, su cometido es dar respuesta a los problemas en vez de ahondar en estructuras de conocimiento ya asentadas. En todos los casos, su metodología se adapta a la naturaleza del problema en cuestión, en lugar de mantenerse encorsetada por aproximaciones y procedimientos establecidos.

Además de ser interdisciplinario, el Nuffield Council ocupa una posición «intersticial» entre los mundos de la investigación, la práctica profesional y el poder político: se nutre de la experiencia acumulada y de los conocimientos académicos y profesionales para aplicarlos a los problemas de la ética práctica y la gestión pública. Desempeña un papel fundamental en un «sistema deliberativo» más amplio y actúa como nexo entre grupos de trabajo y organismos oficiales, para tratar cuestiones de gestión pública que tienen un elemento importante de bioética. Cabe subrayar, por otro lado, que es un órgano independiente: como tal, goza de notable libertad para fijarse su propio programa de trabajo y elegir los asuntos que considera oportuno abordar (dentro de sus atribuciones) y ha elaborado un procedimiento meticuloso para seleccionarlos.⁵ Aunque en algunos contextos es más o menos equiparable a un comité nacional de bioética, el Nuffield Council no trabaja por encargo.⁶ Por otro lado, puesto que nadie le pide que haga el trabajo que realiza, nadie está obligado a responder a sus dictámenes: la única autoridad que ostenta el Nuffield Council dimana de la solidez de sus procesos y la contundencia de sus conclusiones.

Las nuevas biotecnologías

Aunque es mi intención hablar del trabajo del Nuffield Council sobre edición genética, en especial del informe de 2016 titulado *Genome editing: an ethical*

review, primero me gustaría comentar el trabajo de 2012 sobre nuevas biotecnologías.⁷ Comienzo por aquí porque el debate sobre la edición genética se ha centrado, sobre todo, en la investigación y la innovación: en las circunstancias y las condiciones que nos permitirán pasar del laboratorio a la aplicación clínica (o a la fábrica, o al terreno). Se trata de un paso importante pero no deja de ser un primer paso y, muy probablemente, no será el último. Si la técnica se usa una vez y surte el efecto deseado (sea cual sea), es probable que vuelva a usarse. Y que siga usándose. Se plantea así el interrogante de hasta dónde y en qué condiciones se generalizará, qué técnicas actuales desplazará, en qué otras circunstancias podrá utilizarse —aparte de las estipuladas inicialmente— y cómo se adaptarán a la tecnología en uso las prácticas, las habilidades y capacidades, los mecanismos gerenciales, las fuentes de financiación, los conocimientos profesionales, etc.⁸

La edición genética todavía no es una tecnología: es una técnica biológica —o, mejor dicho, un conjunto de técnicas— enmarcada dentro de varias biotecnologías que hasta ahora eran teóricas pero que están desarrollándose con asombrosa rapidez y están cristalizando en formas concretas.⁹ Que dichas tecnologías se conviertan en realidad dependerá de diversos factores, como el desarrollo y el trasvase de conocimientos y habilidades técnicas (por ejemplo, la identificación y la caracterización de dianas en el genoma), de otras tecnologías convergentes (como los mecanismos que permitan llevar la maquinaria de edición hasta las células donde se desea que actúe), de condiciones que faciliten que las células funcionen en el organismo de la manera deseada (y que no haya efectos colaterales, pleiotrópicos, etc.), así como de muchas otras condiciones económicas e institucionales, de las decisiones políticas y de la aceptación del público. Vistas así, las tecnologías de edición genética están envueltas en una vorágine de factores complejos, por lo que su evolución se antoja menos lineal y cuesta más discernir los centros de influencia y de control. Recordemos que, para conseguir los fines que persigue, el impulso científico debe inscribirse en una realidad social y moral más compleja.

A fin de describir el trabajo realizado hasta ahora en el Nuffield Council sobre edición genética, en lo sucesivo me guiaré por dos preguntas concretas. En primer lugar, ¿qué significa tratar la edición genética como una biotecnología nueva? O, para ser más precisos, ¿qué significa considerar la edición

genética como una tecnología instrumental, imbricada en una serie de diversas tecnologías biológicas y biomédicas nuevas? En segundo lugar, ¿qué está en juego cuando consideramos la edición genética como una biotecnología nueva? Y, de nuevo, para ser más precisos, ¿qué normas, intereses, relaciones de poder y consecuencias sociales se vislumbran cuando consideramos la edición genética como tecnociencia?

Las dos fases de nuestro programa de trabajo

Desde el principio fuimos conscientes de que no debíamos abordar el problema de la edición genética adoptando una visión demasiado restrictiva de las nuevas tecnologías, pero tampoco una postura demasiado acrítica, y de que no debíamos dejarnos arrastrar por el sensacionalismo que rodea los progresos de las ciencias. En particular, queríamos evitar el doble peligro de supeditar, por un lado, los problemas sociales a soluciones tecnológicas concretas y, por el otro, cualquier posible biotecnología a problemas sociales concretos.¹⁰ Para eso, diseñamos un programa de trabajo en dos fases. El objetivo de la primera, partiendo de la aparición de las técnicas de edición genética, fue analizar su posible desarrollo y aplicación en diversos campos, definir cuestiones conceptuales y describir las dudas morales más importantes. Las conclusiones de esta primera fase se publicaron en un informe titulado *Genome editing: an ethical review*.¹¹ Posteriormente, la segunda fase del proyecto (en marcha en este momento) le da un giro a esta cuestión y analiza una serie de problemas sociales sobre los que repercute (o se espera que repercuta) la edición genética, a fin de tratar las consiguientes cuestiones normativas en esferas más acotadas. El Nuffield Council se ha marcado dos áreas de trabajo, pero es en la fase que ya ha concluido (la primera), en la que deseo profundizar.

En primer lugar encargamos un informe preliminar (en diciembre de 2014) y, a continuación, en abril de 2015, organizamos un taller con expertos externos para delimitar el alcance del proyecto.¹² A raíz de todo ello, se constituyó en septiembre de 2015 un grupo de trabajo interdisciplinario¹³ que publicó una convocatoria para recabar contribuciones científicas en noviembre de ese

mismo año (a través de la cual se obtuvieron 54 respuestas antes de su cierre en febrero de 2016) y que celebró cuatro «reuniones indagatorias» con expertos externos (en genotecnología, edición genética en fitotecnia, experimentación animal e investigación biomédica). Estas reuniones, junto con diez entrevistas personales con expertos de todo el mundo y una revisión bibliográfica realizada por el personal del Nuffield Council, sientan las bases de las deliberaciones del grupo de trabajo y de la redacción del informe, el cual se sometió a la evaluación de seis revisores externos que añadieron aportaciones valiosas antes de su publicación el 30 de septiembre de 2016.

El informe consta de tres capítulos introductorios (sobre las técnicas en sí, sobre el contexto que propiciará que se conviertan en tecnologías y sobre las perspectivas morales que empiezan a proyectarse sobre ellas) y cuatro capítulos sobre diferentes áreas prácticas que se articulan en torno a dominios de «producción» relativamente independientes: salud humana; alimentación; medio ambiente; e industria, guerra, arte y ocio.

Edición genética: ¿una tecnología transformadora?

Una de las principales cuestiones que plantea el informe es el «poder transformador» de las tecnologías de edición genética.¹⁴ Son varias las características que apuntan a dicho potencial, a saber: su flexibilidad (en principio puede aplicarse a todas las moléculas de ADN y ARN), su efectividad y eficacia (para introducir alteraciones específicas sin efectos colaterales), su relativa rapidez (la duración de la fase de experimentación se ha reducido de años a meses), su accesibilidad (ya que pueden usarla microbiólogos sin conocimientos muy especializados) y su asequibilidad (en comparación con otras técnicas genéticas, aunque la cuestión del coste global relativo es compleja). Además, las técnicas siguen refinándose continuamente, así que cabe prever que cada vez se utilicen más. Es evidente que todavía habrá que hacer otros ajustes y adelantos en paralelo para superar algunos obstáculos, por ejemplo en relación con la aplicación *in vivo*, la edición múltiple y la inserción (sobre todo para controlar el procedimiento de reparación directa por homología).

Sin embargo, lo que ponen de manifiesto todos estos factores es que la edición genética —sobre todo la técnica CRISPR/Cas9 y las mejoras que se deriven en el futuro— no solo tiene el potencial de acelerar la investigación en biología sino también de transformar su naturaleza, sus objetivos y sus protocolos, así como quién investiga y dónde. Igual que antes, hay que tener en cuenta las consecuencias que conllevará la edición genética no solo cuando llegue a ese punto, sino también cuando se haya generalizado.

Una de las principales cuestiones que surgen cuando se considera la edición genética como tecnología, aunque no sea evidente mientras solo se analicen casos individuales, es la posibilidad de que cambien las normas con el uso de la tecnología. Pondremos, por ejemplo, la situación hipotética siguiente. Una aplicación plausible de la edición genética se enmarcaría en una nueva técnica de embriología para impedir que nazcan niños con determinadas enfermedades hereditarias. Se combinaría la edición genética con la fecundación *in vitro* para sustituir el gen mutado por una variante común no patogénica, en embriones engendrados en laboratorio que luego se transferirían a la mujer. Los pioneros de esta técnica tendrán que luchar para conseguir que sea autorizada, en contra de las normas actuales que prohíben la modificación del genoma de embriones humanos. Es posible incluso que haya que modificar la ley antes de poder utilizar la técnica (como ocurriría en el Reino Unido). En cualquier caso, seguramente sería un proceso largo, arduo y costoso. Imaginemos, no obstante, que lo consiguen y que, años más tarde, la técnica está plenamente afianzada y se utiliza de forma habitual. En ese momento, la norma habrá cambiado: si una mujer decide no recurrir a dicha técnica, se enfrentará al rechazo de la sociedad e incluso podría ser acusada de negligencia; y si tiene un hijo afectado, sufrirá la censura de sus allegados; o de su propio hijo. Se habrá producido una suerte de «inversión moral».

Que las normas puedan o deban cambiar en situaciones como la que describe el párrafo anterior sigue siendo objeto de debate, pero ya se han operado cambios semejantes en el pasado y en este caso se puede vaticinar que también los habrá.¹⁵ Cuando las normas cambian, siempre hay quienes ven favorecidos sus intereses y quienes los ven perjudicados; las alteraciones de este tipo son inevitables, pero no podemos entender de modo determinista los

camino que sigue el progreso tecnológico ni, mucho menos, los mecanismos para prepararnos ante sus consecuencias, gestionarlas y mitigarlas.

A la hora de anticipar qué efectos traerá una nueva tecnología, se pueden distinguir tres tipos de problemas íntimamente relacionados. El primero es el miedo a un «ímpetu tecnológico» desbocado que acelere los cambios y provoque que las nuevas tecnologías evolucionen y se propaguen de forma incontenida. No se trata tanto de un determinismo intrínseco a la tecnología sino de una abdicación de la agencia moral, quizá como consecuencia de la falta de información, de previsión o de reflexión, aunque puede deberse también a una práctica irreflexiva de la ciencia que no se plantea el contexto y las implicaciones sociomorales más amplias.

Un segundo fenómeno sería la «deriva funcional», es decir, la expansión del repertorio de aplicaciones de una tecnología a otras indicaciones asociadas, normalmente por motivos de eficiencia económica. Esta deriva funcional no tiene por qué ser moralmente reprochable —muchas veces es beneficiosa— pero puede serlo. (Valga como ejemplo el análisis preimplantacional en la reproducción asistida: es verosímil conjeturar que hoy en día el motivo más habitual para seleccionar embriones sea elegir el sexo, aunque la técnica estaba pensada inicialmente para aumentar las probabilidades de llevar a término el embarazo.)¹⁶

En tercer lugar, nos enfrentamos al miedo de que una tecnología nueva pueda empujarnos por una «pendiente resbaladiza». En este escenario, aunque atisbamos el peligro, el problema sería no encontrar un motivo lógico (p. ej., una distinción racional que fundamente las medidas de control legislativo) o un método efectivo (p. ej., disposiciones legales) para frenar la expansión a aplicaciones moralmente condenables una vez que se ha autorizado una primera aplicación inofensiva. En tales circunstancias, se suele hablar de «pendiente resbaladiza» como advertencia para no avanzar en una determinada dirección. En su forma lógica, el argumento de la «pendiente resbaladiza» es una reducción al absurdo, puesto que se cimienta en la inmutabilidad de sus intuiciones o conclusiones morales; pero, si introducimos una dimensión temporal, es posible que al menos alguna de estas intuiciones (aunque quizás no todas) se transforme al entrar en contacto con la experiencia. Conforme

evoluciona la tecnología y nos familiarizamos con ella, puede producirse un cambio de valores que legitime el siguiente paso. En muchas ocasiones, lo que parecen ser límites fundamentales son en realidad prudenciales, e importa más si el desarrollo sigue una senda ordenada o bien una carrera incontrolada.¹⁷ Pensar en la edición genética como tecnología nos conduce a adoptar una perspectiva de ese tipo, reconociendo que estamos inmersos en el proceso de evolución tecnológica y social y que no podemos abstraernos de él.¹⁸

Gestión política internacional de la investigación

Dado el poder transformador de las tecnologías de edición genética y ante la preocupación que suscitan sus consecuencias, ¿cuál ha sido la respuesta? En el plano público ha surgido un vigoroso debate internacional (sobre todo entre 2014 y 2015), con gran cantidad de intervenciones, primero formuladas en revistas académicas y más tarde en los informes independientes de sociedades científicas y entes públicos.¹⁹ En este debate, se ha citado mucho la conferencia de Asilomar (California) de 1975 sobre ingeniería genética, que casi se ha convertido en un mito, como momento de crisis en el que la clase científica dio un paso adelante y demostró responsabilidad social al afrontar públicamente las inquietudes que entrañaba la entonces novedosa tecnología de recombinación del ADN. Fue, de hecho, la respuesta a una moratoria a la investigación que había impuesto un comité de la Academia Estadounidense de las Ciencias a fin de establecer una serie de condiciones antes de que continuase investigándose.²⁰

Atendiendo a las aparentes similitudes entre la recombinación de ADN en 1975 y la edición genética cuatro décadas después, ¿funcionaría una solución parecida? Muchos confiaban en que lo mismo se conseguiría con la cumbre internacional sobre edición genética, celebrada en diciembre de 2015 en Washington bajo los auspicios de la Academia Estadounidense de las Ciencias, la Royal Society británica y la Academia China de las Ciencias. De hecho, se había hablado de una moratoria, especialmente a raíz de la publicación de un estudio con embriones humanos triplicares realizado por

investigadores chinos, pero muchos científicos la habían rechazado por considerarla innecesaria.²¹ No obstante, hay diferencias importantes entre los dos casos. Mientras que en 1975 todavía resultaba factible reunir en una misma sala de congresos a buena parte de todos los expertos del mundo, hoy en día la comunidad científica es muy grande, variada y geográficamente dispersa; además, las cuestiones que se tratan no solo atañen a la bioseguridad (asunto sobre el que es posible cerrar un consenso científico razonable y que está prácticamente zanjado) sino también a las aplicaciones socialmente aceptables de la tecnología. En el caso de la edición genética, la brecha entre la investigación y sus posibles aplicaciones es mucho menor que en la recombinación de ADN. Lo que genera inquietud hoy en día es la ausencia de control sobre el paso de la investigación a la práctica, en particular porque las modificaciones que se realizan en las investigaciones sirven, en algunos casos, como prueba de concepto para posibles tratamientos; es decir, estas investigaciones ya están orientadas a sus posibles aplicaciones (como las que pueden verse en los estudios chinos con embriones tripronucleares).

Edición del genoma e interés público

Si, por consiguiente, a raíz de la vertiginosa expansión de la formación técnica y de la facilidad intrínseca de la tecnología (la relativamente escasa especialización que se requiere para utilizarla), la comunidad científica ya no es una élite pequeña y homogénea, cortada por un mismo patrón social, sino que integra una mezcla heterogénea de personas de procedencias muy dispares, con antecedentes e intereses distintos, entonces la gestión pública no puede recaer únicamente en la élite científica mundial. Es más, si las investigaciones sobre edición genética ya están siempre vinculadas con posibles aplicaciones que no solo inciden en la ciencia sino también en asuntos de interés público, la comunidad científica no debe ser la única responsable de regular la investigación. De hecho, se da por sentado, entre la mayoría de quienes han estudiado la cuestión, que las dudas que suscita la edición genética van mucho más allá de la competencia de los investigadores. No obstante, una vez que se acepta esto, hay que reconocer nuevas dificultades. ¿Cómo se constituye el interés público? ¿Y qué relación hay entre el interés público y

la ética (o qué se entiende por «interés público universal», invariable en el tiempo y en todos los ordenamientos jurídicos)?

Un segundo grupo de interrogantes hace referencia al alcance del interés público: si regular la edición genética es una cuestión de interés público, ¿a quiénes hace referencia el adjetivo «público»? La edición genética se mueve en direcciones opuestas, impelida por la investigación científica, que tiende a seguir una orientación mundial y que se sostiene en el intercambio de conocimiento y en la innovación, las cuales a su vez suelen estar organizadas y reguladas a nivel nacional, muchas veces al servicio de los intereses de cada país.²² Resulta difícil, por tanto, mantenerse indiferente ante lo que ocurre en otros países, puesto que las personas, las biotecnologías y sus productos son tremendamente móviles y traspasan fronteras a lo largo y ancho del planeta, y puesto que los lugares donde se crean las tecnologías no necesariamente son los mismos donde se aplicarán por primera vez (o con mayor asiduidad).²³ Estas fricciones entre la investigación mundial y la innovación nacional, entre los intereses públicos de distintos países y entre el interés público nacional y el interés público universal (muchas veces articulado a través de los derechos humanos) añaden inestabilidad y representan posturas divergentes que hay que defender, reconciliar o eliminar. Es la labor de lo que, en la era de la globalización, podríamos denominar «geoética».²⁴

Confusiones y ambigüedades

Entre los obstáculos que señala el informe del Nuffield Council para la elaboración y articulación de conclusiones normativas, cabe citar la falta de claridad conceptual en torno a la edición genética, la fragmentación del discurso moral público y la dificultad para gestionar la edición genética. Hay que definir claramente lo que está en juego en los juicios y las decisiones que adoptamos colectivamente y, sobre todo, qué esperamos conseguir y qué queremos evitar. Hemos constatado que esta falta de claridad se da en cuatro niveles: terminológico, conceptual, contextual e imaginario. En primer lugar, en el plano terminológico, los vocablos empleados para describir el procedimiento —como *edición*, *ingeniería*, *cortar el ADN*, etc.— tienen diferentes resonan-

cias y cierta «densidad» normativa que puede dar pie a diferentes actitudes morales.²⁵ En segundo lugar, algunos conceptos operativos —como los de línea germinal o genoma humano— que son muy importantes en los sistemas de gobierno positivo han quedado obsoletos o resultan inadecuados para el conocimiento científico y las capacidades técnicas actuales.²⁶ En tercer lugar, hay ambigüedades no reconocidas en la contextualización, que comportan variaciones radicales en la interpretación de las nociones que se manejan cuando se habla de la edición genética. Por ejemplo, cuando se describe la edición como un procedimiento «preciso», incumbe saber si el marco de referencia es el genotipo o el fenotipo; igualmente, el término «riesgo» puede tener significados distintos dependiendo de las presuposiciones básicas sobre lo que importa y lo que no; tampoco se plantearán igual los intereses morales afectados si la modificación de la línea germinal se entiende como una intervención terapéutica o como una ampliación de las opciones reproductivas.²⁷ Por último, las actitudes hacia la edición genética están condicionadas por imaginarios muy diferentes que prefiguran la política y la ciencia (p. ej., la visión de la agricultura como intensiva o no intensiva, o en qué consiste una «población sana»).

Empezar por la realidad

El Nuffield Council debe plantearse cómo actuará a partir de ahora. En la conclusión del informe de 2016 señalamos varias áreas que dividimos en tres clases. En la primera categoría —las que requieren acción urgente— colocamos la prevención de las enfermedades hereditarias (edición genética de embriones antes de implantarlos para eliminar las causas hereditarias y la predisposición a enfermar) y la producción de animales de granja para beneficio humano (edición genética para incrementar la productividad, reforzar la resistencia a las enfermedades, conseguir mejoras nutritivas o de otro tipo, etc.). Estas áreas de trabajo se han priorizado por motivos muy distintos: en el primer caso, no porque estimásemos que las aplicaciones sean inminentes sino porque las cuestiones son sumamente complejas y porque todo cambio normativo requerirá mucho tiempo; en el caso del ganado, por el contrario, las aplicaciones tienen menos relevancia pública y por lo tanto se debaten

menos, pero serán más inmediatas. En la segunda categoría —áreas que requerirán acción en un futuro próximo— hemos englobado el control de plagas y de vectores mediante impulsores genéticos habilitados con CRISPR/Cas9, los animales humanizados y los xenotrasplantes. La tercera categoría —aplicaciones que simplemente hay que vigilar— comprende las terapias celulares (que, aunque sea por el momento, están bien reguladas), la fitotecnología y el conjunto más difuso de cuestiones relativas a los cambios en las pautas de uso de la tecnología.

El trabajo sobre el primer proyecto —reproducción humana— está en marcha desde octubre de 2016. Desde el comienzo, a modo de orientación, el grupo de trabajo se impuso la máxima de «empezar por la realidad», lo cual ha significado tres cosas, todas ellas igualmente importantes. La primera es que conviene partir de una «comprensión detallada de las posibilidades y limitaciones técnicas» de la edición genética (y las tecnologías instrumentales) y de una valoración realista de la investigación actual, en lugar de dejarse llevar por la hipérbole. Esto no equivale a negar el interés en lo que pueda depararnos la edición genética; al contrario, dado que el proyecto atañe en gran medida a asuntos de gestión pública, las reflexiones han estado orientadas por diferentes escenarios de futuro ante los que no podemos mantenernos indiferentes.

En segundo lugar, el informe «empieza por la realidad» al describir «las aplicaciones más próximas y más probables» de la edición genética (sopesando la fundamentación moral de cada una) y analiza cómo van a ampliarse sus usos y cuál será la evolución del debate. Esto no significa detenerse en cada uno de los posibles usos de forma aislada, sino estudiar las conexiones y las distinciones entre ellos, en particular lo que ocurrirá cuando se consoliden las tecnologías de edición genética. En teoría, las condiciones para ello serán complejas e interdependientes.

El tercer sentido de la máxima, por tanto, consiste en reconocer que todo uso de la edición genética siempre estará «incluido en un contexto de realidades sociales y políticas» y eventualmente dependerá de diversas condiciones interrelacionadas de carácter moral, jurídico, epistémico, práctico, económico y tecnológico. Dicho de otro modo, hay que imaginar que las normas pueden cambiar, de forma más o menos ordenada o más o menos traumática, y que, si no lo hacen, igualmente habrá consecuencias moralmente relevantes.

Este trabajo finalizará en 2017, tras lo cual pasaremos al proyecto de los animales de granja, que nos mantendrá ocupados todo el año siguiente. En esta segunda fase, en la que pretendemos extraer conclusiones normativas, el Nuffield Council estudiará, de hecho, la repercusión de las conclusiones conceptuales de su trabajo anterior, a saber: que la investigación en edición genética ya converge con sus aplicaciones potenciales y viene determinada por estas; que dicha investigación, por tanto, concierne al interés público desde su propia concepción; que su reglamentación no debe recaer únicamente en la comunidad científica; que la edición genética pone en entredicho las distinciones categóricas en las que se basan muchos sistemas normativos de biotecnología y biomedicina; que la gestión pública futura debe tener en cuenta la pluralidad de posturas morales y valorar las diferentes narrativas sobre el progreso tecnológico y social; y que las conclusiones extraídas en un caso determinado pueden tener consecuencias significativas para otros casos y otros territorios.

Notas

1. Hay dos mecanismos de reparación: la unión de extremos no homólogos, en la que queda alterada la función del gen por la adición o eliminación incontrolada de nucleótidos («indeles») en el punto de la reparación, y la reparación directa por homología, que dirige una secuencia de ADN preparada para insertarse en el punto de discontinuidad. Entre otras cosas, la eficacia varía notablemente en función de la técnica que se utilice (la reparación directa suele ser menos eficaz).
2. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, et al. «A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity». *Science* 2012;337(6096):816-21. Slaymaker IM, Gao L, Zetsche B, et al. «Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity». *Science* 2016;351(6268):84-8.
3. La edición genética se ha promovido no solo dentro de la investigación, donde se encuadra en un creciente relato colaborativo del emprendimiento científico, sino también en el discurso público, donde se presenta como

una innovación revolucionaria sobre un terreno poco preparado, aplaudida por carismáticos y mediáticos adalides y ensalzada en los editoriales de las revistas científicas.

4. El profesor Albert Weale (presidente del Nuffield Council entre 2008 y 2012).
5. Prueba de la rapidez con la que se ha impuesto la técnica CRISPR/Cas9 en las ciencias biológicas es que la edición genética no se sometió al proceso habitual de planificación del Nuffield Council, ya que normalmente se habría considerado como un posible proyecto o se habría tratado en una «reunión de perspectiva» uno o dos años antes de constituir el grupo de trabajo. En este caso, el Nuffield Council estimó, en una reunión ordinaria a mediados de 2014, que los avances que estaban produciéndose merecían que se reconsiderasen las prioridades de trabajo.
6. Aunque la cuestión se ha mencionado en repetidas ocasiones, el Reino Unido por ahora no cuenta con un comité nacional de ética, a diferencia de muchos países europeos, en parte porque esta función ya la suple el Nuffield Council, que además mantiene vínculos con los comités nacionales de otros países.
7. Nuffield Council on Bioethics. *Genome editing: an ethical review* (Londres: Nuffield Council on Bioethics, 2016). Nuffield Council on Bioethics: *Emerging Biotechnologies: technology choice and public good* (Londres: Nuffield Council on Bioethics, 2012).
8. Sobre la importancia relativa de las «tecnologías en uso», véase: Edgerton D. (2008): *The Shock of the Old: technology and global history since 1900* (Londres: Profile Books).
9. «Cuando hablamos de “biotecnología”, entendemos un conjunto productivo de conocimientos, prácticas, productos y aplicaciones. “Nuevo” significa que el conjunto está en proceso de ensamblaje». Nuffield Council on Bioethics (2012): *op. cit.*
10. «Si reconocemos la incertidumbre como característica irreductible de las nuevas biotecnologías, habrá que tratar con cautela toda promesa de que una determinada biotecnología producirá unos determinados resultados

- o “repercusiones”. Ello no implica que no sea ético perseguir determinados resultados; de hecho, es indispensable. El propósito de este escepticismo es prestar atención al error de comprometerse prematuramente con dos tipos de posibles marcos: en primer lugar, interpretar que los “problemas” sociales están supeditados a las soluciones tecnológicas (en general o en particular) y por tanto que impiden explorar otros tipos de respuesta; en segundo lugar, centrar excesivamente el desarrollo de las biotecnologías en soluciones para problemas concretos y por tanto no percibir toda la variedad de posibles efectos beneficiosos que pueden comportar, quizás en contextos radicalmente distintos». Nuffield Council on Bioethics (2012): *op. cit.*, párrafo 4.26.
11. El informe puede consultarse y descargarse desde la web del Nuffield Council: <http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing>. La versión impresa se acompaña de una «guía breve».
 12. El informe preliminar, cuyos autores son la doctora Ainsley Newson y el doctor Anthony Wrigley, y las actas del taller pueden descargarse de la web del Nuffield Council: <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-Editing-Briefing-Paper-Newson-Wrigley.pdf>.
 13. Puede consultarse la relación de integrantes en <http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing/working-party>.
 14. En el informe, se entiende que el concepto de «edición genética» incluye todas las técnicas actuales o posibles, incluida la modificación del epigenoma, aunque la técnica CRISPR/Cas9 constituye claramente un avance muy importante. El «poder transformador» es, junto con la «incertidumbre» y la «ambigüedad», una de las tres características distintivas de las nuevas biotecnologías que se describen en: Nuffield Council on Bioethics (2012): *op. cit.*
 15. El reciente informe del Nuffield Council sobre el diagnóstico prenatal no invasivo aborda la cuestión de los cambios normativos, concretamente en relación con el síndrome de Down; véase: Nuffield Council on Bioethics. Non-invasive prenatal testing: ethical issues. Londres: Nuffield Council on Bioethics; 2017.
 16. Este tema se debatió en una reunión con expertos en genética reproductiva que organizó el grupo de trabajo del Nuffield Council sobre edición genética y reproducción humana el 23 de marzo de 2017.
 17. Sobre las modificaciones genéticas de la línea germinal como límite moral, véase: Mills P «Lame ducks might fly: genome editing, global consensus and geo-ethics». 2017. Bioethics Forum (en prensa).
 18. Bernard Williams B. «Which slopes are slippery?». En: Making sense of humanity and other philosophical papers 1982-1993. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
 19. Véanse unas primeras posturas, por ejemplo, en: Lanphier, E. et al.: «Don't edit the human germ line». Nature 519, 410-411; y Baltimore D. et al.: «A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification». Science 19 (marzo de 2015); Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (declaración: abril de 2015); entidades financiadoras de la investigación en el Reino Unido (declaración: septiembre de 2015). Algunos ejemplos de declaraciones e informes de sociedades científicas y organismos públicos son: The Hinxton Group (declaración: septiembre de 2015); Comité Internacional de Bioética de la UNESCO (informe: octubre de 2015); Comité de Bioética del Consejo de Europa (declaración: diciembre de 2015); Instituto Nacional de la Salud y de Investigaciones Médicas de Francia (recomendaciones: junio de 2016); Real Academia Holandesa de las Artes y las Ciencias (declaración de postura: noviembre de 2016); Comité Estadounidense de Genética Médica (declaración: enero de 2017); Academias Estadounidenses de las Ciencias, las Ingenierías y la Medicina (informe: febrero de 2017); Academia Alemana de las Ciencias (informe: marzo de 2017); Consejo Asesor Científico de las Academias Europeas (informe: mayo de 2017).
 20. La tecnología de recombinación del ADN permite ensamblar fragmentos de ADN de diferentes organismos e insertarlos en una célula viva capaz de reproducirse. La conferencia se celebró en 1975 en el centro de convenciones Asilomar (en la península de Monterrey, California). Véase un análisis comparativo con la situación de Asilomar en: Jasanoff S, Hurlbut JB y Saha K: «CRISPR democracy: gene editing and the need for inclusive

- deliberation». *Issues in Science and Technology*. 2015;32(1). Disponible en: <http://issues.org/32-1/crispr-democracy-gene-editing-and-the-need-for-inclusive-deliberation/>.
21. En relación con los embriones tripronucleares, véase: Liang P, Xu Y, Zhang X, et al. «CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes». *Protein and Cell*. 2015;6(5):363-72. En relación con la moratoria, véase: Lanphier et al. (2015). Véanse asimismo los informes del Hinxton Group y del comité organizador de la cumbre mundial de las Academias de Ciencias de los Estados Unidos.
 22. Quizá se trate de una imagen un tanto idealizada. La investigación también está sujeta a los intereses nacionales y algunos países que han invertido sustancialmente en investigación biotecnológica para su desarrollo económico, como el Reino Unido, han priorizado la edición genética como un área que debe gozar de inversiones y de condiciones regulatorias favorables.
 23. En relación con la primera aplicación, resulta instructivo el caso de la donación de mitocondrias; en el caso de la transferencia de tecnologías, un ejemplo obvio es la combinación de impulsores genéticos y edición genética, diseñada en el Norte para actuaciones de salud pública en el Sur (entendiendo Norte y Sur como bloques geopolíticos mundiales).
 24. La idea de la geoética se describe brevemente en el siguiente artículo publicado en el blog del Nuffield Council: «CRISPR in South America: a case for 'liberation genomics'?». Disponible en: <http://nuffieldbioethics.org/blog/crispr-south-america-case-liberation-genomics/>.
 25. Véase, no obstante: Weisberg SM, Badgio D y Chatterjee A: «A CRISPR New World: Attitudes in the Public toward Innovations in Human Genetic Modification». *Frontiers in Public Health*. 2017;5:117; véase también el blog de Brigitte Nerlich: <http://blogs.nottingham.ac.uk/makingsciencepublic/2017/06/16/metaphors-really-matter/>.
 26. Las últimas investigaciones con gametos derivados de células madre, por ejemplo, que podrían convertirse en una tecnología instrumental que facilite la modificación genética transgeneracional con edición del genoma, no se circunscriben a la noción tradicional de la integridad de la «línea germinal»; véase: Zhou et al.: «Complete Meiosis from Embryonic Stem Cell-Derived Germ Cells In Vitro». *Cell Stem Cell*, 2016; 18(3):33040; Hikabe et al. «Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line». *Nature*; 2016 (cartas).
 27. Esta última cuestión, en concreto, se abordará en el próximo informe del Nuffield Council sobre edición genética y reproducción humana.

**Distintas aplicaciones
de la edición genética**

La tecnología de CRISPR/Cas9 en células: el estado actual en investigación

Carlo Carolis

Jefe de la Unidad de cribado biomolecular y tecnologías de las proteínas del Centro de Regulación Genómica, Barcelona

Los recientes avances en la edición del genoma con nucleasas programables han abierto nuevas vías para múltiples aplicaciones, desde la investigación básica hasta la terapia clínica. La facilidad de uso de esta tecnología —y particularmente las revolucionarias nucleasas de secuencias palindrómicas repetidas inversas (CRISPR/Cas9)— nos permitirá mejorar nuestra comprensión de la variación genómica en los procesos de una enfermedad a través de modelos celulares y animales. Esta técnica está siendo promovida por la precisión y exactitud en la edición genética. La aparición de nuevos enfoques metodológicos también ha cambiado la velocidad y la accesibilidad a la ingeniería del genoma como un enfoque de investigación disponible para la comunidad científica.

El uso de CRISPR/Cas9 ha demostrado ser capaz de producir relativamente rápidos cambios genómicos discretos en células madre tan pequeñas como mutaciones puntuales denominadas «ediciones genéticas» de forma rutinaria, logro que no se alcanzaba previamente con regularidad. Por el contrario, los enfoques anteriores que trataban de crear modificaciones tan discretas, incluyendo los *knock-ins* definidos, eran laboriosos, y a menudo dejaban tras de sí grandes alteraciones como los «cassettes» de selección de antibióticos que requerían un segundo paso para su eliminación y a veces no funcionaban. Miles de laboratorios hoy en día tienen acceso y han pedido (por solo una tarifa nominal, en muchos casos, en el repositorio sin fines de lucro Addgene) los materiales necesarios CRISPR/Cas9 como plásmidos para introducir alteraciones genéticas en las células madre.

En los últimos años, la fabricación de ratones modificados genéticamente —incluso con cambios relativamente grandes e imprecisos, como los *knock-outs* de genes particulares— dependía de la introducción de ADN mediante recombinación homóloga en células madre embrionarias de ratón (mESC) y una posterior reproducción para obtener el fondo genético correcto para facilitar el *knockout* genético/*Knock-in* (usando tecnologías de recombinación tales como el sistema Cre-Lox). Este proceso fue tan lento y costoso que estas consideraciones se convirtieron en obstáculos para la investigación y algunos laboratorios individuales no pudieron participar en este tipo de trabajo. Sin embargo, no obstante, esta tecnología transformó la genética del ratón. Hoy en día la fabricación de un *knockout* o ratón transgénico u otro organismo modelo a través de nuevos métodos como *zinc zinc nucleases* (ZFN), TALEN y CRISPR/Cas9 es un proceso relativamente mucho más rápido debido a la capacidad de estas moléculas de dirigirse a determinados genes específicos y cortar el ADN, estimulando los mecanismos de reparación del ADN que resultan en la interrupción del gen, la inserción y la mutación con una tasa elevada. Tanto en el pasado utilizando métodos dependientes de la recombinación homóloga y ahora con CRISPR y otros enfoques de modificación genética, la producción de ratones genéticamente modificados se basa en la introducción de materiales de genes diana y, a su vez, los cambios genéticos deseados específicamente en primer lugar en mESC y, en última instancia, en cigotos. Los mESC modificados fueron utilizados, y todavía se utilizan a través de la manipulación de embriones para producir embriones mutantes y en última instancia los ratones. Sin embargo, en principio CRISPR y otras herramientas de ingeniería genética tales como TALEN pueden ser utilizadas en cualquier tipo de especies de células madre o germinales, incluyendo humanos. La creciente capacidad de producir cambios genéticos específicamente en células madre y germinales humanas ha estimulado una gran emoción tanto científicamente como en términos de potenciales aplicaciones de traducción para abordar enfermedades genéticas desafiantes clínicamente, en particular las que son monogénicas. Al mismo tiempo, este avance tecnológico de la ingeniería genética de las células humanas ha suscitado un intenso debate acerca de las nuevas cuestiones sociales y bioéticas que conlleva. El uso de la tecnología de modificación genética en células madre y germinales pluripotentes humanas, sobre todo si esta investigación

finalmente pudiera avanzar fuera del laboratorio en un entorno clínico o reproductivo, es emocionante pero también muy controvertido.

Estudios en animales basados en células y en vivo

La modificación del genoma de las células madre con el sistema CRISPR/Cas9 proporciona un mayor nivel de control sobre el desarrollo y la expresión génica, lo que nos permite desbloquear la naturaleza del genoma humano. Además de la simple edición del genoma, es posible modificar los niveles de expresión génica. La variante dCas9 es una versión desactivada, la cual se puede combinar con factores de transcripción que permiten la regulación de la expresión de un gen sin modificar su secuencia. Con un nivel tan alto de control sobre el genoma, ahora podemos crear modelos de control y así mimetizar con más precisión las enfermedades *in vivo*.

Mediante la inserción y delección, así como la regulación de la expresión, aumentando o disminuyendo los niveles de expresión de genes, es posible dilucidar el propósito y los efectos de cualquier región genómica. Si a todo esto le añadimos la capacidad de las células madre para formar estructuras 3D, y el aumento en la complejidad de los organoides para incluir la vascularización y la inervación neuronal, podemos entender lo que sucede en niveles de organización más complejos que cultivos celulares.

Las aplicaciones de CRISPR/Cas9 se han expandido a campos tales como productos agrícolas, ganado, enfermedades, modelado y terapéutica. En la terapia génica, los genes en las células enfermas y los tejidos se pueden corregir por dos enfoques: edición *ex vivo* e *in vivo*.

En la terapia *ex vivo*, la población de células diana se elimina del cuerpo, se modifica utilizando una nucleasa programable y luego se trasplanta de nuevo al huésped original. Se evitan así las complicaciones debidas al rechazo inmunológico. Por el contrario, la terapia de edición *in vivo* implica la transferencia directa de reactivos de edición del genoma, como una nucleasa programable y plantillas del donante, en el cuerpo humano. Cada enfoque tiene ventajas y

desventajas, y se implementan de manera diferente para tratar trastornos particulares.

Ha habido ejemplos de técnicas de edición de genes aplicadas en líneas celulares de una enfermedad y en modelos de ratón de una enfermedad. Además, los científicos han informado de distintas series de aplicaciones terapéuticas con la edición del genoma utilizando células madre. Entre otras, las siguientes:

Inactivación o corrección de mutaciones deletéreas

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es la enfermedad genética fatal más prevalente transmitida a través del cromosoma X. La distrofina genética consta de 79 exones, y varios tipos de mutaciones en las secuencias de exones conducen a DMD. Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para la DMD, pero la edición del genoma tiene el potencial de restablecer la expresión de un gen de la distrofina modificado. La edición del genoma ha sido eficaz en DMD en pacientes que carecen de exón 44. En este caso, la corrección se realizó *ex vivo* en células madre pluripotentes inducidas (iPSC).¹

Inserción de una mutación correctiva o protectora

La hemofilia es causada por diferentes mutaciones genéticas en el factor de coagulación VIII (F8) para la hemofilia A y en el factor de coagulación IX (F9) para la hemofilia B. La terapia génica es una opción para tratar la hemofilia porque la corrección del gen defectuoso da lugar a la expresión permanente de la proteína funcional, e incluso el 1% de expresión de tipo salvaje del factor de coagulación VIII o IX es suficiente para conferir un efecto terapéutico.² Se utilizó el sistema CRISPR/Cas9 para dirigir cada lado de la inversión de ~ 600 kb y corregir la mutación en iPSC derivadas de pacientes de hemofilia.³

La anemia de células falciformes y la β -talasemia son causadas por mutaciones en el gen HBB, resultando en un nivel inapropiado de la cadena β -globina de la hemoglobina. Editar el locus β -globina por nucleasas objetivo representa una nueva estrategia para curar permanentemente las hemoglobinopatías.

Los científicos de CRISPR Therapeutics se están enfocando en el uso de la tecnología de edición de genes CRISPR/Cas9 con el fin de desarrollar terapias para pacientes con enfermedad de células falciformes y beta-talasemia tomando células progenitoras CD34 positivas y «reingenierándolas» para producir hemoglobina fetal que pueda reemplazar la hemoglobina adulta.

Interrupción del ADN viral

La estrategia de edición génica más avanzada es la modificación *ex vivo* de las células T para eliminar el gen de la cinamoil-CoA reductasa 5 (CCR5), resultando en resistencia a la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Este es uno de los pocos casos en los que un tratamiento que explota la maquinaria de edición de genes se ha utilizado en ensayos clínicos. Esta idea fue validada clínicamente cuando un paciente infectado con VIH recibió un trasplante de células madre de un donante con una delección homocigótica en el alelo CCR5, dando como resultado niveles indetectables de VIH y restauración de los recuentos normales de células T CD4 +.⁴

Todos los cánceres albergan mutaciones múltiples que hacen que las células crezcan progresivamente y expresen fenotipos malignos. Estas mutaciones pueden clasificarse en cuatro tipos: oncogenes, supresores de tumores, factores epigenéticos y loci de control, y genes de quimiorresistencia. El sistema CRISPR/Cas9 representa una herramienta potente, altamente específica y adaptable para corregir tales mutaciones y tratar los cánceres que las contienen. Mientras que los cambios oncogénicos se producen en muchos cánceres y juegan un papel importante en la proliferación de células malignas, los oncogenes como el receptor tirosina quinasa Erb2 pueden ser atacados directamente por CRISPR/Cas9.

Desde otra perspectiva, es posible utilizar CRISPR/Cas9 para introducir mutaciones causantes de cáncer en líneas celulares humanas y modelos animales. En este contexto, se han construido hasta la fecha las siguientes líneas celulares: cáncer de pulmón, leucemia mieloide aguda, cáncer de hígado y cáncer de páncreas.

Conclusiones

Desde el descubrimiento de los rasgos hereditarios y el posterior hallazgo del ADN, los seres humanos hemos tratado de descifrar y manipular el código genético para entender la biología y el tratamiento de las enfermedades. Los estudios de genes *in vivo* han evolucionado de limitarse a exámenes de expresión exógena por vectores plasmídicos insertados en células, a enfoques mucho más precisos y eficientes. La manipulación de genes en células madre es de particular interés para la generación de organismos genéticamente modificados y los estudios de desarrollo y modelación de enfermedades. Aprovechando la recombinación homóloga, las modificaciones genómicas fueron posibles en las células madre de ratones y otros organismos modelo, aunque utilizando procesos laboriosos y que consumen mucho tiempo con bajas tasas de éxito. En la última década, el rápido desarrollo de nucleasas dirigidas para la edición de genes ha estimulado un aumento exponencial en las modificaciones genéticas de células somáticas, de vástago e incluso de células germinales con el desarrollo continuo de nuevas terapias y aplicaciones de biología sintética. Nuevas fronteras ya son evidentes en este campo, incluyendo la edición de genes germinativos humanos, que probablemente seguirán estimulando el debate en las próximas décadas.

Notas

1. Li HL, Fujimoto N, Sasakawa N, et al. Precise correction of the dystrophin gene in duchenne muscular dystrophy patient induced pluripotent stem cells by TALEN and CRISPR-Cas9. *Stem Cell Reports*. 2015;4:143-154.
2. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2011;365:2357-2365.

3. Park CY, Kim DH, Son JS, et al. Functional correction of large factor VIII gene chromosomal inversions in hemophilia. *Cell Stem Cell*. 2015;17:213-220.
4. Hutter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360:692-698.

Aplicación en células reproductoras

Anna Veiga

*Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona,
Dexeus Salud de la Mujer, Hospital Universitari Dexeus,
Barcelona*

A partir de la información disponible hasta el momento, plantearé las distintas posibilidades de poder alterar el genoma de las células reproductoras (en este caso de embriones, ovocitos o espermatozoides), las posibles aplicaciones en reproducción asistida, para qué casos estaría justificado o sería útil llevar a cabo esta edición genética y para qué serviría. También incidiré en las limitaciones actuales de esta técnica y si realmente estamos muy cerca o todavía lejos de poderla utilizar, sin olvidar cuáles son los peligros que conlleva.

Cuando hablamos de edición genómica o genética de las células reproductoras, en inglés *germline genome editing*, estamos hablando de la posibilidad de editar el genoma de gametos (óvulos y espermatozoides), embriones, y también de las células precursoras de los gametos. En este caso, por ejemplo, de las células que darán lugar a los espermatozoides o incluso de las células madre pluripotentes que después podríamos utilizar para convertirlas en gametos. Por tanto, todas estas estructuras celulares serían las que podríamos modificar genéticamente y conllevaría que la descendencia resultante tendría su genoma modificado.

Cuando hablamos de modificar las estructuras somáticas de un individuo, estamos únicamente modificando a aquel individuo en concreto. Es decir, le podemos plantear si quiere que le sometamos o no a esta modificación, informarle de los posibles riesgos que conlleva. En cambio, si estamos modificando un óvulo, unas células productoras de espermatozoides o un embrión, quienes serán afectados por esta modificación serán respectivamente los embriones que se deriven de estos gametos, así como la descendencia que nacerá en el caso de que se implante el embrión modificado.

La máxima eficacia en cuanto a la modificación de la línea germinal se obtiene cuando se modifica genéticamente un cigoto, el óvulo acabado de fecundar. Si

la modificación tiene lugar de forma correcta, todas las células que se deriven de esta célula tendrán esta modificación genética.

Si modificamos un embrión en un estadio más avanzado del desarrollo, cuando este embrión tiene cuatro, ocho o dieciséis células, corremos el riesgo de que esta modificación no suceda de una forma homogénea en todas las células y, por tanto, el concepto que debemos tener claro es que básicamente, en esta fase de cigoto, justo después de la fecundación, es cuando deberíamos esperar un resultado más favorable.

Algunos ejemplos

En 2014 intentaron modificar la línea germinal a través de la modificación de un cigoto de ratón. En concreto se utilizó el modelo de ratón de la enfermedad de la distrofia muscular de Duchenne.¹ Se propusieron corregir el gen de la distrofina. Lo consiguieron y obtuvieron una eficiencia variable. En este caso obtuvieron animales mosaicos, uno de los principales problemas que pueden derivarse de la edición genética, entre un 2 y un 100 por ciento.

También se ha trabajado con modelos más cercanos a la especie humana. Así, se ha publicado la corrección de dos genes en una especie de primate no humano, el *Cynomolgus Monkey*, con la técnica del CRISPR/Cas9 y mediante otras metodologías como TALEN o *zinc-finger nucleases*.²

En otra investigación, de nuevo con primates no humanos, se intentó simular un modelo de una inmunodeficiencia humana. En este caso se introdujo un gen de la inmunodeficiencia en estos cigotos, para que estos embriones se parecieran a humanos que tienen este tipo de patología. Se obtuvieron resultados suficientemente buenos como para considerar la investigación un modelo de referencia para esta patología.³

CRISPR/Cas9 en embriones humanos

La técnica de edición genómica de CRISPR/Cas9 se ha utilizado en embriones humanos y esto se ha demostrado en tres publicaciones, todas de investiga-

dores chinos, aunque las revistas donde se han publicado tienen un impacto limitado. Estas publicaciones carecen de determinada información sobre permisos o las consideraciones que los grupos o comités de bioética pueden haber dado para que estos experimentos se puedan llevar a cabo.

En la primera publicación (Liang, 2016)⁴ se explica cómo se modificaron embriones con tres pronúcleos. Son embriones mal fecundados y por tanto no pueden utilizarse para ser transferidos. Esta primera publicación ya evidenciaba que había algunos problemas con la edición genómica porque la eficiencia era baja y porque se observaba un cierto mosaicismo, es decir, no todas las células expresaban homogéneamente las modificaciones que se habían introducido. Este artículo acaba con la recomendación de que se precisa mejorar en cuanto a la eficiencia de la técnica y en cuanto a la resolución de este tipo de problemas antes de plantearse cualquier posibilidad de utilizar esta metodología desde el punto de vista clínico.

Al poco tiempo de esta publicación, apareció un segundo artículo, en este caso en el *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, una revista más próxima para los que trabajamos en reproducción asistida. En este caso también se utilizaban cigotos de tres pronúcleos. Esta publicación demuestra de nuevo la posibilidad de modificar genéticamente cigotos humanos, introduciendo en ellos un determinado gen (Kang, 2016).⁵

El tercer artículo, el más reciente, explica que esto se ha vuelto a hacer con embriones con dos pronúcleos,⁶ es decir con cigotos normales, bien fecundados. Esta publicación demuestra que el sistema CRISPR/Cas9 es efectivo y sirve para editar el genoma en los cigotos, los embriones con dos pronúcleos de la especie humana.

Los principales problemas de esta técnica son su baja eficiencia y el hecho de que aparezca el mosaicismo, que hace que las células sean distintas y que en unas funcione la edición genómica y en otras no. Por otra parte, si se quiere asegurar de que realmente todo el embrión tiene una determinada constitución genética, la que esperamos después de la edición, debemos analizarlo por completo y no únicamente la parte del genoma que hemos intentado modificar. Con esta técnica sucede un fenómeno llamado *off-target effects*. Significa que no solo se producen las modificaciones que se pretenden, sino que, al

azar, en el genoma se dan otros cambios por el hecho de haber modificado una parte de forma voluntaria. Por ello, las limitaciones de esta técnica nos deben proporcionar la cautela necesaria para pensar que el CRISPR no está todavía listo para poder ser utilizado.

Con respecto a las indicaciones relativas a la edición del genoma de embriones, en un artículo reciente de la revista *Human Reproduction Update*, Vassena y cols.⁷ revisan aquellas en las que CRISPR/Cas9 sería una técnica necesaria.

En la mayoría de patologías genéticas, sobre todo si uno de los dos miembros de la pareja tiene una patología dominante o los dos tienen una patología de tipo recesivo, el diagnóstico genético preimplantacional es actualmente la metodología más adecuada para intentar evitar el nacimiento de un niño con problemas. No tiene ningún sentido en estos casos que nos planteemos editar el genoma del embrión producido por estas parejas. Lo indicado es abstraer la célula del embrión, analizarla y ver si realmente este embrión está afectado de la patología. Los embriones afectados se descartan, y los embriones sanos se transfieren. Por tanto, la mayoría de estas patologías genéticas tienen una solución más simple, menos arriesgada, más eficaz y disponible en la mayoría de centros de reproducción asistida.

Vassena menciona en su artículo otras patologías en las que sería indicado utilizar CRISPR/Cas9 debido a que no habría la posibilidad de seleccionar embriones sanos ya que no se producirían. Por ello en los casos en que la patología genética o el tipo de patología genética solo pudieran dar lugar a embriones enfermos, la única solución que tendríamos sería evidentemente intentar corregir estos embriones para que no tuvieran esta patología.

En enfermedades que no tienen una mutación genética bien identificada, si son, por ejemplo, enfermedades con un origen poligénico en las que intervienen distintos factores, será difícil intentar modificar todos los factores a la vez para poder solventar el problema.

Se podría plantear también la posibilidad de modificar características no médicas, que no sean patologías: el color de los ojos o el pelo, la inteligencia o la forma de comportarse o de practicar un deporte determinado. En estos casos

hay una limitación importantísima, y es que estas características no tienen un origen en un único gen, pues estamos hablando de características ligadas a muchos genes, sin olvidar que el ambiente juega un papel importantísimo en la expresión de tales genes.

La edición genómica puede usarse también para modificar genes relacionados con la infertilidad. Existen patologías ligadas a la infertilidad como pueden ser las deleciones del cromosoma Y en los casos de azoospermia en el varón, u ovario poliquístico o la endometriosis en la mujer, en el que se ha encontrado un origen genético y, en este caso, lo que se puede intentar es reparar estas mutaciones para conseguir que los embriones que se produjeran no fueran más portadores de estas patologías, por lo que los niños que nacerían serían completamente sanos y no infértiles.

Por otro lado, también se está trabajando en la eliminación de mutaciones de ADN mitocondrial, y la técnica del CRISPR/Cas9 igualmente se ha usado eficientemente en estas patologías.

Es importante mencionar que el CRISPR/Cas9 es una herramienta excelente para la investigación básica. Permite en un embrión silenciar o potenciar el efecto de un gen lo que posibilita entender cuál es la función de ese gen. Esto puede servir en casos, por ejemplo, en que se quiera determinar la función de los genes que están implicados en el desarrollo del embrión, en su implantación.

La técnica de edición genómica no puede usarse actualmente con la suficiente precisión y seguridad para que los investigadores clínicos puedan plantearse la posibilidad de modificar embriones humanos en la práctica clínica.

Distintas sociedades científicas y grupos de bioética han publicado recomendaciones que aconsejan la prohibición de la edición genómica en la línea germinal en el humano hasta que no se resuelvan los problemas técnicos que conlleva y se obtenga una eficiencia y seguridad adecuadas. La investigación básica en la línea germinal debe promoverse para alcanzarlas.

Notas

1. Long Ch, McAnally J, Shelton J, et al. Prevention of muscular dystrophy in mice by CRISPR/Cas9-mediated editing of germline DNA. *Science*. 2014; Sep. 5; 345(6201):1184-1188.
2. Niu Y, Shen B, Cui Y, et al. Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RNA-mediated gene targeting in one-cell embryos. *Cell*. 2014; Feb. 3; 156(4):836-843.
3. Sato K, Oiwa R, Kumita W, et al. Generation of a Nonhuman Primate Model of Severe Combined Immunodeficiency Using Highly Efficient Genome Editing. *Cell Stem Cell*. 2016. Jul. 7; 19(1):127-138.
4. Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell*. 2015; 6(5):363-372.
5. Kang X, He W, Huang Y, Yu Q, Chen Y, Gao X, et al. Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016; 33(5):581-588.
6. Tang L, Zeng Y, Du H, Gong M, Peng J, Zhang B, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Molecular Genetics and Genomics*. 2017; 292(3):525-533.
7. Vassena R, Heindryckx B, Peco R, Pennings G, Raya A, Sermon K, et al. Genome engineering through CRISPR/Cas9 technology in the human germline and pluripotent stem cells. *Human Reproduction Update*. 2016; 22. dmw005. 10.1093/humupd/dmw005.

La edición genómica en plantas, en animales (no humanos) y en el medio ambiente

Pere Puigdomènech

*Centre de Recerca en Agrigenòmica CSIC-IRTA-UAB-UB
(Campus UAB, Barcelona)*

La edición genómica puede ser una herramienta que enriquezca las posibilidades de que disponen los programas de mejora de plantas cultivadas y de animales de granja. Aparece en un momento en el que se produce una acumulación enorme de información sobre los genomas de animales y plantas y en el que se exploran nuevas vías para convertir la riqueza del conocimiento que se está adquiriendo en nuevas variedades y razas que puedan ser interesantes para la agricultura y la ganadería del futuro. El desarrollo de estas herramientas ha abierto un debate relativo al marco regulatorio de su uso y los aspectos éticos relacionados, entre otros, con el bienestar animal y con la propiedad intelectual de sus desarrollos. Algunas propuestas como el *gene drive* están dando lugar a un intenso debate alrededor de sus posibles efectos sobre el medio ambiente.

Nuestro conocimiento de los genomas de las especies de plantas y animales en las que se basa la agricultura y la alimentación ha crecido de forma acelerada en los últimos años. Ello ha sido debido a la aparición de nuevas tecnologías que han abaratado y facilitado la secuenciación a una velocidad todavía mayor que la del desarrollo de los sistemas de computación. El primer genoma de una planta, la especie modelo *Arabidopsis thaliana*, se comenzó a publicar en 1998 y se completó en 2001. El año 2010 ya se habían publicado una docena de genomas de especies vegetales y actualmente se ha superado probablemente el centenar. Estos resultados han puesto de relieve la enorme diversidad en el tamaño de los genomas vegetales, yendo de genomas diminutos como el de la planta carnívora *Utricularia* (con unas 80 Mbases) hasta genomas enormes como los de las coníferas (entre las 5.000 y las 30.000

Mbases). Es interesante que estos genomas parecen codificar para un número parecido de genes. También se han secuenciado colecciones de genomas de individuos o variedades en el interior de especies cultivadas como ha sido el caso del arroz, de la que ya se publicaron más de mil secuencias de variedades distintas. Con ello se tiene acceso a la variabilidad genómica de la especie, lo que posibilita la comprensión de la adaptación de las especies a entornos distintos y de las bases genéticas de los fenotipos que son importantes para la mejora genética.

Lo mismo ha ocurrido en el conocimiento de los genomas de los animales de granja y ya se dispone de genomas de referencia de especies como el bovino o el porcino o de aves como la gallina o el pato. En algunos casos como el de los bovinos, la mejora basada en el genoma ya es una aproximación establecida y es posible que se vaya extendiendo a otras especies de animales de granja y de plantas cultivadas. De esta forma puede abrirse una puerta a la mejora de especies en las que no se ha efectuado un trabajo tan intenso como en aquellas en las que basamos nuestra agricultura y que se identificaron en los inicios del Neolítico. En cualquier caso todo proyecto de mejora se basa en tener a la disposición del mejorador poblaciones de individuos de una especie determinada que estén lo mejor caracterizadas posible y que posean grados de variabilidad genética lo más ricos posible en relación con las variaciones que se desean introducir. Quien comienza un programa de mejora puede encontrarse con que no tiene a su disposición poblaciones en las que exista la variabilidad genética deseable para emprender el trabajo. Por ello se han puesto en marcha metodologías que incrementan la variabilidad de las especies cultivadas, es decir métodos para producir mutaciones en su ADN, y es en este aspecto en el que intervienen las nuevas metodologías de edición.

La mutagénesis se ha realizado clásicamente utilizando aquellos agentes que se sabe actúan sobre el ADN produciendo cambios en su secuencia. Se trata esencialmente de sustancias químicas de acción mutagénica o de radiaciones ionizantes que se han utilizado para producir mutantes que han entrado en los programas de mejora de especies cultivadas y que se usan en agricultura. Estos agentes producen mutaciones al azar en el genoma, debiéndose con posterioridad seleccionar aquellas plantas que presentan las características adecuadas. Por esta razón los nuevos métodos de mutagénesis dirigida han

recibido una atención tan grande por parte de quienes trabajan en mejora de plantas cultivadas (y también de animales, ya que en estos es difícil producir mutantes con la facilidad como se hace en vegetales). En consecuencia, se desarrollaron métodos basados en nucleasas, enzimas que producen roturas en la cadena del ADN, con especificidad creciente como es el caso de las meganucleasas o las unidas a proteínas de dedos de zinc o a péptidos que reconocen secuencias específicas de ADN como son los sistemas TALEN basados en el reconocimiento de secuencias específicas de ADN por parte de proteínas de patógenos de plantas. Finalmente, la posibilidad de utilizar el sistema bacteriano de defensa CRISPR junto a la nucleasa Cas9 ha resultado ser el más versátil y eficaz. Entre sus ventajas se puede destacar la posibilidad de realizar simultáneamente varias modificaciones del genoma, lo que en plantas se ha demostrado hasta más allá de cuarenta, o la posibilidad de producir una mutación puntual, pero también de introducir un nuevo gen en una localización precisa. Su desarrollo, unido a disponer de una información genómica de una riqueza tan grande, es lo que ha disparado la atención por la edición genómica en plantas y animales de granja.

El uso del sistema de edición genómica basado en el sistema CRISPR/Cas9 en plantas tiene un conjunto de requerimientos que definen sus ventajas y sus limitaciones. Por una parte, en su versión más usual, implica la transformación de células vegetales mediante los métodos disponibles que están basados en las bacterias del género *Agrobacterium* o en los métodos de la biolística. Ello implica que ciertas especies o variedades vegetales no son accesibles a su uso porque no es posible utilizar estos métodos para hacer llegar a la célula los elementos que reconocen y modifican el ADN. Si lo que se emplea son sistemas que no usan la transformación genética sino complejos de la proteína Cas9 con el ARN que la guía, es necesario introducirlos en células que se hallan en forma de protoplastos o por biolística y ello también está limitado en ciertas especies por razones de la capacidad de regenerar plantas enteras fértiles a partir de protoplastos. Una segunda limitación procede de la precisión del método. Se sabe que puede producir efectos fuera del lugar previsto de actuación, lo que se denomina efectos *off-target*. La experiencia demuestra que estos existen y que son difíciles de predecir, por lo que es necesario efectuar controles para asegurar que el genoma se ha modificado con el nivel de

precisión deseado. Finalmente hay que disponer de buenos genes candidatos para su edición. Ello quiere decir estar provistos de información suficientemente precisa sobre los efectos de interés que puede producir la mutación de un gen, una información de la que muchas veces no se dispone.

Otra de las limitaciones que existen en el uso de las técnicas de edición genómica son aquellas impuestas por las regulaciones existentes en distintos países para la aprobación del uso de plantas o animales que contienen alguna variación en su dotación génica, en la producción de alimentos o en su diseminación al medio ambiente. El caso más extremo es el que se presenta en Europa con las plantas modificadas genéticamente. Las directivas europeas imponen un análisis muy riguroso del riesgo que estas plantas pueden presentar en su uso, lo que implica la presentación de informes a las autoridades con datos de gran complejidad y de coste elevado. Este hecho y la imposibilidad de los responsables europeos para ponerse de acuerdo en la aprobación de estas variedades, representan una seria limitación a su uso. A mediados de 2017 no está todavía claro si las variedades producidas mediante edición genómica serán consideradas como modificadas genéticamente a efectos de su inclusión en las directivas que definen el control de estas. La decisión que se tome puede suponer una seria limitación de estas variedades al menos en Europa. Otra cuestión relacionada con la anterior es la posibilidad de utilizar el sistema de patentes para la protección de la propiedad intelectual de los genes modificados por edición genómica y, sobre todo, la extensión de la patente al conjunto de los genomas que las contienen.

En el caso de los animales modificados por edición genómica se dan un conjunto de cuestiones específicas. Una de ellas es que la edición genómica puede utilizarse para modificar animales que puedan emplearse ya sea como modelos para enfermedades humanas o como fuente de órganos para trasplantes a humanos. En este sentido la demostración de que las nuevas tecnologías pueden ser utilizadas para inactivar retrovirus de cerdos tal vez abra la puerta a nuevas posibilidades para los xenotrasplantes, los cuales habían sido prácticamente abandonados por el riesgo de que este tipo de virus pudiera activarse en humanos tras el trasplante. En animales surge también la cuestión de que en algunos casos ciertas modificaciones genéticas podrían dar lugar a problemas de bienestar animal si la modificación genética produce

fenotipos que pueden ser interpretados como lesivos para la salud del animal. En este sentido el análisis ético de estas cuestiones aparece como un requerimiento para su uso.

La edición genómica ha abierto también un nuevo tipo de posibilidades que son objeto de discusión. Por ejemplo, se ha propuesto que se pueda modificar el genoma de animales y plantas con genes que son activos a lo largo de la vida del animal y pueden transmitirse a la descendencia de forma que produzcan embriones letales o estériles. De esta forma sería posible acelerar la transmisión de caracteres genéticos a poblaciones de plantas o animales. En el caso de animales se ha propuesto que esta aproximación, denominada *gene drive*, podría ser usada para el control de poblaciones de animales que, como los mosquitos, son portadoras de enfermedades importantes y a veces son invasivas. El lanzamiento de este tipo de animales modificados genéticamente al medio ambiente es objeto de discusiones en diferentes países.

En conclusión, las nuevas tecnologías de edición genómica parecen estar bien adaptadas a su uso en programas dirigidos de mejora genética de plantas cultivadas y animales de granja. Para ello será necesario disponer de buenos genes candidatos para la modificación, lo cual es uno de los aspectos limitantes en este momento. Existen todavía interrogantes en cuanto a la predictibilidad de los efectos en diferentes regiones del genoma y en cuanto a las condiciones técnicas para llevar a cabo la introducción de los componentes del proceso de modificación en diversas especies. Se plantean también cuestiones de índole jurídica como su estatus en los temas de propiedad intelectual, así como de carácter ético en su uso en animales y en el medio ambiente. Todo este conjunto de cuestiones abiertas son objeto de discusiones y el resultado de las mismas acabará definiendo el marco en el que estas nuevas metodologías producirán nuevas variedades de plantas y razas de animales que quizá algún día encontraremos en nuestros campos.

CRISPR y patentes: retorno a un territorio conocido

Jesús Purroy

Emprendedor en biomedicina. Fundador de Àvida Biotech

Para situar el tema no tengo más remedio que remontarme al Génesis, concretamente al árbol de la ciencia. Se nutre de unas raíces profundas formadas por lo que llamamos «ciencia básica», y da unos frutos que a menudo denominamos «ciencia aplicada». La teoría de la evolución o los agujeros negros son algunos de los frutos no comestibles de la ciencia, pero este árbol da frutos de muchos tipos.

Entre las raíces y el fruto está el tronco, que es el proceso de desarrollo mediante el cual el conocimiento se convierte en productos como fármacos, placas solares o teléfonos móviles. Una parte del tronco son las patentes. No es la única, pero juega un papel importante en este proceso.

Una patente es un contrato entre un gobierno y un inventor, que concede a este último el derecho a impedir que cualquier otra persona fabrique y comercialice su invento. A cambio de este derecho el inventor tiene que explicar los detalles de su invención. De esta manera el saber se hace público. Hay otras maneras de proteger el conocimiento: por ejemplo, mediante un secreto industrial. En este caso el inventor no disfruta del derecho a impedir que otros lo copien, pero la información no es pública. El privilegio otorgado por la patente es temporal y restringido a un territorio. Para mantenerlo hay que pagar las tasas correspondientes. El propietario de una patente puede conceder licencias a otras entidades para que usen ese invento, y esto puede ser a cambio de una cantidad fija de dinero o una cantidad variable en función del resultado de la comercialización (conocidos como *royalties* o regalías).

No todo es patentable. La lista de excepciones es larga, y en el caso de la biotecnología incluye, entre otras cosas, a los seres vivos o partes de ellos. Para obtener una patente un inventor tiene que demostrar que su invento es nuevo

(no existía antes, ni siquiera sobre el papel), útil (hay que describir para qué se puede usar) y no obvio (no puede ser una modificación trivial de algo conocido). A simple vista puede parecer sencillo determinar si una invención cumple con estos requisitos, pero en la práctica puede llegar a ser muy complicado y resolverse solo tras un largo litigio.

Es importante tener en cuenta que poseer una patente no implica que el invento se pueda vender. Muchas patentes no llegan nunca al mercado, por razones variadas, entre ellas que simplemente no hay mercado para ese invento.

En el entorno académico, donde se crea la mayoría del conocimiento científico, el año 1980 marcó un hito importante. En Estados Unidos se aprobó la Ley Bayh-Dole, que permite a las universidades licenciar sus tecnologías patentadas. Antes de la aprobación de la Ley Bayh-Dole las patentes no se licenciaban, sino que se ponían a disposición del público de manera no restringida. Como resultado, ningún medicamento basado en una tecnología universitaria había llegado al mercado. Desde entonces se han desarrollado más de ciento cincuenta medicamentos basados en tecnologías desarrolladas en universidades públicas norteamericanas.

En España, la Ley de Reforma Universitaria de 1983 reguló las relaciones entre universidades y empresas, y dio lugar a la creación de las oficinas de transferencia tecnológica de las universidades. La Fundació Bosch i Gimpera fue la primera, vinculada a la Universidad de Barcelona, y ahora todas las universidades tienen un mecanismo de promoción de la tecnología y la creación de empresas a partir de inventos de sus profesores. El resultado tiene luces y sombras, pero este es un tema para otro día.

En este contexto destaca la aparición de un descubrimiento científico relacionado con la manipulación de genes, con una aplicación comercial evidente, con un potencial muy grande para generar ingresos y afectar tanto a la investigación como a la práctica clínica. La complejidad de patentar este tipo de inventos alarga el proceso durante años, y es motivo de debate tanto por su contenido científico como por sus implicaciones legales.

Me refiero a la patente americana 4.237.224, concedida en 1980 a Stanley Cohen y Herbert Boyer, de la Universidad de Stanford, en California, por un método para construir quimeras moleculares biológicamente funcionales.

Una quimera molecular es una molécula formada por fragmentos de moléculas diferentes, y si es biológicamente funcional quiere decir que puede participar en procesos biológicos de una manera efectiva. El lenguaje es poco intuitivo, pero el hecho es que poco después de la aprobación de la Ley Bayh-Dole estos investigadores obtuvieron una patente (en realidad, varias) sobre el uso de enzimas de restricción para cortar fragmentos de ADN. Esta es la principal tecnología subyacente a la industria biotecnológica, y tiene una importancia capital. El proceso empezó seis años antes, en 1974, y un desencadenante de su concesión fue el fallo judicial a favor de conceder una patente a Ananda Chakrabarty, un ingeniero que trabajaba en General Electric. Esta patente protegía unos microorganismos modificados para degradar petróleo. Este caso insólito, solicitar una patente sobre un organismo vivo, llevó a un juez a sentenciar que se podía patentar «cualquier cosa bajo el sol, siempre que estuviese hecha por el hombre». Es decir, no se puede patentar una bacteria cualquiera, pero sí una bacteria resultado de la manipulación genética. Con modificaciones y excepciones, este es el criterio que se sigue usando generalmente ahora.

La patente Cohen-Boyer caducó en diciembre de 1997. Hasta entonces 468 empresas obtuvieron licencias, y se comercializaron 2.442 nuevos productos que generaron ventas por valor de 35.000 millones de dólares. Stanford y el sistema universitario de California recibieron 255 millones de dólares hasta 2001. El tratamiento de esta patente ha servido de referencia para todas las que han venido después, en biotecnología y en otros sectores.

¿Cómo se relaciona esto con la situación de CRISPR? El paralelismo es muy claro, ya que en ambos casos se trata de una tecnología seminal, con un potencial de impacto científico y económico muy grande.

La ventaja en el caso de CRISPR es que existen referencias que ayudan a guiar el criterio de manejo de estas patentes.

De entrada, ni CRISPR ni Cas9 se pueden patentar como tales, porque son procesos y moléculas naturales. Lo que se persigue patentar son herramientas basadas en estos procesos, fabricadas en un laboratorio. Para los investigadores que trabajen en este campo, las herramientas pueden ser útiles, pero si no las quieren usar pueden continuar con su trabajo sin más.

Dos grupos lideran la carrera para obtener patentes de CRISPR. Por un lado, un consorcio formado por el Broad Institute, Harvard y el MIT, a partir de la investigación de Feng Zhang. Estos han licenciado sus patentes a una empresa, Editas Medicine, Inc. Por otro lado, la Universidad de Berkeley, la Universidad de Viena y Emmanuelle Charpentier. Esta investigación fue liderada por Jennifer Doudna.

Otras entidades han obtenido patentes sobre partes del sistema (por ejemplo, otras enzimas de la familia Cas). Es un mapa muy fragmentado: en marzo de 2017 la oficina de patentes norteamericana había concedido 55 patentes sobre CRISPR/Cas9 a unos cien inventores de dieciocho organizaciones, de las cuales nueve son académicas. La Oficina Europea de Patentes había concedido veintiuna patentes a unos treinta inventores de diez instituciones.

El elemento clave de estas patentes, y el punto de discordia entre los dos consorcios principales, es la distinción entre procariotas y eucariotas. Por supuesto, donde se lee «eucariotas» hay que entender «mamíferos» y, más concretamente, «humanos». Las patentes sobre procariotas pueden dar lugar a herramientas útiles, incluso para el tratamiento de enfermedades humanas, pero las patentes sobre eucariotas están más cerca de las aplicaciones de alto valor, como la terapia génica. Las oficinas de patentes americana y europea han fallado en sentidos distintos, concediendo patentes diferentes a los principales consorcios. Esto implica que, probablemente, ningún grupo tendrá un control absoluto sobre la tecnología.

Consideraciones sobre las patentes de CRISPR: ¿nos tenemos que preocupar?

A falta de ver cómo acaba la batalla legal, hay algunos puntos que vale la pena destacar.

Por una parte, hasta donde sabemos la estrategia de licencias de los grupos líderes es bastante razonable, de una manera comparable a lo que pasó con la patente Cohen-Boyer. El Broad Institute ofrece licencias gratuitas a grupos

académicos, y su licencia a Editas Medicine, aunque es exclusiva, tiene una cláusula de «derecho de tanteo». Cualquier empresa que quiera usar la patente del Broad para una aplicación concreta puede conseguir una licencia si Editas descarta esta aplicación. De esta manera se evita un uso de la patente como estrategia de bloqueo, y se permite que gran variedad de empresas la apliquen a sus áreas de trabajo. Hay que ver cómo juega Editas esta carta del derecho de tanteo, y hasta qué punto decide obstaculizar el desarrollo de aplicaciones fuera de su área prioritaria de interés.

Quizá el punto más problemático esté relacionado con la fragmentación de las patentes. Si para conseguir un producto es necesario obtener licencias de muchas patentes propiedad de diferentes entidades, existe el riesgo de que la negociación de las licencias sea demasiado complicada y las empresas pierdan interés.

Otro punto a tener en cuenta es el riesgo de que algunas de estas licencias tengan cláusulas de largo alcance, que desincentiven el desarrollo. Es una tentación fuerte para las entidades propietarias de las patentes, pero puede ser un freno para el progreso de nuevas aplicaciones. Ambos problemas pueden evitarse con sentido común, de manera comparable a lo que pasó con la patente Cohen-Boyer, pero no siempre se puede contar con que todos los implicados aplicarán criterios flexibles cuando el potencial de beneficio es muy grande.

El contrapeso a esta situación es el hecho de que, al tratarse de una tecnología barata y relativamente simple, pueden desarrollarse fácilmente innovaciones y mejoras. En los años ochenta, con la automatización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), Roche ganó mucho dinero con licencias de productos que incluían la enzima *Taq* polimerasa, que era el elemento central del proceso. Esto fue un estímulo para el desarrollo de nuevas polimerasas por parte de otras empresas. El resultado es que los investigadores han tenido acceso a una gran variedad de enzimas adecuadas a necesidades específicas: para amplificar fragmentos largos, con menor tasa de errores o que trabajen en unas condiciones especiales. Se han puesto en el mercado incontables aplicaciones de la PCR, para hacer investigación y para el diagnóstico de enfermedades.

La situación con CRISPR parece comparable a la que se dio con las patentes de enzimas de restricción o de polimerasas para PCR. Si la historia sirve como referencia, las patentes de CRISPR pueden facilitar el desarrollo de nuevas herramientas de investigación y un sinnúmero de productos de aplicación en la práctica clínica y en otras áreas de la biotecnología.

Relación de participantes

- Carlo Carolis, jefe de la Unidad de cribado biomolecular y tecnologías de las proteínas del Centro de Regulación Genómica.
- Salvador Macip, médico e investigador, profesor del Departamento de Biología Molecular y Celular de la Universidad de Leicester.
- Peter Mills, director adjunto del Nuffield Council on Bioethics.
- Pere Puigdomènech, Centre de recerca en agrigenòmica CSIC-IRTA-UAB-UB (Campus UAB).
- Jesús Purroy, emprendedor en biomedicina, fundador de Àvida Biotech.
- Miquel-Àngel Serra, doctor en Biología y gestor de investigación en el Laboratorio de Neurofarmacología, Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.
- Anna Veiga, Centro de medicina regenerativa de Barcelona, Dexeus Salud de la Mujer, Hospital Universitari Dexeus, Barcelona.

Títulos publicados

Cuadernos de Bioética

45. CRISPR... ¿debemos poner límites a la edición genética?
44. Crisis y salud mental en niños y jóvenes: ¿causa o consecuencia?
43. ¿Debemos revisar el concepto de muerte?
42. Iatrogenia y medicina defensiva
41. Eutanasia y suicidio asistido
40. Ethical aspects of research with children
39. Discapacidad, nuevos enfoques y retos éticos a la luz de la Convención de la ONU
38. Ética, salud y dispendio del conocimiento
37. Determinantes personales y colectivos de los problemas de la salud
36. Ética y altruismo
35. Treinta años de técnicas de reproducción asistida
34. Ética de la comunicación corporativa e institucional en el sector de la salud
33. Alcance y límites de la solidaridad en tiempos de crisis
32. Ética y salud pública en tiempos de crisis
31. Transparencia en el sistema sanitario público
30. La ética del cuidado
29. Casos prácticos de ética y salud pública
28. La ética en las instituciones sanitarias: entre la lógica asistencial y la lógica gerencial
27. Ética y salud pública
26. Las tres edades de la medicina y la relación médico-paciente
25. La ética, esencia de la comunicación científica y médica
24. Maleficencia en los programas de prevención
23. Ética e investigación clínica
22. Consentimiento por representación
21. La ética en los servicios de atención a las personas con discapacidad intelectual severa
20. Retos éticos de la e-salud
19. La persona como sujeto de la medicina
18. Listas de espera: ¿lo podemos hacer mejor?
17. El bien individual y el bien común en bioética
16. Autonomía y dependencia en la vejez
15. Consentimiento informado y diversidad cultural
14. Aproximación al problema de la competencia del enfermo
13. La información sanitaria y la participación activa de los usuarios
12. La gestión del cuidado en enfermería
11. Los fines de la medicina
10. Corresponsabilidad empresarial en el desarrollo sostenible
9. Ética y sedación al final de la vida
8. Uso racional de los medicamentos. Aspectos éticos
7. La gestión de los errores médicos
6. Ética de la comunicación médica
5. Problemas prácticos del consentimiento informado
4. Medicina predictiva y discriminación
3. Industria farmacéutica y progreso médico
2. Estándares éticos y científicos en la investigación
1. Libertad y salud

Informes de la Fundació

6. *La interacción público-privado en sanidad*
5. *Ética y biología sintética: cuatro corrientes, tres informes*
4. *Las prestaciones privadas en las organizaciones sanitarias públicas*
3. *Clonación terapéutica: perspectivas científicas, legales y éticas*
2. *Un marco de referencia ético entre empresa y centro de investigación*
1. *Percepción social de la biotecnología*

Interrogantes éticos

3. *La subrogación uterina: análisis de la situación actual*
2. *Afectividad y sexualidad. ¿Son educables?*
1. *¿Qué hacer con los agresores sexuales reincidentes?*

Para más información: www.fundaciongrifols.org

FUNDACIÓ
VÍCTOR
GRÍFOLS
i LUCAS