

SANTIAGO TORRES MARTÍNEZ, MARÍA DEL MAR NAVARRO MARTÍNEZ: DESAFÍOS ÉTICOS Y JURÍDICOS DE LAS TÉCNICAS DE EDICIÓN DEL GENOMA¹.

ETHICAL AND LEGAL CHALLENGES OF THE GENOME EDITING TECHNIQUES

RESUMEN: Las nuevas técnicas de manipulación del ADN están revolucionando el mundo de la biomedicina, por su capacidad para “reescribir” (editar) el genoma humano de una forma relativamente sencilla y económica. Estas técnicas plantean un enorme desafío ético y jurídico, ya que dichas modificaciones podrían afectar a la línea germinal y ser transmitidas a la descendencia. La sociedad, y ahora más que nunca, debe ser la que en última instancia decida sobre las normas que deben regir los principios sobre los que pueden aplicarse estos avances científicos.

ABSTRACT: New techniques of DNA manipulation are revolutionizing the world of biomedicine, for its ability to "rewrite" (edit) the human genome in a relatively simple and inexpensive way. These techniques present major ethical and legal challenges, since such modifications could affect the germ line and be transmitted to offspring. Society must ultimately decide on the rules that must govern the principles upon which these scientific advances can be applied.

PALABRAS CLAVE: CRISPR- Cas, Bioética, Bioderecho, Manipulación genética

KEYWORDS: CRISPR-Cas, Bioethics, Biolaw, Genetic manipulation

El desciframiento de la secuencia del genoma humano, uno de los grandes hitos de la ciencia, ha marcado un antes y un después en el desarrollo de las técnicas que permiten la manipulación del ADN con fines aplicados. Ello ha generado una gran preocupación y amplios debates en la comunidad internacional en relación con los límites éticos y jurídicos de la utilización de estos grandes avances en la especie humana.

Estos debates han adquirido especial trascendencia con el desarrollo de la técnica denominada CRISPR-Cas, ya que con ella se podría modificar con relativa facilidad la línea germinal humana, alterando así el material genético de las sucesivas generaciones.

¿En qué consiste CRISPR-Cas? Básicamente, y de forma muy resumida, la técnica saca provecho de una suerte de sistema inmune descubierto recientemente en algunas bacterias, mediante el cual se defienden

¹ Miembros del Centro de Estudios de Bioderecho, Ética y Salud de la Universidad de Murcia.

de algunos virus. Para hacerlo, las bacterias producen un complejo compuesto por una secuencia de material genético (ARN, o ácido ribonucleico) y una proteína (Cas). Esa secuencia de ARN reconoce (es complementaria) a la secuencia de ADN del virus que infecta a la bacteria. Por su parte, la proteína es capaz de provocar cortes en el ADN en el sitio de reconocimiento, inutilizándolo. El complejo ARN-proteína (CRISPR-Cas) es dirigido hacia el ADN del virus, actuando el ARN como guía para ello. Una vez unido al ADN, la proteína Cas corta el ADN, y éste acaba degradándose. Basándose en esta lógica, los investigadores han diseñado un complejo sintético formado por una secuencia de ARN, que debe ser complementaria a la región del ADN “diana” que se quiere modificar, y una proteína Cas. Lo siguiente es introducir este complejo sintético [ARN-Cas] dentro de la célula, para que una vez allí se una, por complementariedad, a la secuencia de ADN “diana”. Una vez producida la unión ADN-ARN, la proteína Cas (una “tijera” molecular) cortará al ADN justo por ese sitio. Lo normal, cuando se produce una rotura de ese tipo en el ADN, es que se pongan en marcha las maquinarias de reparación de daños que suelen tener prácticamente todas las células y todos los organismos. No obstante, a veces, cuando se intentan reparar esos daños, se pueden producir pérdidas de algunas bases (mutaciones) en el sitio donde se produce la reparación. El resultado es que se puede alterar el mensaje que lleva la información para fabricar una proteína, por lo que, tras el corte del ADN por Cas y la posterior reparación, se genera una mutación en un sitio específico. También puede ocurrir que, si con el complejo sintético [ARN-Cas] se introduce en la célula un fragmento de ADN con una secuencia parecida a la del ADN “diana”, la maquinaria que repara el daño producido por Cas “intercambia” un fragmento del ADN “diana” por el que se ha introducido exógenamente. Así, según actúe una u otra variante del sistema de reparación de daños, se puede utilizar el sistema CRISPR-Cas para provocar mutaciones en sitios concretos, o para intercambiar específicamente un segmento de ADN por otro. En ambos casos, de una forma simple y relativamente barata.

La posibilidad de intercambiar específicamente un segmento de ADN por otro supone una verdadera revolución en el mundo de la biomedicina, ya que se abre la posibilidad de “curar” una enfermedad, debida a la alteración de un gen, cambiando simplemente el segmento de ADN dañado por otro “sano”. Los ensayos para demostrar que tal tipo de terapia es posible se han hecho ya en ratones, que son el modelo animal más próximo a la especie humana con el que se puede experimentar en el laboratorio. Y los resultados son espectaculares.

CRISPR-Cas es, en definitiva, una técnica que, en palabras del Jurado que el pasado año 2015 otorgaba el Premio Princesa de Asturias de “Investigación Científica y Técnica” a las investigadoras Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, *permite modificar genes, con gran precisión y sencillez en todo tipo de células, posibilitando cambios que suponen una verdadera “edición del genoma”*.

Ya hemos visto todo lo que se podría llegar a hacer con la utilización de esta técnica. Ahora bien, ¿Qué está permitido jurídicamente?

Para ponernos en situación debemos acudir en primer lugar al panorama internacional. Existe una legislación comparada diversa, a veces incluso contradictoria, y una gran controversia acerca de los límites que deben imponerse. No obstante, y dada la gran repercusión a nivel mundial que tienen las cuestiones en torno al Genoma Humano, considerado Patrimonio de la Humanidad², existe toda una serie de textos reconocidos internacionalmente que vienen a exponer la gran importancia de avanzar con cautela y siempre conociendo consecuencias y riesgos de las técnicas de manipulación genética. Esos textos suelen ser declaraciones de intenciones no vinculantes para los estados que las suscriben, como la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, o la Declaración sobre las Responsabilidades de las Generaciones Actuales para con las Generaciones Futuras, ambas de la UNESCO.

Se establece la necesidad de proteger la diversidad genética y se proyecta como una de las principales preocupaciones la selección genética con fines eugenésicos. Puede ser extremadamente peligroso, además de éticamente reprochable, poder seleccionar o “crear” individuos únicamente con determinadas características. En palabras de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de 2005 *se deben salvaguardar los intereses de las generaciones presentes y venideras, destacar la importancia de la biodiversidad y su conservación como preocupación común a la especie humana y “se deberían tener debidamente en cuenta las repercusiones de las ciencias de la vida en las generaciones futuras, en particular en su constitución genética.*

España, por su parte, está suscrita al Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina de 1997, más conocido como Convenio de Oviedo. Éste establece, en su art. 13, la prohibición de modificar el genoma de la descendencia: *Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.* De acuerdo con ello, la técnica podría utilizarse de forma terapéutica, sobre una persona en concreto, pero no para modificar su línea germinal.

España sigue así la línea de otros textos anteriores que prohíben dicha modificación, como la “Resolución del Parlamento Europeo de 16 de marzo de 1989 sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética”, que si bien considera la terapia génica somática defendible en relación con las intervenciones de la ingeniería genética, en la línea germinal humana expone que *deberán prohibirse categóricamente, expresando su deseo de que se garantice una protección clara de la identidad genética del embrión humano y considerando que una modificación parcial de la información hereditaria constituye una falsificación de la identidad de la persona que, por tratarse ésta*

² Art. 1 de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano. UNESCO

de un bien jurídico personalísimo, resulta irresponsable e injustificable, o la Declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos que califica las intervenciones en la línea germinal como práctica contraria a la dignidad humana.

No todos los países tienen una regulación tan clara como la de nuestro entorno jurídico. Países como EEUU no prohíben de forma categórica la modificación genética de la línea germinal, si bien los National Institutes of Health (NIH) se han pronunciado al respecto y de momento no financiarán ninguna línea de investigación que modifique la línea germinal humana. Actualmente se ha autorizado un ensayo clínico (somático) que probará un tratamiento contra el cáncer basado en esta técnica, ensayo que se realizará en 18 pacientes con mieloma, sarcoma y melanoma. Su objetivo es modificar tres genes de un tipo de glóbulos blancos, los linfocitos T, para que puedan atacar selectivamente a las células cancerosas, así como probar si es seguro el uso de la técnica en humanos.

En España la aplicación de esta técnica, si el objetivo es la investigación básica, debería ser autorizada por la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos y el Registro de Proyectos de Investigación, Comisión creada por la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y desarrollada por RD 1527/2010, y adscrita al Instituto de Salud Carlos III. Esta debe emitir un informe previo favorable a las investigaciones con embriones.

Para un caso similar a la investigación autorizada en Estados Unidos, en España no existe legislación expresa de este tipo de terapias, pero por la similitud con el caso de los ensayos clínicos de terapia génica sobre células somáticas con virus, la responsabilidad sería del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En cuanto a Reino Unido, aunque la modificación genética de embriones humanos con fines terapéuticos está prohibida, es posible realizar investigaciones en este ámbito siempre que sean autorizadas por la Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA). De hecho, desde agosto de 2016 está aprobada una investigación de edición genómica en embriones humanos sanos, con el objetivo de estudiar los genes que intervienen en el desarrollo embrionario. La autorización es para el uso de la técnica exclusivamente para fines de investigación y en ningún caso reproductivos.

Científicos chinos han sido los primeros en intentar modificar la línea germinal humana, aprovechando una cierta laxitud en su legislación. Para ello utilizaron embriones no viables en los que pretendían modificar el gen de la globina beta, responsable de la enfermedad beta-talasemia. Los resultados no fueron en absoluto satisfactorios, por lo que la publicación de esta investigación es la que ha provocado un debate internacional en la comunidad científica sobre la necesidad de establecer límites claros a la técnica.

Como podemos ver, las aplicaciones de esta técnica son enormes y pueden ir encaminadas a proyectos de investigación, a fines terapéuticos o a fines reproductivos. Como hemos comentado, el inicio de las investigaciones para modificar la línea germinal “encendieron las alarmas” de la comunidad internacional. Las propias galardonadas con el Premio Princesa de Asturias se pronunciaron sobre la necesidad de iniciar un debate internacional para aunar criterios en la regulación sobre la manipulación del genoma así como para estudiar las implicaciones éticas de la técnica y usarla de un modo responsable. *“Es fundamental reunirse y fijar unas directrices en las que todo el mundo pueda encajar a partir de lo que digan científicos y los expertos clínicos, que son quienes deberían reunirse con frecuencia para discutir estos temas”*.

Este debate ético se centra en dos cuestiones fundamentales. En primer lugar, en la necesidad de asegurar la fiabilidad y seguridad de la técnica, y en segundo lugar, en el uso de la técnica para fines eugenésicos, al ser una posibilidad la modificación de la línea germinal.

Estas cuestiones han sido abordadas por la comunidad científica en manifiestos publicados en las prestigiosas revistas Nature y Science, fruto de sendas reuniones celebradas en California en enero de 2015 y en diciembre de 2015, y por un simposio promovido por las Academias Nacionales de los EEUU, la Royal Society del Reino Unido y la Academia China de las Ciencias.

De estas reuniones se pueden extraer conclusiones comunes. La comunidad científica internacional coincide en la conveniencia de postergar el uso de la técnica para la modificación de la línea germinal en humanos. Se establecen también como prioridades garantizar unos niveles de seguridad y eficacia y promover la información y la educación de la sociedad acerca de esta técnica, apostando por la transparencia en torno a las investigaciones que se lleven a cabo.

En definitiva, se aboga por un uso responsable de la técnica, avanzando con prudencia, y por el establecimiento de normas comunes para todos los científicos.

CONCLUSIONES.

Conforme la ciencia avanza existe un eterno debate entre lo que se “puede” y se “debe” hacer. La técnica CRISPR-Cas ofrece unas posibilidades extraordinarias en el campo de la terapia génica.

Parece que existe un consenso social sobre la aceptación de la técnica en la cura de enfermedades genéticas (uso terapéutico), cuando la modificación genética se produce en células somáticas. Estas modificaciones sólo afectarían al individuo y podrían curarse muchas enfermedades.

Ahora bien, la problemática de la técnica se plantea en torno a la modificación de la línea germinal. En este caso el embrión sería modificado e implantado en el útero de la mujer para su posterior desarrollo. Estas

modificaciones se transmitirían a la descendencia. Y es en esta línea donde se establece la importancia de imponer límites éticos y jurídicos. En primer lugar por las consecuencias imprevistas, de ahí la necesidad de alcanzar una seguridad aceptable, y en segundo lugar, por el posible uso perverso de la técnica con fines eugenésicos.

¿Es ético no utilizar la técnica cuando sea segura, aunque se modifique la línea germinal, para evitar enfermedades genéticas mortales (y evitables con esta técnica)? Si bien se debe avanzar con cautela, ya que las consecuencias pueden ser inimaginables y afectarían a generaciones futuras, en cualquier caso entendemos que debe ser la sociedad la que en última instancia decida sobre las normas que deben regir los principios de aplicación de estos avances científicos. Lo que hoy nos parece inaceptable mañana puede ser admisible. Lo verdaderamente fundamental es que todas las implicaciones sociales, ambientales y éticas puedan discutirse en base a una información seria y rigurosa, información que debe ser aportada por todos los expertos implicados, tanto científicos como juristas, eticistas, etc., y siempre exentos de prejuicios. La información, la educación y la transparencia son fundamentales a la hora de adoptar las decisiones que una sociedad debe tomar sobre su futuro. Y no es exagerado decir que la técnica CRISPR-Cas es una de esas herramientas que puede marcar nuestro futuro.

BIBLIOGRAFÍA MANEJADA

- Bellver, Vicente. “La revolución de la edición genética mediante CRISPR-Cas9 y los desafíos éticos y regulatorios que comporta”, *Cuadernos de bioética*, XXVII 2016/2º.
- Campillo, Santiago. Humanos modificados genéticamente ¿Hasta dónde llegaremos? *Hipertextual*. <https://hipertextual.com/2015/03/humanos-modificados-geneticamente>
- Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, 4 de abril de 1997.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Real Decreto 1527/2010, de 15 de noviembre, por el que se regulan la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos y el Registro de Proyectos de Investigación.

- Regalado, Antonio. La industria pide una moratoria para la manipulación genética en humanos. *MIT Technology Review*. <https://www.technologyreview.es/biomedicina/47124/la-industria-pide-una-moratoria-para-la/>
- Regalado, Antonio. Los bebés genéticamente perfectos serán posibles pero, ¿también legales? *MIT Technology Review*. <http://www.technologyreview.es/biomedicina/47092/los-bebes-geneticamente-perfectos-seran-posibles/>
- Resolución del Parlamento Europeo, de 16 de marzo de 1989, sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética.
- Sampedro, Javier. CRISPR, un invento de la naturaleza. *El país*. http://elpais.com/elpais/2016/11/04/ciencia/1478253956_184576.html
- Torres, Santiago. Desafíos éticos y jurídicos de las nuevas tecnologías genómicas. "Reescribir el genoma: un sueño al alcance de la mano." <http://www.cebes.es/>
- UNESCO, Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, 11 de noviembre de 1997.
- UNESCO, Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, 19 de octubre de 2005.
- UNESCO, Declaración Universal sobre las Responsabilidades de las Generaciones Actuales para con las Generaciones Futuras, 12 de noviembre de 1997.