

ASPECTOS JURÍDICOS Y ÉTICOS DE LA EDICIÓN GENÉTICA DE EMBRIONES HUMANOS A TRAVÉS DE LA TÉCNICA CRISPR

RESUMEN:

A la vista del debate internacional causado por las últimas investigaciones realizadas de edición genética con embriones humanos mediante la técnica CRISPR, este trabajo de fin de máster pretende esclarecer, en la medida de sus posibilidades, el marco jurídico en el que esta actuación sanitaria se ve encuadrada actualmente, así como reflexionar sobre algunos de los problemas bioéticos que genera.

MIRIAM JUEZ PÉREZ

ABOGADA. ENFERMERA
MÁSTER UNIVERSITARIO EN DERECHO SANITARIO
UNIVERSIDAD CEU SAN PABLO

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. LA EDICION GENÉTICA
3. LA TÉCNICA CRISPR
 - 3.1 ¿QUÉ ES CRISPR?
 - 3.2 ¿CÓMO FUNCIONA?
 - 3.3 APLICACIONES
 - 3.4 LA TÉCNICA CRISPR EN EMBRIONES HUMANOS
 - 3.5 POSICIONAMIENTOS
4. MARCO JURÍDICO
 - 4.1 NORMATIVA INTERNACIONAL
 - 4.2 NORMATIVA COMUNITARIA
 - 4.2.1 Legislación europea
 - 4.2.2 Estudio comparativo de distintas legislaciones europeas
 - Reino Unido: investigación permisiva
 - Francia: investigación restringida
 - Alemania: investigación restrictiva
 - Lituania: investigación prohibitiva
 - Irlanda: investigación sin legislar
 - 4.3 NORMATIVA NACIONAL
 - 4.4 NORMATIVA AUTONÓMICA
5. INFORMACIÓN, AUTONOMÍA Y CONFIDENCIALIDAD
6. PROBLEMAS BIOÉTICOS
 - 6.1 ¿JUGANDO A SER DIOS?
 - 6.2 SEGURIDAD Y PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN
 - 6.3 DISCRIMINACION GENÉTICA
 - 6.4 JUSTICIA DISTRIBUTIVA. COMERCIALIZACIÓN
 - 6.5 ¿NECESIDAD O CONSUMISMO?
 - 6.6 EL PROBLEMA DEL DOBLE USO. LA MALA APLICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN A OTROS CAMPOS: ARMAS DE DESTRUCCIÓN MASIVA
 - 6.7 LA EUGENESIA
7. LA GUERRA DE LAS BIOPATENTES
8. CONCLUSIONES
9. BIBLIOGRAFÍA
10. ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN

Los avances en la biotecnología han ido acompañados de los de la medicina. Todo cambio en los seres humanos, ya sea a través de medicamentos, técnicas o hábitos, puede traer consecuencias tanto beneficiosas como perjudiciales. A lo largo de la historia, hemos ido viendo aparecer los trasplantes, las técnicas de reproducción asistida, la generación de órganos y tejidos a partir de células madre o los intentos de clonación humana.

En España, la edad media materna es de 31,8 años¹. Los cambios sociales y la ciencia han hecho que las mujeres decidan tener hijos a edades cada más avanzadas. Cada vez existen más técnicas que no solo facilitan la concepción o la hacen viable en el caso de las parejas que no pueden concebir hijos de forma natural, sino que permiten conseguir bebés de “suficiente calidad” para ser considerados viables, y desechar aquellos que no se adecuen a los estándares preestablecidos. Debido a ello, las técnicas de reproducción asistida in vitro van haciendo emerger una finalidad eugenésica.

La revolución del Proyecto de Genoma humano en 2003 trajo consigo grandes avances en todas las áreas de la tecnología genómica. Una de esas posibilidades es la manipulación genética perfectiva, es decir, la edición del genoma humano que tiene como fin el mejoramiento de características particulares de un individuo.

Se diferencia de la manipulación genética terapéutica, en que esta última no pretende el perfeccionamiento de la especie, sino que está dirigida a la prevención, tratamiento y cura de enfermedades genéticas. Tanto la terapéutica como la perfectiva se pueden dividir en somática -intenta alterar el ADN en las células no sexuales o células somáticas- y en línea germinal -que altera las células sexuales-.

El Proyecto Genoma Humano, y otras investigaciones genéticas han suscitado una serie de preocupaciones²:

- “El temor a que la investigación del genoma pueda conducir a la discriminación y estigmatización de personas y poblaciones, y ser utilizada para fomentar el racismo.
- La pérdida del acceso a los descubrimientos con fines de investigación, especialmente debido a la concesión de patentes y a la mercantilización.
- La reducción de los seres humanos a sus secuencias de ADN y la atribución de los problemas sociales y otros problemas humanos a causas genéticas.
- La falta de respeto a los valores, tradiciones e integridad de poblaciones, familias e individuos.
- Un compromiso insuficiente de la comunidad científica con la sociedad en la planificación y desarrollo de la investigación genética”.

En los últimos años, los científicos han descubierto una nueva técnica que por primera vez permite alterar, borrar y reorganizar de forma rápida y precisa el ADN de casi cualquier organismo, incluido el nuestro, poniendo en manos de la humanidad una capacidad nueva y peligrosa. En 2002, la técnica fue bautizada como CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) al aparecer por primera vez en una publicación en el 2002 a proposición del científico Francis Mojica.

Fue años más tarde cuando adquirió más fama e importancia y fue surgiendo en numerosas publicaciones como en la revista Nature en su célebre recopilatorio “*What to expect*” (¿Qué esperar?) de 2014 o en la revista Science, quien en diciembre de

¹ Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2015

² Declaración sobre los principios de actuación en la investigación genética. Aprobada por el Consejo de HUGO en Heidelberg (República Federal de Alemania), 21 de marzo de 1996

2015 lo nombró “Descubrimiento del año”. Las expectativas son tan altas que se ha desatado una auténtica lucha por obtener los derechos de la patente.

Debido al llamado “invento del siglo” en biotecnología, la doctora Jennifer Doudna y su compañera la doctora Emmanuel Charpentier, son fuertes candidatas para ganar un premio Nobel en los próximos años. Estas científicas desarrollaron el denominado sistema CRISPR/Cas, un método que permite modificar genes en las propias células.

Ya ganaron el premio al descubrimiento del año de la revista Science y el *Breakthrough Prize*. Pero dada la magnitud de la invención, existe un gran debate ético en torno a las consecuencias que tendrán en el genoma humano y, por lo tanto, en futuras generaciones.

En España, les fue entregado a estas investigadoras el Premio Princesa de Asturias de “Investigación Científica y Técnica” en octubre de 2015 por *“los avances científicos que han conducido al desarrollo de una tecnología que permite modificar genes, con gran precisión y sencillez en todo tipo de células, posibilitando cambios que suponen una verdadera “edición del genoma”*.

El pasado diciembre, la propia doctora Doudna convocó a un panel internacional de académicos para discutir si se debe permitir editar el genoma humano. Lo que preocupa a científicos y éticos es que si al editar el ADN de un embrión se llegara a cometer algún error, entonces se podría alterar el genoma humano de forma permanente, debido a que estos cambios podrían heredarlos las futuras generaciones.

Las investigaciones con este método están creciendo más deprisa que nunca. En 2015 se publicó la primera investigación en embriones humanos no viables a través de CRISPR realizada por un grupo de científicos chinos, y un año después, también en este país, salió a la luz una segunda investigación en embriones humanos no viables pese a toda la controversia que generaron con el primero. Los resultados arrojaron que todavía no es segura la experimentación en embriones humanos.

Paralelamente, en febrero se permitía la investigación con embriones no viables mediante el mecanismo CRISPR en Londres. A diferencia de las investigaciones chinas, ésta sí que ha sido aprobada por una institución regulatoria nacional.

Más de 40 países prohíben la edición genética, pero en otros su regulación es dudosa, poco estricta, o no existe, como es el caso de China. La cantidad de solicitudes e investigaciones que se van divulgando muestra que se va a seguir utilizando, y que en cualquier momento, saldrá la luz el primer ser humano modificado genéticamente, pero la pregunta es dónde y más vale estar preparados.

2. LA EDICIÓN GENÉTICA

Cortar y pegar es algo común hoy en día, y sin duda, se relaciona a lo que se hace con el procesador de texto, en el navegador de internet o en cualquier sitio donde se pueda manipular palabras. El punto es que esto se puede hacer con los genes también. Con las técnicas de modificación del ADN, se puede secuenciar, mutar, y reemplazar por otro distinto, como si en una pared de ladrillos azules, sacáramos uno de ellos y lo cambiáramos por uno rojo, para lo cual se necesitaría el famoso “corta-pega”³.

³ Di Prinzio, Cecilia. 2015. “Edición de genes y genomas: ¿la nueva evolución de la biología?”. Fuente: www.acercaciencia.com

Esos ladrillos serían los genes, que son pequeños segmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN). Contienen la información necesaria para producir proteínas específicas. Todo el ADN de un organismo se denomina genoma y este es el responsable directo de que seamos diferentes unos de otros.

El ADN está compuesto por dos cordones pareados, y cada uno de ellos se encuentra formado por una cadena de unidades llamadas nucleótidos. Los cordones se mantienen unidos de forma paralela mediante uniones de hidrógeno entre pares de bases. El principal componente de esos nucleótidos son las bases, las cuales están colocadas en una secuencia concreta y están separadas una de otra por el ADN espaciador. Hay cuatro tipos diferentes de bases: adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). Estas bases están unidas juntas en pares, A con T y C con G, formando la doble hélice o cadena del ADN⁴.

Es esta secuencia quien lleva la información genética esencial para la síntesis de una molécula de ARN. Este proceso, llamado expresión génica, tiene dos etapas. La primera es la transcripción (el proceso por el cual la secuencia de ADN del gen se copia en ARN) y la segunda etapa es la traducción (el proceso por el cual el ARN dirige la síntesis de una proteína).

Los cambios de la estructura de los genes son conocidos como mutaciones. Cuando se modifica la secuencia del DNA de forma permanente, se puede alterar la naturaleza y el tipo de proteínas que se elaboran. La forma en que la proteína es alterada y su importancia para el funcionamiento corporal adecuado determinan el impacto de la mutación.

Las mutaciones genéticas pueden ser hereditarias o adquiridas. Las mutaciones genéticas hereditarias o de línea germinal están presentes en el ADN de todas las células del cuerpo y son transmitidas en las células reproductivas de padres a hijos cuando se replican (el gen que causa la enfermedad de Huntington es un ejemplo de mutación de línea germinal).

Las mutaciones adquiridas tienen lugar en las células somáticas e implican alteraciones en el ADN que suceden después de la concepción, durante la vida del individuo, como resultado de los cambios acumulativos en células corporales distintas a las células reproductivas. Las mutaciones genéticas somáticas pasan a las células hijas derivadas de esa línea celular particular.

En el cuerpo humano ocurren mutaciones genéticas todo el tiempo. Las células tienen un mecanismo interno gracias al cual son capaces de reconocer mutaciones en el ADN, y en la mayor parte de los casos, corrigen el cambio antes de que pase a las demás células mediante la división celular.

Sin embargo, las células del cuerpo pueden perder su habilidad para reparar los daños de las mutaciones genéticas, lo que provoca la acumulación de cambios genéticos que a la larga pueden culminar en enfermedades como cáncer y posiblemente otras como la enfermedad de Alzheimer.

La manipulación genética consiste *“en las técnicas dirigidas a modificar el caudal hereditario de alguna especie, con fines variables, desde la superación de enfermedades de origen genético (terapia genética) o con finalidad experimental (conseguir un individuo con características no existentes hasta ese momento)”*⁵.

Hay dos pasos principales en la edición del genoma: primero, una endonucleasa corta las secuencias deseadas del genoma en ambas cadenas, y el segundo paso es un proceso de reparación de ADN por: recombinación no homóloga o *non homologous endjoining* (NHEJ); o recombinación homóloga, conocida como *homology directed repair* (HDR).

⁴ Bare, B.G. & Smeltzer, S.C., 2012. Enfermería Médico-Quirúrgica 10ª ed., McGraw-Hill/Interamericana de México. p. 140-144

⁵ Abarca Fernández, Ramón. 2007. “Bioética en investigación médica”. Argentina. p. 4.

Desde los comienzos en 1970 de la edición genómica dirigida con el método de reparación por recombinación homóloga (HDR, por sus siglas en inglés) han surgido tres principales métodos de edición genómica:

- ZFNs o nucleasas con dedos de Zinc (*Zinc finger nucleases*). Fueron el primer método de edición genómica. Están formadas por los dedos de zinc que son dominios de naturaleza proteica capaces de reconocer un trinucleótido de una secuencia específica.
- TALENs o nucleasas tipo activadores de transcripción (*transcription activator-like effector nucleases*) (TALENs). Derivados de las bacterias patógenas encontradas en plantas, son mecanismos originalmente caracterizados en *Xanthomonas* en donde las proteínas TALE son producidas cuando infectan una gran cantidad de plantas activando en éstas genes que ayudan a la patogénesis. Se pueden generar secuencias personalizadas de TALEs para reconocer secuencias genómicas únicas. Son más exactas y más baratas que las ZFNs.
- CRISPR o repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*). Es un mecanismo de inmunidad de las bacterias para defenderse del ataque de bacteriófagos. Este método lo veremos explicado más detalladamente en el siguiente apartado.

3. LA TÉCNICA CRISPR

3.1 ¿Qué es CRISPR?

Las secuencias repetidas que luego serían conocidas como CRISPR fueron descubiertas en la bacteria *Escherichia coli* en 1987 y no fue hasta 20 años más tarde que los científicos no se dieron cuenta de que estos bloques periódicos eran casi idénticos a lo que sucede en las secuencias de ADN. Tendríamos que esperar hasta el 2002, para que fueran bautizados como "CRISPR" por el español Francis Mójica en la primera publicación describiendo los genes Cas⁶.

CRISPR son loci de ADN formados por repeticiones cortas de secuencias de bases y entre cada uno de esos intervalos hay unos segmentos cortos variables de "ADN espaciador" procedentes de contactos previos con un virus. En un principio, era conocido como un mecanismo de defensa presente en bacterias y arqueas semejante al silenciamiento con ARN interferente en eucariontes -entre los que nos encontramos los seres humanos-, que identifica y degrada secuencias de ácidos nucleicos exógenos. Estos organismos incorporan ADN de patógenos como bacteriófagos entre secuencias palindrómicas repetidas y, posteriormente, generan un ARN llamado <<ARNcr>> al transcribirse⁷.

Normalmente se encuentran asociados con los genes Cas, que codifican para proteínas nucleasas relacionadas con los CRISPR. Cuando se encuentran juntos, recibe el nombre de CRISPR/Cas. De hecho, si hubiera una segunda infección, el ARNcr acoplado con Cas reconoce el transcrito del patógeno y Cas degrada el ARN de forma análoga al ARN de silenciamiento (ARNsi).

De esto último se dieron cuenta en 2012, Jennifer Doudna, de la Universidad de California en Berkeley, y Emmanuelle Charpentier, de la Universidad de Umea, y

⁶ Montoliu, Lluís. The CRISPR page at CNB (CNB-CSIC). Fuente: <http://wwwuser.cnb.csic.es/~montoliu/CRISPR/>. Consultado: 2/10/2016

⁷ Lammoglia-Cobo, María Fernanda; Lozano-Reyes, Ricardo y otros. 2016. "La revolución en ingeniería genética: sistema CRISPR/Cas". Investigación en Discapacidad. Vol.5, Núm. 2 p.116-128

lograron convertir un sencillo sistema de defensa bacteriana en un artefacto molecular para cortar y pegar fragmentos de ADN como hace un montador de cine. Las nucleasas se podrían equiparar a unas “tijeras” moleculares de ADN y CRISPR, que aporta el <<ARNcr>>, quien dirige esas tijeras hacia la secuencia complementaria de nucleótidos concreta que se pretende cortar (las “letras” que forman la hélice del ADN)⁸.

Este método es una herramienta molecular más económica, rápida, eficiente y de más fácil uso que las que existían anteriormente para la edición o corrección del genoma. Por estos factores se ha convertido en una gran revolución tecnológica en tan poco tiempo y las investigaciones con CRISPR se propagan exponencialmente.

Los sistemas CRISPR-Cas son muy diversos y se han dividido en muchos subtipos. Aunque la endonucleasa más utilizada en las investigaciones científicas es la **Cas9** (CRISPR/Cas9), se han descubierto otras más potentes. En los últimos meses han sido descubiertas otras más potentes, como la **iCas**⁹, que en el artículo publicado este septiembre en *Nature Chemical Biology* dice solucionar algunos de los problemas que existen con CRISPR/Cas, además de ser más rápido y efectivo en la “reescritura” del ADN.

En España, varios científicos del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (CNB-CSIS) han creado una herramienta web gratuita llamada “Breaking-Cas” que proporciona el diseño de experimentos de edición génica con la técnica CRISPR/Cas en el que se pueden ajustar las características de la enzima nucleasa utilizada¹⁰.

3.2 ¿Cómo funciona?

La precisión de esta técnica es asombrosa. La secuencia CRISPR/Cas está formada por un guía o promotor y distintas secuencias espaciadoras, de 25 a 50 nucleótidos, acompañadas por elementos repetidos, normalmente palindrómicos -que son iguales de derecha a izquierda que de izquierda a derecha-, de alrededor de 32 nucleótidos¹¹. Hay tres fases:

1. Fase de adaptación. El primer paso es la adquisición de secuencias espaciadoras tras haberse expuesto al patógeno, ya sea material genético o un plásmido. Comienza con una escisión con ADNs. Cuando ya están estas secuencias en el citoplasma, la célula identifica una secuencia llamada motivo adyacente al protoespaciador (PAM) y agrega los nucleótidos adyacentes al PAM como elemento espaciador junto al promotor en CRISPR. Para que ambas queden rodeado el nuevo fragmento añadido, genera una copia de la secuencia repetida.

2. Fase de Biogénesis o de transcripción del ARNcr. Según las endonucleasas que participan y el procedimiento del ARNcr, se han descubierto varios sistemas, entre ellos: CRISPR I, utiliza una cascada de caspasas para activar a Cas3; en CRISPR II, se activa Cas9 y en CRISPR III, se activa Cas6. El más empleado en la ingeniería genética es el CRISPR II.

⁸ Specter, Michael. 2016. “La Revolución del ADN. ¿Podemos alterar el código de la vida?”. Revista National Geographic España p. 2-27.

⁹ Liu, K.I. et al., 2016. “A chemically-inducible CRISPR-Cas9 system for rapid control of genome editing”. *Nature Chemical Biology*.

¹⁰ Oliveros, Juan; Franch, Mónica y otros. 2016. “Breaking-Cas: Interactive design of guide RNAs for CRISPR-Cas experiments for ENSEMBL genomes”. *Nucleic Acids Research*.

¹¹ Lammoglia-Cobo, María Fernanda; Lozano-Reyes, Ricardo y otros. 2016. “La revolución en ingeniería genética: sistema CRISPR/Cas”. *Investigación en Discapacidad*. Vol.5, Núm. 2 p.116-128

El sistema CRISPR II requiere de un segundo ARN no codificante, calificado como tracrARN, que es complementario a la secuencia palindrómica repetida. Al acabar la transcripción de CRISPR, el tracrARN forma un dímero con las secuencias repetidas.

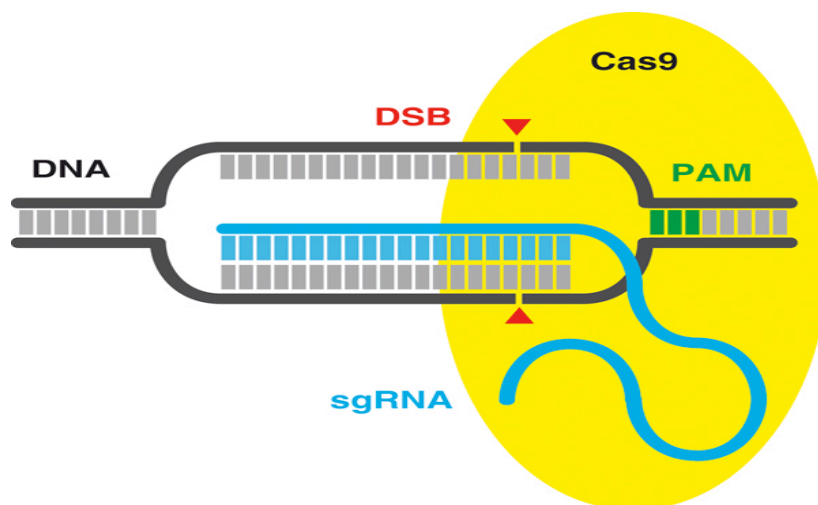


Figura 3.2 Mecanismo de acción de CRISPR-Cas9. ¹²

A su vez, una RNasa III reconoce este híbrido ARNcr/tracrARN y lo procesa para elaborar un transcrito maduro de 40 nucleótidos y un asa de doble cadena en 3' de 20 nucleótidos.

3. Fase de interferencia. Se crea el complejo CRISPR/Cas al unirse Cas con el ARNcr maduro. Este ARNcr será quien guíe al complejo hacia su objetivo al reconocer la secuencia complementaria.

Si se produjera una segunda infección, el fragmento de la secuencia espaciadora del ARNcr maduro reconoce y forma un complejo ADN-ARN con el elemento exógeno. Este complejo es identificado por los dos dominios de la enzima Cas: RuvC y HNH. Cada dominio corta una hebra distinta, por lo cual el proceso se conoce como *double strand break* (DSB).

Existen dos formas de reparación de estos cortes en ambas hebras: no homóloga, conocida como *non homologous endjoining* (NHEJ), y homóloga, conocida como *homology directed repair* (HDR), como hemos visto en el punto anterior.

En conclusión, gracias a esta guía es posible insertar una nueva secuencia sintética de ADN en cualquier posición de los miles de millones de nucleótidos que conforman nuestro mapa genómico. Una vez llega a su meta, la enzima Cas9 escinde la secuencia de ADN no deseada. Para remendar el corte producido, la célula inserta la cadena de nucleótidos que ha sido entregada en el paquete CRISPR (el ARN guía, la Cas9 y la nueva secuencia de ADN)¹³.

3.3 Aplicaciones

La facilidad, el bajo coste y la posibilidad de trabajar con más de un gen a la vez con el sistema CRISPR ha hecho que, a pesar de que han sido pocos los años desde su descubrimiento, se esté posicionando rápidamente y, que cada vez sea mayor el

¹² Figura 3.2. Fuente: Lluís Montoliu ©. The CRISPR page at CNB (CNB-CSIC). <http://wwwuser.cnb.csic.es/~montoliu/CRISPR/>. Consultado: 2/10/2016

¹³ Specter, Michael. 2016. "La revolución del ADN". National Geographic España. p.2-27

número de investigaciones donde se emplea. Fue en 2014 cuando surgió la primera patente de CRISPR/Cas como herramienta molecular¹⁴. El gran potencial de la técnica ha quedado probado con sus diferentes aplicaciones.

Una de ellas, es la de la **corrección** de las **alteraciones ecológicas**. Hay un gran número de insectos que contagian enfermedades, como el Anopheles Gambiae, transmisor de la malaria, el dengue y el Zika. Anthony James, de la Universidad de California, está investigando la manera de manipular sus genes para que no pueda propagar estas enfermedades gracias a la tecnología CRISPR-Cas9 combinada con un sistema natural llamado impulso genético (*gene drive*). Otro trabajo de investigación es el de las abejas “higiénicas” que obsesivamente limpian sus colmenas y eliminan las larvas de abejas infectadas o enfermas.

También, es de gran utilidad en el campo de la **agricultura** o la industria alimentaria. En Estados Unidos, se han aprobado unas setas modificadas mediante CRISPR que no se oscurecen tan rápido por lo que pueden durar en el frigorífico más tiempo¹⁵. El arroz dorado es otro ejemplo de un organismo modificado genéticamente (OMG) que contiene los genes necesarios para producir vitamina A en la parte comestible del grano de arroz. Sin embargo, los activistas anti alimentos transgénicos han logrado impedir su comercialización.

La evolución de las especies siempre ha sido una curiosidad. Se están realizando varios **ensayos en animales**, como el realizado para intentar saber cómo los peces desarrollaron patas y comenzaron a andar¹⁶, o el de querer “resucitar” los mamuts, remendándolo transformando a los elefantes indios en mamuts, o al menos en elefantes resistentes al frío¹⁷. Su fin sería soltarlos en una reserva en Siberia donde tendrían un gran espacio para vivir.

Otros trabajos científicos son el nacimiento de los monos transgénicos en los que modificaron tres genes¹⁸, cómo mejorar el comportamiento y los atributos de las mascotas, o <<cultivar>> órganos humanos inyectando células madre humanas en embriones de cerdo – conocido como **quimera**-. Esta última investigación liderada por George Church, profesor de la Universidad de Medicina de Harvard y del MIT, tiene como fin acabar con la escasez mundial de órganos para trasplantes editándolos genéticamente para que no transmitan unos virus conocidos como PERV o modificando genes para evitar las reacciones del sistema inmunitario humano contra los órganos trasplantados¹⁹.

El campo de la **medicina** es una de las principales aplicaciones, por no decir la más importante. La tecnología del corta-pega del genoma está desvelando cómo reparar o tratar las secuencias del ADN que están relacionadas con las enfermedades. Con estos controvertidos experimentos se podrían crear <<superhumanos>> que eviten los trastornos genéticos o resistan las enfermedades, como la enfermedad de Huntington²⁰.

¹⁴ Broad Institute. 2014. “Broad Institute awarded first patent for engineered CRISPR-Cas9 system”.

¹⁵ Waltz, Emily . 2016. “Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation”. Nature.

¹⁶ Nakamura, T. et al. 2016. “Digits and fin rays share common developmental histories”. Nature, 537(7619), p. 225–228.

¹⁷ Reardon, Sara. 2016. “Welcome to the CRISPR zoo”. Nature.

¹⁸ Young, Susan. 2014. “¡Bienvenidos al mundo, monos transgénicos!”. Unos macacos chinos son los primeros primates nacidos con un genoma modificado mediante métodos que actúan sobre genes específicos. MIT Technology Review.

¹⁹ Fergus Walsh. 2016. “La polémica apuesta de EE.UU. por hacer crecer órganos humanos en cerdos”. BBC.

²⁰ Tolosa, Amparo. 2016. “Inactivación de la mutación responsable de la enfermedad de Huntington mediante CRISPR”. Revista Genética Médica.

En junio, se autorizó la edición genética en humanos mediante la técnica CRISPR/Cas9 para crear un tratamiento de inmunoterapia por un consejo federal de seguridad de los Estados Unidos. Será financiado por Sean Parker, el ex presidente de Facebook y fundador de Napster. Los investigadores solo están esperando la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para comenzar el estudio, y de los paneles de los tres centros de investigación donde se llevará a cabo.

Sin embargo, a pesar de que se publicara antes el anterior proyecto de investigación, se ha vuelto a adelantar un equipo chino, esta vez del *Sichuan University's West China Hospital*, anunciando un ensayo clínico con la técnica CRISPR-Cas9, por primera vez, en humanos. Participarán enfermos de cáncer de pulmón microcítico con metástasis, en los que las terapias disponibles actuales hayan fracasado. Si lograrán empezar en el plazo estimado, China se consolidaría como vanguardia en la utilización de CRISPR, ya que sería la tercera vez que se colocaría como pionero en todo el mundo²¹.

Además de todas las aplicaciones anteriores, la que más dudas y que más consecuencias puede traer a la sociedad es la edición genética de la línea germinal de un **embrión humano** al tratarse de un cambio que heredarían las generaciones futuras, y en la que nos centraremos por ser el objeto de estudio de este trabajo.

3.4 La técnica CRISPR en embriones humanos

De todos los usos posibles de CRISPR, la edición genética en embriones humanos es la que está generando más debate ético a nivel internacional. Está prohibida en más de 40 países la investigación con embriones viables, y más aún aquella que involucre la línea germinal. Hasta ahora sólo se han realizado en embriones humanos no viables. El miedo está en que se desarrollen estos experimentos donde no haya esa regulación específica de la edición genómica, o directamente no exista.

En función de cómo se considere al embrión se va a derivar la aceptación o rechazo de la criopreservación, del destino de embriones congelados que por distintas razones no serán transferidos al útero de una mujer, de la destrucción de embriones para la obtención de células troncales embrionarias para investigación, de la donación o venta de embriones y hasta incluso, de su fusión con otro de la especie animal, para desarrollar estudios experimentales.

Se considera embrión al producto de la *“fase del desarrollo embrionario que abarca desde el momento en que el ovocito es fecundado hasta que se produce el inicio de la organogénesis, y que finaliza a los 56 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener”*. Y se le conoce como «Preembrión»: al *“embrión constituido in vitro formado por el grupo de células resultante de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde”*²².

En los últimos años, se han publicado diferentes investigaciones sobre edición genética de embriones humanos no viables a través de CRISPR con una función terapéutica, es decir, para tratar de eliminar o reparar ciertas enfermedades genéticas severas.

En abril de 2015, un equipo de Guangzhou (China) anunció que, por primera vez, habían editado un gen en un embrión humano no viable – que no hubiera sido capaz de desarrollarse- para reparar el defecto genético que causa la beta-talasemia, una enfermedad sanguínea hereditaria que se padece cuando un gen o los genes

²¹ Tolosa, Amparo. 2016. “Investigadores chinos llevarán a cabo el primer ensayo clínico con CRISPR en humanos”. *Revista Genética Médica* (Julio).

²² Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

relacionados con la proteína β -globina faltan o han mutado²³. Pese a que consiguieron embriones correctamente editados, la eficacia de la reparación de recombinación homóloga dirigida (HDR) de HBB era baja y los embriones editados fueron mosaicos, es decir, contenían células corregidas y también sin corregir, y mostraron numerosas roturas off-target en el ADN generadoras de mutaciones fuera del gen diana.

En la revista *Protein&Cell* donde publicaron la investigación, explicaron que su trabajo pone de manifiesto la necesidad de mejorar aún más la fidelidad y la especificidad de la plataforma CRISPR-Cas9.

Esta investigación, que fue la pionera en el mundo en embriones humanos, provocó un gran debate ético mundial desde entonces y han hecho que diferentes países y organismos se reúnan a dialogar sobre su regulación o control y sobre si se debería permitir.

Un año después, un equipo médico especializado en fertilidad, en la misma ciudad, intentó desarrollar embriones humanos a prueba de VIH, editando un gen llamado CCR5 Δ 32 en embriones no viables, que fueron destruidos después de tres días-. Esta mutación cuando está presente en humanos, hace que las células T, un subtipo de glóbulos blancos, sean inmunes al virus del VIH²⁴. No obstante, sólo consiguieron editar con éxito un pequeño porcentaje de embriones.

La primera investigación en la que ha sido aprobada por un organismo estatal la edición de embriones humanos utilizando la técnica CRISPR fue en Londres, en febrero de 2016. El objetivo de la investigación dirigida por la Dr. Kathy Niakan, perteneciente al Instituto Crick, es comprender los genes de los embriones humanos necesarios para que desarrolle con éxito un bebé. Fue aprobada primero por la *Human Fertilisation and Embryology Authority* (FHDA), y más tarde, también le dieron la luz verde, desde el punto de vista ético, el *Cambridge Central Research Ethics Committee*.

El estudio será únicamente con fines de investigación, no terapéuticos, y sólo se estudiarán los siete primeros días del desarrollo de un óvulo fecundado (de una sola célula a alrededor de 250 células). Los embriones serán donados por los pacientes que hayan dado su consentimiento informado para la donación de embriones excedentes de tratamientos de fertilización in vitro con este fin.

Los resultados de esta investigación servirán para mejorar el desarrollo del embrión después de la fertilización in vitro y podría proporcionar mejores tratamientos clínicos para la infertilidad en un futuro.

3.5 Posicionamientos

Es normal que ante una técnica tan polémica se creen diferentes argumentos. Los defensores de la edición de la línea germinal humana argumentan que potencialmente podría disminuir o incluso eliminar, la incidencia de muchas enfermedades genéticas graves, reducir el sufrimiento humano en todo el mundo. Los opositores dicen que la modificación de embriones humanos es peligroso y poco natural, y no toma en cuenta el consentimiento de las generaciones futuras. ¿Quién tiene razón?. Veamos diferentes autores en cada postura.

John Harris, expone que si las mejoras genéticas son obviamente buenas para nosotros y pueden ser obtenidas con seguridad, la personas no sólo deberían tener derecho a reclamar esos bienes para sí mismos y los suyos, sino que también tienen

²³ Liang, P. et al. 2015. "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes". *Protein & Cell*, 6(5), pp.363–372.

²⁴ Callaway, E. 2016. "Second Chinese team reports gene editing in human embryos". *Nature*. (Abril).

claramente razones morales, incluso llegando a ser una obligación²⁵. Además, opina que ante la elección entre tener un niño saludable o uno discapacitado se debería poner optar por tener un hijo sano, pues de hacerlo vendría un niño al mundo que iba a padecer un sufrimiento innecesario. Es lo que se conoce como “Wrongful life”.²⁶

Por otro lado, la Beneficiencia Procreativa de Julien Savulescu argumenta que las parejas (o reproductores individuales) deberían seleccionar al niño, pues existe una obligación moral de elegir entre todos los posibles que se pudieran tener, a aquel del que se espera que tenga una mejor vida, o al menos una tan buena como los otros, en función de la relevancia de la información disponible más relevante²⁷. “*El deber de hacernos más saludables es el deber de hacer que las vidas de las personas sean mejores, y el mismo deber conlleva la obligación de mejorar genéticamente*”.²⁸

En el lado opuesto tenemos a George Anna declara que, dado la historia de la Humanidad, es extremadamente poco probable que veamos a los posthumanos como iguales a nosotros, o que nos vean a nosotros como a sus iguales. En cambio, es muy posible que para nosotros supongan una amenaza. Alternativamente, los posthumanos nos tendrán como una subespecie inferior sin derechos humanos para ser esclavizados o sacrificados de forma preventiva²⁹. Otros autores que se pueden citar en contra de la modificación genética son: Michael Sandel, Leon Kass, Jürgen Habermas y Francis Fukuyama.

Dentro de los detractores no podía faltar la posición de las religiones, sobre todo la católica, fundamentándose en la creencia de que no se debe alterar la creación de Dios o el <<orden natural>> y que cuando modificamos nuestro genoma para perfeccionarlo y heredar estos cambios a nuestros descendientes, estamos haciendo precisamente lo mismo.

Una de las pioneras en el sistema CRISPR, Jennifer Doudna, en unas declaraciones para la revista *New Yorker*, habla del miedo que tiene sobre la mala utilización de esta herramienta: “Supongamos que alguien como Hitler tuviera acceso a esto... Apenas puedo imaginar el tipo de usos horribles que le daría”.³⁰

De igual forma, Eric Lander, director del Instituto Broad de Harvard y MIT, que lideró el Proyecto Genoma Humano es cauteloso con esta tecnología que califica de extraordinaria, piensa que es necesario que la sociedad esté de acuerdo y haya consenso en hacer algo tan serio como reescribir la línea germinal de un embrión humano, pues de lo contrario, no sé hará, y añade que, los científicos carecer de autoridad para responder tales cuestiones.

En el otro extremo están los enfermos y los padres de niños enfermos, quienes tienen opiniones dispares. Por un lado, están los que consideran que si se debería aprobar el uso de la tecnología lo antes posible porque, para algunos, supone el final de las enfermedades genéticas hereditarias. Y por otro lado, los que aceptan su enfermedad y no les importaría que sus hijos la heredaran. Algunos advierten de una pendiente resbaladiza hacia la “eugenesia de consumo” y unos cambios incontrolados de nuestro patrimonio genético colectivo.

²⁵ Harris, John. 2007. “Enhancing evolution”. Princeton University Press p. 35.

²⁶ Harris, John. 1992. “Wonderwoman and Superman. The ethics of Human Biotechnology”. Oxford University Press p.69-70.

²⁷ Savulescu, Julian. 2001. “Procreative Beneficence: why we should select the best children”. Bioethics, volumen 15 Number 5/6.

²⁸ Savulescu, Julian. 2012. “¿Decisiones Peligrosas? Una bioética desafiante”. Madrid, Tecnos (trad. esp. Blanca Rodríguez López y Enrique Bonete Perales).

²⁹ Anna, George, citación en: Harris, John. 2007. Enhancing evolution. Princeton University Press. p. 35

³⁰ Córdova, M., 2015. “La discusión científica del año”. *La Tercera*.

4. MARCO JURÍDICO

Históricamente, la evolución en las legislaciones, nacionales e internacionales, ha ido en paralelo a los grandes descubrimientos y avances en la ciencia. Sin embargo, pese a que ya ha habido investigaciones con embriones humanos mediante CRISPR, la mayoría de las regulaciones estatales no lo permiten, y en algunos ni existe legislación específica en el área o es ambigua.

4. 1 Normativa internacional

El bajo coste y la rápida proliferación de las técnicas de edición genética, especialmente con el método CRISPR, ha llevado a que se adopten diferentes medidas regulatorias en los diferentes países y a que se profundice en las ya anteriormente vigentes.

En la **Declaración Universal sobre el Genoma Humano y Derecho Humanos** (UNESCO), de 11 de noviembre de 1997, su artículo 24 califica las intervenciones en la línea germinal como “*contrarias a la naturaleza*” y en la **Declaración Universal de los Derechos Humanos de las Generaciones Futuras** (UNESCO), de 26 de febrero de 1994, en su artículo 3 dispone expresamente que “*las personas que pertenecen a las generaciones futuras tienen derecho a la vida y preservación de la especie humana y se prohíbe causar daño a la vida en particular con actos que comprometan de forma irreversible la preservación de la especie humana, el genoma y la herencia genética*”.

Además, de acuerdo al **Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos**, de 4 de noviembre de 1950, en su artículo 7, “*nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos*”. Por lo cual es de vital importancia delimitar si se considera persona y cuándo embrión para realizar experimentos en él.

Ya en el siglo XXI, la **Declaración Universal sobre Datos Genéticos Humanos** de 2003 defiende que debería hacerse lo posible porque no se discriminara debido a los datos genéticos humanos y los datos proteómicos humanos, al “*tener por objeto o consecuencia la violación de los derechos humanos, las libertades fundamentales o la dignidad humana de una persona, o que provoquen la estigmatización de una persona, una familia, un grupo o de comunidades*” (artículo 7). Gracias a estos datos, los investigadores descubren con antelación las enfermedades que nos acechan o amenazan, y al mismo tiempo nos pueden prometer nuevos medios para curarlas. Por ello, el número y las proporciones de los bancos de datos van en aumento. Algunos países ya han empezado a efectuar un censo genético de la población, como es el caso de Islandia³¹.

En el caso de **Estados Unidos**, uno de los referentes mundiales en investigaciones científicas, las modificaciones de la línea germinal no están prohibidas por ley, pero los “**Comités Consultivos para el uso del ADN Recombinante**” (*Recombinant DNA Advisory Committee* o RAC) de los **Institutos Nacionales de Salud** (*National Institutes of Health* o NIH), establecen que, por ahora no se autorizarán propuestas encaminadas a la alteración de la línea germinal humana. Paralelamente, la Administración de Comidas y Medicamentos (**Food and Drug Administration** o FDA) también ha reivindicado su autoridad en esta área. Además, la **Enmienda Dichey-Wicker** prohíbe la financiación pública para investigaciones que involucren la creación o destrucción de embriones humanos.

En diciembre de 2015, tuvo lugar la **Cumbre Internacional de la Edición Genética en Humanos**, en Washington D.C. Se reunió un conjunto de expertos en la materia

³¹ Sampedro, Javier. 2015. “Islandia: un experimento genético de un milenio”. El País.

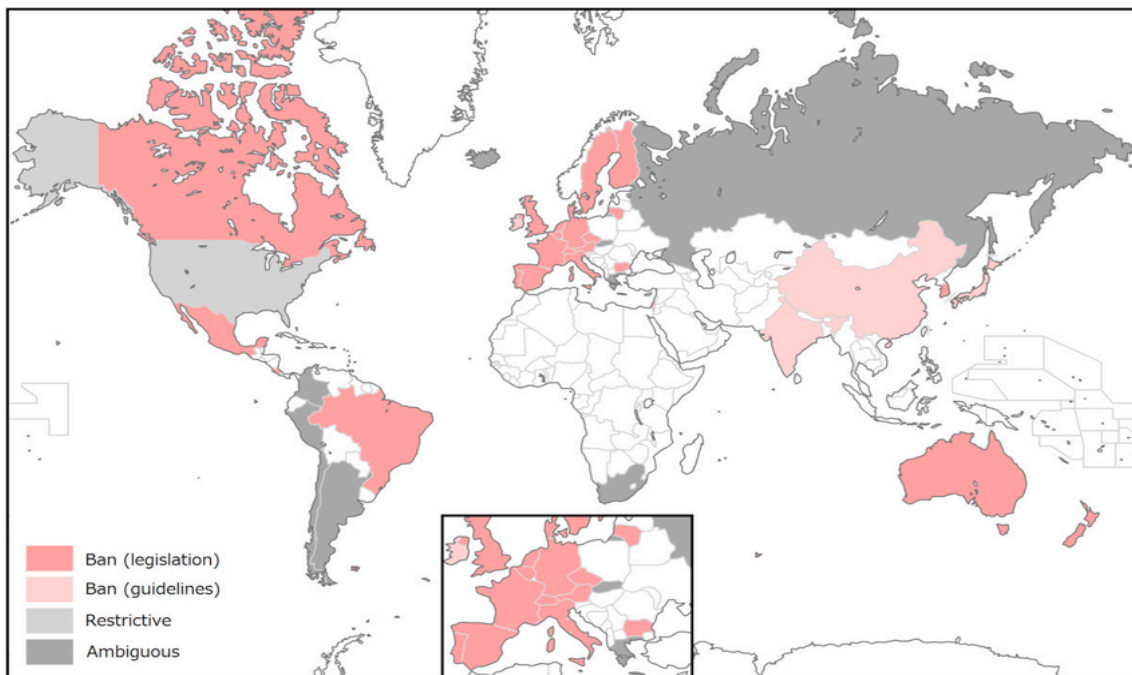
para consensuar unas directrices sobre el uso de la edición genética en humanos. En ella solo se recomendó no detener la edición genética en humanos, pero sí evitar la investigación y los usos de embriones modificados para provocar un embarazo. Se decidió dar una moratoria hasta que la comunidad biotecnología perfeccione un marco regulatorio ético y seguro. Gran parte del debate fue debido al trabajo publicado en Protein Cell sobre la técnica CRISPR-Cas9 para modificar un gen en embriones humanos no viables.

Por otro lado, en **China** donde la normativa al respecto es sin rango de ley, prohíbe expresamente la clonación reproductiva en humanos, pero permite la experimentación con células madres obtenidas, por ejemplo, a partir de preembriones “sobrantes” en los procedimientos de fertilización in vitro dejando a los Comités de ética de las instituciones donde se realizan las investigaciones la responsabilidad de aprobarlas. Según Confucio, el ser humano comienza a partir del nacimiento por lo cual no se considera que tengan los embriones derechos humanos.

Por ello, la falta de delimitación sobre los límites de la experimentación con preembriones ha permitido que un grupo de científicos chinos de Guangzhou haya publicado el primer caso conocido de modificación de embriones humanos en la línea germinal en 2015, del que hemos hablado en el anterior punto.

La legislación en otros países como **Rusia**, la **India** o **Japón** tiene guías o normas generales inaplicadas o ambiguas, que restringen la edición de del genoma de embriones humanos, bien por omisión o por falta de concreción.

El panorama regulatorio sugiere que la edición genética de embriones humanos de la línea germinal no está prohibida en todo el mundo a pesar de que hay una puerta abierta a más investigaciones en países donde la legislación es ambigua.



³² Figura 4.1. Panorama de la regulación internacional en relación con la modificación genética de la línea germinal humana . Treinta y nueve países fueron encuestados: como prohibidos " Ban" sobre la base de la legislación (25 , rosa), como prohibidos " Ban" de acuerdo a las directrices (4 , rosa pálido), ambigua "ambiguous" (9 , gris), y restrictiva "restrictive" (1 , luz gris). países no coloreados fueron excluidos en esta encuesta.

³² Fuente figura 4.1: Araki, M y Ishii, T. 2014." International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization". Reproductive Biology and Endocrinology.

4.2 Normativa comunitaria

4.2.1 Legislación europea

Debido al estupor que despertaron en la Humanidad los experimentos realizados con los prisioneros guerra de los campos de concentración nazis de la Segunda Guerra Mundial, se elaboraron diversas normativas y códigos éticos. Los dos principales que regulan la experimentación humana son el **Código de Nüremberg** (1947) y la **Declaración de Helsinki** de la Asociación Médica Mundial (1964).

Por otra parte, los avances biomédicos en las técnicas de reproducción artificial provocaron la creación de comisiones interdisciplinares en algunos países, formadas por científicos, filósofos, juristas, etc.. De dichas comisiones surgieron los **Informes Warnock** (1984) en Reino Unido, el **Informe Benda** (1985) en Alemania, y el **"Informe Palacios"** (1986) en España.

En 1993, se elaboró la **Declaración de Bilbao**, de 26 de mayo de 1993, tras una Reunión Internacional sobre el Derecho ante el Genoma humano en la hablaron de, entre otros temas, la intimidad personal, la dignidad de las personas y de la alteración de las células germinales –en lo que considera prudente establecer una moratoria-.

Cuatro años más tarde, se promulgó el **Convenio de Oviedo**³³. Los Estados miembros del Consejo de Europa, los demás Estados y la Comunidad Europea, lo firmaron conscientes de que las acciones derivadas de una práctica inadecuada de la biología y la medicina podrían poner en peligro la dignidad humana, afirmando que sus progresos deber ser aprovechados a favor de las generaciones presentes y futuras.

El capítulo IV está dedicado al Genoma humano:

- Solamente se podrá modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y siempre cuando su fin no sea la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia, refiriéndose expresamente en esta última a la modificación de la línea germinal (art. 13, Intervenciones sobre el Genoma Humano).

- Sólo se puede seleccionar el sexo mediante las técnicas de asistencia médica a la procreación cuando <<sea preciso para evitar una enfermedad hereditaria grave vinculada a sexo>> (art.14).

En su próximo capítulo sobre Investigación científica, el artículo 18 dedicado a la experimentación con embriones in vitro, afirma:

1. "Cuando la experimentación con embriones in vitro esté admitida por ley, esta deberá garantizar una protección adecuada del embrión.

2. Se prohíbe la creación de embriones humanos con fines de experimentación".

También en el **Reglamento de la Unión Europea nº 536/2014** de 16 de abril de 2014 sobre los **ensayos clínicos de medicamentos de uso humano** considera que "no podrán realizarse ensayos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad genética germinal del sujeto", disposición que considera mantener tras derogar la **Directiva 2001/20/CE**.

Y finalmente, el **Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo**, de 27 de abril de 2016, relativo a la **protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos)** que entrará en vigor en mayo de 2018, pues ha ampliado al

³³ Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina

listado de datos especiales los genéticos, al tratarse de un ámbito muy expuesto y afectado a la normativa de protección de datos.

4.2.2 Estudio comparativo de distintas legislaciones europeas

Pese a tener normativa europea e internacional en común, la regulación sobre el tema de la modificación genética de embriones humanos en cada país difiere, en algunos casos bastante. A continuación, se exponen algunos ejemplos en los que se demuestran estas discrepancias.

- Reino Unido: investigación permisiva

Las normativas que controlan la regulación de la investigación con embriones humanos son **la Ley sobre Fertilización Humana y Embriología**, de 1990 (HFEA, El ***Human Fertilisation and Embriology Act***), la cual fue modificada en 2008, y las Regulaciones sobre la Fertilización Humana y Embriología, Objetivos de Investigación, de 2001 (HFEAR o ***Human Fertilisation and Embriology (Research Purposes) Regulations***).

La investigación necesita de licencia y sólo está permitida para ciertos propósitos, entre otros: aumentar los conocimientos sobre las causas de las enfermedades congénitas, promover avances en los tratamientos de infertilidad, aumentar los conocimientos sobre las causas de los abortos espontáneos, y desarrollar métodos para la detección de genes o cromosomas anormales. Sólo pueden darse las investigaciones en embriones humanos creados in vitro. La mayoría de los embriones proceden del “excedente” de tratamientos de fertilidad, ya que fueron creados para este uso pero nunca fueron usados, y los progenitores dieron su consentimiento para su donación en experimentación. Está permitidos los experimentos en embriones humanos hasta los 14 días. La ley equipara a todos los embriones, tanto los creados para la implantación en una mujer como los creados con una finalidad médico-investigadora.

La primera investigación en embriones humanos no viables mediante CRISPR a la que se le ha dado la luz verde por una autoridad regulatoria para realizar una investigación con embriones humanos no viables ha sido en este país en febrero de este mismo año.

- Francia: investigación restringida

En 1994, Francia aprobó dos leyes que regulan la reproducción asistida: **la Ley N 94-653** relativa al respeto del cuerpo humano (***relative au respect du corps humain***) y **la Ley N. 94-654** relativa a la donación y utilización de elementos y productos del cuerpo humano, a la asistencia médica a la procreación y al diagnóstico prenatal (***relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prenatal***).

En base a esta normativa, excepcionalmente los progenitores pueden permitir la investigación a través de un consentimiento, siempre que se trate de embriones sobrantes de FIV. Asimismo, las investigaciones deben perseguir una finalidad médica-terapéutica, es decir, que esta excepcionalmente permitida si se espera que el proyecto va a generar importantes avances terapéuticos y la investigación es una alternativa, y no pueden suponer un atentado para la integridad del embrión. Está sujeta a autorización, y además, prohíbe la generación de embriones con fines de investigación.

- Alemania: investigación restrictiva

La legislación alemana es una de las más restrictivas. La **Ley alemana sobre protección del embrión N° 745/90** prohíbe la extracción de más ovocitos de los necesarios así como la fecundación con más de tres de ellos cada vez (artículo 1).

De hecho, lo sanciona con una pena privativa de libertad de tres años de cárcel o multa, los mismos que quien provocara el <<*desarrollo extracorporal de un embrión humano*>> para un fin diferente al de inducir un embarazo (artículo 2).

Y de hasta cinco años o de multa, a quien modificara artificialmente la información genética <<*contenida en una célula sexual humana en cualquier estadio de la gametogénesis*>> o a quien utilizara un gameto humano para una fecundación cuya información genética hubiera sido artificialmente modificada. Por lo que está prohibida la selección embrionaria al no permitirse la fecundación de más embriones de los que se van a implantar por ciclo reproductivo.

- Lituania: investigación prohibitiva

Su regulación es de las más estudiadas debido a que es la más prohibitiva en materia de investigación con embriones y células madre embrionarias. La Ley de Ética en Investigación Biomédica, n° VIII-1679 de 11 de mayo de 2000 (***Law on Ethics of Biomedical Research***), modificada en 2007, solo permite el uso de embriones para observaciones clínicas y diagnósticas del mismo (investigaciones no invasivas), sin intervenciones posibles sobre ellas (artículo 3.2.).

Sin embargo, los embriones humanos pueden ser sometidos a investigación biomédica, cuando los riesgos médicos para el embrión no sean desproporcionadas con respecto a los beneficios potenciales.

- Irlanda: investigación sin legislar

No existe ninguna ley en Irlanda que regule la investigación embrionaria. Aunque se pensó que habían sido prohibidos por la **Constitución Irlandesa**, la situación jurídica actual es incierta, como resultado del caso M.R. vs T.R. El Tribunal Supremo de Irlanda, expuso que los embriones mantenidos en la crioconservación y creados fuera de matriz no están protegidos por la Constitución. Ha habido varios intentos legislativos pero todos han acabado fracasados, como la **Stem-Cell Research (Protection of Human Embryos)** o el **Bill 2008** (Proyecto de Ley sobre la Investigación con células madre, protección de embriones humanos, 2008).

El único pronunciamiento al respecto ha sido en el 2009, cuando el Consejo Médico Irlandés (***Irish Medical Council***) prohibió a los médicos la creación de embriones específicamente para la investigación.

El Consejo Irlandés de Bioética (**The Irish Council for Bioethics** o **ICB**) dejó de funcionar por razones financieras en 2010, pero dos años antes publicó un informe sobre la necesidad de legalizar el uso de embriones de hasta 14 días para fines de investigación. En la actualidad, el gobierno irlandés ha declarado su intención de regular este tipo de investigaciones en el futuro.

4.3 Normativa nacional

Cuando las investigaciones sobre fecundación asistida estuvieron avanzadas en la década de los 80, se escribió en España un primer documento, conocido como “**Informe Palacios**” que sentó las bases para la posterior elaboración de la primera ley que reguló este área, la **Ley 35/1988**, de 22 de noviembre, sobre **Técnicas de Reproducción asistida**, y poco tiempo después, la **Ley 42/1988**, de 28 de diciembre, sobre **donación y utilización de embriones, o de sus células, tejidos u órganos**. España fue uno de los primeros países en promulgar una ley en esta materia.

El rápido desarrollo de las técnicas de reproducción y la necesidad de dar respuesta al problema del destino de los preembriones supernumerarios tuvo como consecuencia una revisión de la Ley 35/1988 que derivó en la **Ley 45/2003**, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre **Técnicas de Reproducción Asistida**.

Aunque dicha Ley permitió el uso de los preembriones con fines de investigación, crioconservados con anterioridad a su entrada en vigor bajo ciertas condiciones, puso el límite de generar un máximo de tres ovocitos en cada ciclo reproductivo dificultando obtener el mayor éxito con el menor riesgo posible para la salud de la mujer. Esta ley duraría poco tiempo, pues fue derogada por la **Ley 14/2006**, de 26 de mayo, sobre **Técnicas de reproducción humana asistida**.

Según el artículo 11 de la vigente Ley 14/2006, los preembriones sobrantes de los tratamientos de fecundación in vitro que no sean implantados en un ciclo reproductivo podrán ser crioconservados en bancos autorizados para ello y se podrá prolongar hasta que los médicos responsables, con el dictamen favorable de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente, consideren que la receptora no cumple los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida.

El consentimiento informado para la utilización de los preembriones, para cualquiera de las posibilidades citadas, es obligatorio. Tendrá que estar debidamente acreditado, en un formato adecuado y fácil de entender, y deberá haber sido prestado por la mujer, o en el caso de una mujer casada con un hombre, también por éste, con anterioridad a la generación de los preembriones. Deberá ser acorde a lo dispuesto en **La Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente**.

Las intervenciones que se hagan sobre el preembrión in vitro sólo podrán tener el propósito de tratar una enfermedad o evitar su transmisión, con garantías razonables y contrastadas, según el artículo 13. Para su realización será necesaria la autorización de la autoridad sanitaria correspondiente, así como de un previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida. Entre los requisitos para recibir la autorización están: *“que se hagan sobre patologías con un diagnóstico preciso, de pronóstico grave o muy grave con posibilidad de mejoría o curación..., y que no se modifiquen los caracteres hereditarios no patológicos ni se busque la selección de los individuos o de la raza”*. Leyendo estos requisitos, surge la pregunta de si los caracteres hereditarios patológicos con un diagnóstico preciso y grave se podrían modificar.

Por otro lado, si la autorización fuera para la investigación o experimentación con preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, los requisitos serían (art. 15):

- Consentimiento escrito de la pareja o, en su caso, de la mujer, previa explicación detallada de los fines que se persiguen con la investigación y sus implicaciones.

- Que el preembrión no exceda los 14 días de desarrollo in vitro después de la fecundación del ovocito (sin tener en cuenta el tiempo en el que pudiera haber estado crioconservado).

- Que los proyectos de investigación con base debidamente presentado, se lleven a cabo en centros autorizados por las autoridades sanitarias competentes previo informe favorable de:

- la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida: si son relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida.

- el órgano competente: si son relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares de células troncales embrionarias.

- En el caso de la cesión de preembriones a otros centros, en el proyecto señalado en el párrafo anterior deberán detallarse las “relaciones e intereses comunes de cualquier naturaleza que pudieran existir entre el equipo y centro entre los que se realiza la cesión de preembriones”. Es muy importante mantener las condiciones establecidas de confidencialidad de los datos de los progenitores y la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro.

Al acabar el proyecto, la autoridad que concedió la autorización deberá dar traslado del resultado de la experimentación a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y, en su caso, al órgano competente que lo informó.

Esta Ley aunque enumera las técnicas que pueden realizarse en la actualidad, evita el estancamiento normativo porque permite a la autoridad sanitaria correspondiente autorizar, previo informe de la comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, la práctica provisional y tutelada como técnica experimental de una nueva técnica; tras haberse verificado su evidencia científica y clínica, el Gobierno, mediante Real Decreto, puede actualizar la lista de técnicas autorizadas.

Así como la normativa en relación a la donación, el uso y la investigación con células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes se realiza con pleno respeto a lo previsto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida como acabamos de ver, el marco legislativo relativo a la investigación con embriones y fetos humanos lo encontramos en la **Ley 14/2007**, de 3 de julio, de **Investigación biomédica (LIB)**.

La LIB reitera lo aprobado por la legislación anterior en su título III (art. 28 y ss.) sobre la donación y el uso de embriones y fetos humanos, de sus células, tejidos u órganos; y en su título IV (art. 32 y ss.) sobre la obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes.

Además de los anteriores, para que se autoricen las investigaciones es necesario tener un proyecto relativo al uso que pretende realizarse que cuente con el informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos (art. 31.1.b) y que la autoridad autonómica o estatal correspondiente haya dado su autorización a la utilización prevista (art. 31.1.c). Esta Comisión es un órgano colegiado de carácter permanente y consultivo adscrito al Instituto de Salud Carlos III (art. 37.1).

Asimismo, está prohibido la generación de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación (art. 33), en concordancia con la concepción gradualista sobre la protección de la vida humana sentada por nuestro **Tribunal Constitucional**, en sentencias como :

- STC 53/1985: en el recurso previo de inconstitucionalidad contra el texto definitivo del Proyecto de Ley Orgánica de reforma del art. 417 bis del Código Penal. Sienta el régimen jurídico que con carácter integral y perspectiva de futuro corresponde a la vida humana en formación. *“La vida humana concebida merece protección desde el primer momento y es distinta de la vida de la madre”* .

- STC 212/1996, en el recurso de inconstitucionalidad contra la Ley 42/1988, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o sus células, tejidos u órganos.

- STC 116/1999, en la que se resuelve el recurso de inconstitucionalidad contra la Ley 35/1998, sobre Técnicas de Reproducción Asistida, donde expresamente se afirma que *“la condición constitucional del nasciturus... se declaró en la STC 53/1985”*.

Establece una serie de garantías y requisitos para la investigación (art. 33), de acuerdo con las condiciones establecidas en la Ley 14/2006, como respetar además de los principios éticos y el régimen jurídico aplicable, los de pertinencia, factibilidad e idoneidad.

El **Código Penal español** vigente considera delitos los relativos a la manipulación genética aquellos que tengan como *“finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o enfermedades graves, manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo”*(artículo 159.1), utilicen *“ la ingeniería genética para producir armas biológicas o exterminadoras de la especie humana”* (artículo 160.1), *“fecunden óvulos humanos con cualquier fin distinto a la procreación humana”*(160.2) y a *“la creación de seres humanos idénticos por clonación u otros procedimientos dirigidos a la selección de la raza”* (160.3).

Como abordaremos posteriormente, los datos genéticos son considerados como datos de salud, y en consecuencia se les aplica la protección especial que establece el artículo 7.3 de la **Ley Orgánica 15/1999**, de 13 de diciembre, de **Protección de Datos de Carácter Personal**. ,y por ello únicamente *“podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando, por razones de interés general, así lo disponga una ley o el afectado consienta expresamente.”*

Adicionalmente a las anteriores, tenemos como normativa de desarrollo al **Decreto 364/2003**, de 22 de diciembre, por el que se regula la **organización, composición y funcionamiento del Comité de Investigación con Preembriones Humanos y el procedimiento de autorización de los proyectos y centros de investigación con preembriones sobrantes de las técnicas de fecundación in vitro**, busca fijar los requisitos que han de cumplir los proyectos de investigación para su autorización y los centros de investigación donde se van a desarrollar dichos proyectos, así como el consentimiento informado y las obligaciones que deben cumplir los centros y servicios de reproducción asistida.

4.4 Normativa autonómica

En el ámbito autonómico, la legislación en materia de reproducción asistida deja un margen a la regulación en cada Comunidad. Sin embargo, sólo Andalucía posee una normativa propia en materia de tratamiento de preembriones humanos.

La **Ley 7/2003**, de 20 octubre, por la que se regula la **investigación en Andalucía con preembriones humanos no viables para la fecundación in vitro**, modificada por la **Ley 4/2014**, de 9 de diciembre, no añade ningún cambio en relación a la legislación estatal. Afirma que las donaciones siempre se realizarán con el consentimiento informado de los progenitores a través de unos trámites previos, así como la forma de cesión por parte de los bancos de preembriones de los centros de reproducción asistida.

Las investigaciones autorizadas serán las que tengan como misión aumentar el conocimiento sobre desarrollo embrionario, sobre enfermedades graves o para proporcionar cualquier conocimiento que puede ser aprovechado en el desarrollo del tratamiento de enfermedades graves.

5. INFORMACIÓN, AUTONOMÍA Y CONFIDENCIALIDAD

El sector sanitario es uno de las áreas más expuestas y afectadas por la normativa de protección de datos. Nuestra sociedad se enfrenta con el reto de integrar e interpretar la enorme cantidad de datos (“Big Data”) derivados de los análisis moleculares genéticos, historias clínicas, así como diferentes tipos de información del medio ambiente y del estilo de vida de las personas. Y en el área de la genética, cada vez es más sencillo y barato secuenciar el genoma humano de una persona, por lo que la protección de la privacidad, la confidencialidad de los datos y la intimidad han adquirido en los últimos años una gran importancia social. Porque, ¿qué ocurre con los datos de ADN del embrión o de los progenitores?, ¿son datos a disposición de la comunidad científica o prima el interés individual sobre el general?.

Los datos de salud son datos especialmente protegidos, y hasta ahora eran conocidos como datos sensibles, según nuestra **Ley 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal**, y por ello cuentan con obligaciones reforzadas: “*podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando, por razones de interés general, así lo disponga una ley o el afectado consienta expresamente*” (art. 7.2 Ley 15/1999). A partir de este año, hay que añadir a la normativa el nuevo **Reglamento (UE) General de Protección de Datos 2016/679** – en vigor a partir del 2018- al ampliar el listado de datos especiales con los genéticos y biométricos.

Los datos genéticos reúnen una serie de características que los hacen especiales³⁴:

- La información genética es única, no voluntaria y distingue a una persona de las demás.
- Puede revelar información sobre la persona y tener implicaciones para sus consanguíneos (familia biológica), incluidas las generaciones anteriores y posteriores.
- Caracteriza a un grupo de personas (por ejemplo, comunidades étnicas).
- Pueden revelar vínculos de parentesco y de familia.
- El propio portador desconoce a menudo la información genética y ésta no depende de su voluntad individual dado que los datos genéticos no son modificables.
- Tienen capacidad predictiva, se puede llegar a conocer anticipadamente la aparición de enfermedades o de predisposiciones o susceptibilidades a enfermedades.
- Pueden obtenerse fácilmente o extraerse de materias primas, aunque estos datos pueden a veces ser de dudosa calidad; si se tiene en cuenta la evolución de la investigación, los datos genéticos podrán revelar aún más información en el futuro y ser utilizados por un número creciente de organismos con distintos fines.

Debido a estas características, es muy importante que sean protegidos contra el acceso de personas no autorizadas, así como del posible mal uso. De acuerdo a la ley 15/1999, se garantizará la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales procedentes de la investigación realizada.

Como principio general, sólo la persona evaluada tiene derecho a decidir, lo que quiere saber o no saber sobre ella misma o su composición genética, si otra persona puede tener acceso a esta información y con qué fines los datos genéticos se van a poder procesar y utilizar. Además, la persona puede revocar su consentimiento en cualquier momento de la investigación. Con respecto a la genética, la autonomía es

³⁴ Grupo del artículo 29 sobre protección de datos. Documento de trabajo sobre datos genéticos, adoptado el 17 de marzo de 2004. (12178/03/ES WP 91).

una característica fundamental de la especie humana que conduce al derecho de la autodeterminación³⁵.

En el curso de una investigación, la persona que ha participado o ha cedido material biológico, como puede ser el caso de óvulos, semen o embriones, tiene derecho a ser informada de sus datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de una investigación biomédica, según los términos en que manifestó su voluntad.

Existe una gran cantidad de instrumentos legales para proteger la información genética de las personas, sin embargo, no siempre pueden proteger al embrión porque tiene un estatus moral y legal distinto dependiendo de cada país. En este caso, son los progenitores (o reproductor singular) quien tienen que decidir sobre sus embriones y su protección, y más aún, antes de donarlos a una investigación genética.

Para el uso de embriones y gametos en cualquier investigación clínica en España es fundamental tener un consentimiento informado expreso y por escrito, en un formato adecuado y fácil de entender, una vez recibida previamente la información adecuada, y *“comprenderá la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos de la investigación, en los términos que establece la Ley”*, logrando así respetar el principio de libre autonomía de las personas (LIB 2007, art.4.1).

En todo caso, los consentimientos establecerán la renuncia de la pareja o de la mujer, en su caso, *“a cualquier derecho de naturaleza dispositiva, económica o patrimonial sobre los resultados que pudieran derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo”* (art 15.1 Ley 14/2006 TRA).

6. PROBLEMAS BIOÉTICOS

Aunque anteriormente hemos establecido los marcos legales de la edición genética de embriones humanos, no son suficientes para elucidar o resolver todos los conflictos éticos. Lo requerido por la ley es tan solo una de las dimensiones del actuar ético y la ética a menudo establece acciones que van más allá de lo que requiere la ley. De hecho, no es posible ni deseable que la ley cubra todo el espectro de la vida moral de individuos o sociedades, pues la historia nos ha enseñado que la ley puede requerir acciones que no son éticas y que es posible que acciones éticas sean ilegales.

La **bioética** es la rama de la ética dedicada a proveer los principios para la conducta más apropiada del ser humano respecto a la vida, tanto de la vida humana como de la vida no humana (animal y vegetal), así como al ambiente en el que pueden darse condiciones aceptables para la misma.

No todo lo técnicamente posible es ética y jurídicamente aceptable. Por ello, al igual que otros muchos descubrimientos biotecnológicos y científicos a lo largo de la historia, este procedimiento fruto de la ingeniería genética plantea cuestiones éticas de gran calado, entre las que hemos considerado destacar las siguientes:

6.1 ¿Jugando a ser Dios?

Ejércitos de supersoldados inmunes a las armas químicas, bebés más guapos, inteligentes y resistentes a las enfermedades, deportistas que no se cansarán y astronautas modificados genéticamente para que puedan resistir la falta de gravedad. Estos son sólo algunos ejemplos de lo que se puede llegar a conseguir en el futuro con CRISPR.

³⁵ International Bioethics Committee (IBC). 2015. “Report of the IBC on updating its reflection on the Human Genome and Human Rights”. UNESCO, Paris.

Para muchos, la evolución de los seres humanos debe producirse sin ninguna intervención por parte de nosotros al tratarse de un fenómeno o un proceso natural, tal como se explicaba en la teoría Darwiniana de la selección natural, pues existe el miedo a que algunos investigadores comiencen a jugar a ser Dios e intenten reformular el código genético de las células humanas, principalmente en las germinales, porque se transmitirían a las próximas generaciones y podrían dar pie, al menos en teoría, a escenarios propios de ciencia ficción. Otro argumento utilizado es fruto de las creencias o religiones: nosotros somos así por destino divino y alterarlo es jugar a ser Dios e intervenir en el orden natural. John Harris manifiesta que si estuviera mal interferir con la naturaleza humana no podríamos, entre otras cosas, practicar la medicina, ya que la gente se enferma de forma natural, son invadidas por bacterias, parásitos, virus o cánceres y, naturalmente, mueren de forma prematura³⁶.

En los años setenta, se desarrolló la técnica del ADN recombinante y surgió la pregunta de si no se desencadenaría una situación similar a la de los físicos que participaron en el “proyecto Manhattan” que construyeron la bomba atómica. Por primera vez en la historia de la humanidad, podía manipularse el código de la vida. Y otra vez surgió la cuestión: ¿hasta qué punto es lícito?

Los comienzos de la ingeniería genética en células somáticas dieron lugar a un debate ético que ahora se produce, con todas las diferencias del caso, respecto a las células germinales. Se definieron cuatro tipos de manipulación genética, que de menor a mayor gravedad ética, son: la manipulación negativa realizada en células somáticas, la positiva en células somáticas, la negativa en células germinales y la positiva en células germinales.

En la actualidad, la situación está cambiando a pasos agigantados. Ahora empieza a ser posible la manipulación génica de las células germinales. Y como hay una larga lista de espera de patologías que reclaman una terapia, es lógico que se replantee de nuevo el problema de la licitud o no de la terapia génica con fines terapéuticos, es decir, la que venía calificándose de negativa. Está claro que la terapia génica en células germinales aún no ha probado ni su seguridad ni su completa eficacia en las investigaciones realizadas todavía. Esto hace que en el rigor de los términos no deberíamos hablar de “terapia”, puesto que no se trata de un producto clínicamente validado, estamos ante un producto meramente experimental.

Las posturas éticas se encuentran enfrentadas, entre los quienes consideran inmoral cualquier tipo de manipulación embrionaria y aquellos otros que no ven razones para establecer ningún tipo de prohibición. Acabará imponiéndose la opinión más matizada de quienes no ven razones para la prohibición absoluta, pero sí exigen que los seres humanos, incluso en la fase embrionaria, sean tratados con la máximo consideración y respeto, exigiendo por ello que se extreme la prudencia, asegurando al máximo la seguridad y eficacia de los procedimientos.

6.2 Seguridad y principio de precaución

Uno de los problemas con las nuevas tecnologías es la seguridad. En el área de la investigación se debe alcanzar un equilibrio entre el progreso científico y la seguridad. Partiendo de la base de que el genoma humano es “*patrimonio de la humanidad*”³⁷, deberían tomarse todas las medidas necesarias para su preservación aunque haya sido fruto y es consecuencia de una evolución natural.

³⁶ Harris, John. 2007. “Enhancing evolution”. Princeton University Press p. 35

³⁷ Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, art. 1: “*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.*”

En 2005, la *World Commission* de la UNESCO brindó una definición práctica para el principio de precaución. Señaló que cuando las prácticas humanas pueden causar “*un daño moralmente inaceptable que es científicamente plausible pero incierto*”, se adoptarán las medidas necesarias proporcionales a la gravedad del daño potencial antes de que sobrevenga para evitarlo o disminuirlo y se tendrán en cuenta las repercusiones morales tanto de la acción como de la inacción. Este daño inaceptable consiste en³⁸:

- “*una amenaza contra la salud o la vida humanas,*
- *o grave y efectivamente irreversible, o*
- *injusto para las generaciones presentes o futuras, o*
- *impuesto sin tener debidamente en cuenta los derechos humanos de los afectados*”.

El juicio de plausibilidad deberá sustentarse en un análisis científico permanente de tal forma que las medidas resueltas puedan ser replanteadas. La elección de la acción deberá ser el resultado de un proceso de participación.

Estas preocupaciones ya habían sido estimadas previamente por la UNESCO en tres declaraciones sectoriales: la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, la Declaración sobre las Responsabilidades de las Generaciones Actuales para con las Generaciones Futuras (ambas de 1997) y la Declaración Internacional sobre Datos Genéticos Humanos (2003).

La expresión «futuras generaciones» nos hace diferenciar entre los individuos posibles que son todos aquellos cuya existencia dependerá de las elecciones que hagan determinados individuos que ya existen, y los futuros, que son todos los que de hecho existirán en cierto lapso de tiempo futuro. De este modo, según María Casado, la problematización acerca de las generaciones futuras no debe asentarse en seres «potencialmente» existentes, sino en esas personas que *realmente existirán en el futuro*.³⁹

Harris establece que hay dos suposiciones incompatibles entre sí: la primera, que nuestro punto presente en la evolución es inequívocamente bueno y no es susceptible de mejora, y la segunda, que se asume que el curso de la evolución, dejado solo, continuará mejorando a la Humanidad, o al menos, no la hará peor. Sin embargo, el patrimonio común de la Humanidad es un resultado de un cambio evolutivo y a menos que podamos comparar el progreso futuro de la evolución no contaminada por la manipulación del genoma humano con el progreso afectado por las ediciones genéticas propuestas, no podemos saber cuál sería lo mejor. Dicho de manera más prosaica, no está claro por qué un enfoque de precaución debería aplicarse únicamente a cambios propuestos en vez de al statu quo.

Por otro lado, Singer dice que el «principio preventivo» nos exige rechazar la opinión de que por el hecho de que algo sea la consecuencia de una lotería genética ya haya motivo para considerarlo correcto, pues no hay barrera moral que nos diga si debemos interferir con el modo en como son las cosas.

Dicho esto, debería ser un organismo estatal el responsable de regular la investigación de embriones humanos con fines terapéuticos. Desde que los embriones no son considerados sujetos humanos y no se les ha permitido por lo tanto estar protegidos por los principios del Informe Belmont (respeto por las personas,

³⁸ Comisión Mundial de Ética del Conocimiento Científico y la Tecnología, 2005. “Informe del Grupo de Expertos sobre el principio precautorio”. UNESCO.

³⁹ Casado, María (Coord.). 2009. “Sobre la dignidad y los principios. Análisis de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO”. Ed.CIVITAS.

beneficencia y justicia), la investigación con embriones humanos ya sea mediante la técnica CRISPR u otras, tendría que tener unas regulaciones específicas.

Como las posibles modificaciones se podrían transmitir a la descendencia, sería inteligente delegar el análisis de esta tecnología a comités interdisciplinarios compuestos por investigadores, médicos, éticos, y otros miembros de la comunidad sin conflictos de interés, como los “*Embryonic Stem Cell Research Oversight Committees*” (SCRO) o de supervisión de la investigación en células madre.

Antes de empezar con la fase I de los ensayos clínicos es fundamental, como se ha explicado en el apartado 5, que los progenitores hayan emitido un consentimiento informado, ya que se podría discutir que la modificación de la línea germinal sería propagada primero a un niño, y después a las generaciones siguientes sin expresar su permiso – en la actualidad, sólo están permitidas las investigaciones hasta los 14 días de desarrollo del embrión en la mayoría de los países, después se destruyen-. Está claro que el consentimiento informado por parte del niño no está permitido para la primera generación, si bien como padres están frecuentemente permitidos a tomar decisiones médicas por sus hijos. El consentimiento de la siguientes generaciones, por otra parte, también estaría vulnerado.

La modificación genética en línea germinal ha generado preocupaciones debido a que no es del todo segura teniendo en cuenta los resultados de las investigaciones, como por ejemplo, sus mutaciones <<off-target>>.

La reflexión precautoria aplicada a la cuestión del embrión invita a pensar que hay un daño que no se puede medir, y que el verdadero riesgo presente en las investigaciones científicas –además de la destrucción de cada uno de ellos- es que se considere como un fin en sí y no como un ser humano en potencia, no teniendo respeto a su dignidad humana.

6.3 Discriminación genética

El término discriminación significa dar trato desigual a una persona o colectividad por diferentes razones, por lo que se podría decir que el derecho a la no discriminación se deriva del derecho a la igualdad. Si bien un trato igualitario que cumpla formalmente con el principio de igualdad, puede ser también discriminatorio y, un trato desigual puede no serlo.

La ley 14/2007 (LIB) recoge en su artículo 6:

“Nadie será objeto de discriminación alguna a causa de sus características genéticas. Tampoco podrá discriminarse a una persona a causa de su negativa a someterse a un análisis genético o a prestar su consentimiento para participar en una investigación biomédica o a donar materiales biológicos, en particular en relación con la prestación médico-asistencial que le corresponda.”

Además de en la ley anterior, la noción de no discriminación ha sido recogida en todas las declaraciones sobre derechos humanos (CEDH o DBDH), así como en nuestra Constitución y en el Código Penal. El legislador ha tenido la voluntad de proteger la igualdad como derecho individual, no obstante, llama la atención la permisividad frente a conductas de selección justificadas en virtud de su idoneidad para la eliminación de una “tara”.

En efecto, existe un creciente debate académico, político y legislativo en torno a la posibilidad de manipulación de la información genética de las personas con fines de discriminación.

Uno de ellos es en el ámbito de la genética y las técnicas de reproducción asistida. La detección de una anomalía genética puede llevar a que la madre o los padres deciden abortar antes de que el embrión se desarrolle o a que no se implante, es

decir, seleccionar a los embriones “aptos” y desechar a los “no aptos”. De alguna manera, este tipo de técnicas conllevan un proceso de descarte de embriones cuando se realizan en un laboratorio fuera del vientre materno. Esta discriminación se realiza en función de la información genética del embrión por medio de un Diagnóstico Genético Preimplantatorio (DPI) previo⁴⁰.

Esto podría tener un impacto importante no sólo en la libertad reproductiva, sino también en la percepción de la discapacidad y en la solidaridad social con las personas con discapacidad y las mujeres que dan a luz.

Otro tipo de selección que puede llevar a discriminación es la elección del sexo del bebe. Según Harris, es un intento de <<diseño>> de niños donde los elementos del diseño son “moralmente neutros” por diferentes razones: el género está genéticamente determinado; es inofensivo, ser niño o niña no es malo para una persona; la selección no supone dar forma al individuo de ninguna manera, no se puede concebir haciéndolo peor de lo que fue o de lo que hubiera sido; y sin embargo, es un ejemplo de diseño porque supone elegir entre diferentes posibilidades o <<planes>>⁴¹.

Por otra parte, la genética ofrece la posibilidad de acceder a información precisa y detallada de algunas características de cada persona, información que se vuelve muy interesante cuando se trata de conocer las probabilidades y riesgos que los individuos tienen de sufrir una enfermedad. No es necesario esforzarse mucho para entender la importancia que un dato de este tipo alcanza en el caso de los seguros de vida. Según la constitución genética de cada persona, las probabilidades de padecer una u otra enfermedad varían y, por eso mismo, también son distintos los riesgos. En consecuencia, deberían serlo las primas abonadas por cada individuo. A riesgos distintos, se pagan primas diferentes.

6.4 Justicia distributiva. Comercialización

No hay ya duda de los potenciales beneficios que puede aportar la edición genética en embriones humanos. Estas investigaciones científicas se suelen desarrollar en países con los medios suficientes para llevarlas a cabo y pueden acrecentar las diferencias con los países menos desarrollados donde el progreso científico no es una de sus mayores prioridades y no pueden disfrutar de los resultados obtenidos. En estos casos, hay que tener muy en cuenta la justicia distributiva que, según John Rawls, se logra cuando se favorece a todos los individuos sin atender a sus particularidades, privilegiando la libertad y la igualdad.

La técnica CRISPR, como ya hemos explicado previamente, es barata y sencilla. De hecho, se pueden comprar equipos en internet por 140 dólares para editar genes de bacterias en casa mediante este método (“DIY Bacterial Gene Engineering CRISPR Kit”⁴²), o componentes intermedios o finales, por ejemplo, por 60 dólares. Está colocando el poder de la ingeniería científica en las manos de muchos más científicos. Esta tendencia podría dar el paso a una explosión de innovación o a peligrosos experimentos incontrolados realizados por aficionados.

Sin embargo, las técnicas de genética con embriones humanos requieren una gran cantidad de recursos que algunos sistemas de salud no pueden costearse, y ello sin

⁴⁰ Lafferriere, Nicolás. 2010. “Discriminación Genética. Concepto, alcances y desafíos legislativos”. Centro de Bioética, persona y familia.

⁴¹ Harris, John. 2007. “Enhancing evolution”. Princeton University Press p. 158

⁴² *DIY Bacterial Gene Engineering CRISPR Kit*. Empresa: The Odin. El kit incluye todo lo necesario para realizar ediciones del genoma de precisión en las bacterias en casa, incluyendo Cas9, tracrRNA, crRNA y la plantilla de ADN. Fuente: <http://www.the-odin.com/diy-bacterial-gene-engineering-crispr-kit/> Consultado: 1/10/2016.

contar con el acceso a las aplicaciones patentadas deseadas, que podría significar más restricciones y altos costes limitando el uso de los métodos de edición del genoma a los que se lo pudieran permitir.

6.5 ¿Necesidad o consumismo?

Los padres que tengan acceso a las técnicas de selección y edición genética tendrán hijos cuyas capacidades probablemente sean superiores a aquellos que resultarían de la “lotería natural” pero que serán suyos en el sentido de que tendrán los genes de los dos. Muchos piensan que consentirían la selección frente a enfermedades o discapacidades, pero no para mejorar lo que es normal. No obstante, no hay una línea clara entre la selección ante las discapacidades y la selección de características positiva

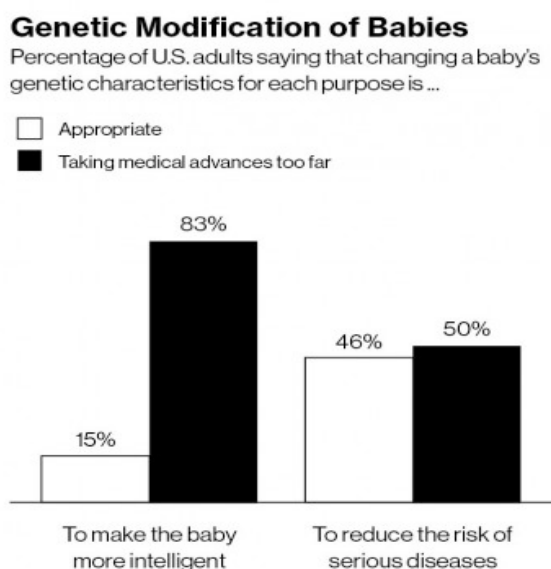


Figura 6.5. Modificación genética de bebés.⁴³

Peter Singer, opina que los padres no sufren ningún daño por tener el hijo tan saludable, guapo e inteligente que quieren, y que los hijos aunque puede que tengan una vida complicada por ser <<encargados>>, ¿llegaría a ser tan mala que no desearía haber nacido nunca?. Declara que sería improbable. Seguramente el hijo defraudaría más a sus progenitores en el caso de que no llegara a ser alguna de las cosas que ellos deseaban que su hijo fuera.

Desde una perspectiva social, los aspectos negativos de lo que el autor llama <<supermercado genético>> son más graves. Partiendo de la idea de que los padres seleccionarán sólo los genes que sean beneficiosos para sus hijos, existen tres ámbitos diferentes donde puede traer consecuencias⁴⁴:

1. Algunos de los rasgos que se buscan asegurar para los hijos sólo serán ventajosos comparativamente y no en términos absolutos. Aumentar la estatura de nuestros hijos sólo será beneficioso si ello les pone por encima de la altura del resto. De tal forma que seleccionar la altura podría dar comienzo al equivalente humano de la <<cola del pavo real>>: una “carrera de estatura” cada

⁴³ Regalado, Antonio. 2015. “Engineering the Perfect Baby”. MIT Technology Review. (Marzo). “Porcentaje de adultos estadounidenses que dicen que el cambio de característica genética de un bebé para cada propósito es ...”

⁴⁴ Singer, Peter. 2002. “De compras por el supermercado genético”. Princeton University. Traducción de Julio Seonane.

vez más desenfrenada en la que la altura que distingue a las personas altas de aquellas que son normales se incrementaría año a años sin beneficio para nadie.

2. El temor al hecho de que reduzca la diversidad entre los seres humanos. No todas las formas de diversidad son buenas. El filósofo australiano se pregunta si habría una pérdida de diversidad que condujera a la sociedad humana a un ámbito menos rico y quizás en el futuro, disminuyera la capacidad de la especie para adaptarse a situaciones cambiantes.

3. La amenaza al ideal de la igualdad de oportunidades. Nos enfrentaríamos a una sociedad en la que los ricos tienen hijos sanos, guapos y talentosos mientras que los pobres quedan estancados en la vieja lotería genética. Así, las desigualdades sociales se convertirán en desigualdades genéticas. La generación de gente pudiente del presente proporcionará a su descendencia sus ventajas, y la siguiente no sólo obtendrá estas ventajas en sus genes sino también las que el desarrollo de la genética pudiera darles.

Aún si se prohibiera la edición genética en embriones humanos en un Estado, ya sea para una función terapéutica o de mejora, está claro que se podría acceder a la técnica en otro Estado donde estuviera permitido, dado que hoy vivimos en una economía global, y ha quedado patente en los casos de vientres de alquiler.

Considerando que el fin es evitar una sociedad fraccionada en dos líneas genéticas distintas, Singer concluye que los servicios de mejora genética deberían estar subvencionados por el Estado para que todos los individuos pudieran permitírselos, ya que esto es deseable a la otra opción que es dejar la mejora al mercado.

6.6 El problema del doble uso. La mala aplicación de la investigación a otros campos: armas de destrucción masiva

En esta época de conflictos y atentados internacionales en que vivimos, surge la preocupación en torno a la mala utilización de los nuevos avances tecnológicos, y en especial de la genética. Por ello, los Estados y los organismos internacionales deberían limitar su potencial de utilización en otros ámbitos más peligrosos. Se conoce como el dilema del «doble uso», a la posibilidad de utilizar los resultados de investigaciones científicas bienintencionadas con fines beneficiosos o con ánimo de causar daño⁴⁵.

En la mayoría de los debates sobre las investigaciones de doble uso han participado principalmente científicos y expertos en seguridad más que especialistas en ética. Es vital que haya más contribuciones desde el campo de la ética en los debates sobre la gestión de las investigaciones de doble uso.

En febrero, James R. Clapper, director de Inteligencia Nacional de Estados Unidos, declaró en el informe "**Worldwide Threat Assessment of the US Intelligence Community**" a la edición genómica como un **arma de destrucción masiva** junto a otras como, las armas químicas de Siria e Iraq o los programas de armas nucleares y misiles de Corea del Norte. Afirma que el bajo coste, su amplia distribución, el paso acelerado del desarrollo de esta tecnología de doble uso y el uso incorrecto ya sea accidental o intencionado, podría conducir a consecuencias económicas y de seguridad nacional de gran alcance⁴⁶. Los avances en edición genómica en el 2015 han obligado a grupos de alta repercusión de Estados Unidos y de biólogos europeos

⁴⁵ Selgelida, Michael J. 2009. "Governance of dual-use research: an ethical dilemma". Organización Mundial de la Salud.

⁴⁶ Clapper, James R. 2016. Community Senate Armed Services Committee. Statement for the Record Worldwide Threat Assessment of the US Intelligence.

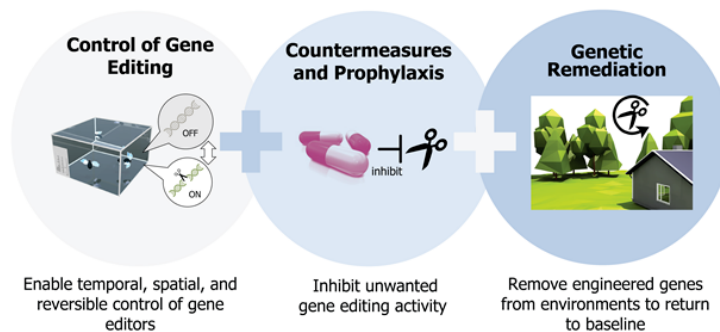
a cuestionar la falta de regulación de la edición de la línea germinal humana, que podría generar cambios genéticos hereditarios.

Hasta ahora, el debate sobre cambiar los genes de nuestra próxima generación ha sido principalmente una cuestión hipotética dentro del área de la ética, y el informe no explica cómo este desarrollo podría considerarse un arma biológica, aunque es posible imaginarse un virus diseñado para matar o herir a personas alterando sus genomas⁴⁷.

El desarrollo, producción, transferencia, retención, almacenamiento o uso de armas biológicas y tóxicas está prohibido por la Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas bacteriológicas (biológicas) y tóxicas y sobre su destrucción (generalmente conocida como la Convención sobre Armas Biológicas o BWC), de 10 de abril de 1972, es un acuerdo internacional en el que han participado 173 Estados. España y Estados Unidos han sido algunos de los países que lo han firmado y ratificado. Este documento ha sido un elemento clave en los esfuerzos de la comunidad internacional para hacer frente a la proliferación de armas de destrucción masiva.

En comparación con las armas nucleares, la producción de las armas biológicas es relativamente sencilla y barata y la información de cómo producirlas se puede encontrar fácilmente, puesto que para que un estudio sea reconocido por la comunidad científica tiene que aparecer en una revista de impacto.

De todas formas, la **Agencia de Proyectos de Investigación Avanzados de la Defensa** de Estados Unidos, más conocida como DARPA (*Defense Advanced Research Projects Agency*), ha creado un programa conocido “Los genes seguros” (*The Safe Genes program*) que tiene como objetivo construir un conjunto de herramientas de bioseguridad para reducir los riesgos potenciales y fomentar la innovación en el campo de la edición del genoma.⁴⁸ El motivo fueron los recientes avances en este área, principalmente por los nuevos experimentos realizados gracias a CRISPR.



⁴⁸ Figura 6.4 El programa “The Safe Genes”

6.7 La eugenesia

Cuando pensamos en eugenesia, pensamos en la limpieza racial y las matanzas del Holocausto Nazi. Pero si la edición genética de los embriones humanos está ayudando a personas a evitar el riesgo de transmisión de genes perjudiciales a su descendencia, ¿entonces es eugenesia?.

⁴⁸ Outreach@DARPA. 2016. “Setting a safe course for gene editing research”. Defense Advanced Research Projects Agency.

En 1883, Francis Galton acuñó por primera vez el término eugenesia para referirse a *“la ciencia que trata de todos los influjos que mejoran las cualidades innatas de una raza; por tanto, de aquellas que desarrollan las cualidades de forma más ventajosa”*. Esto es, el estudio de los factores que pudieran perfeccionar o disminuir las cualidades raciales de las generaciones futuras, tanto físicas como intelectuales⁴⁹.

La eugenesia posee una doble vertiente:

- Eugenesia negativa: eliminar o suprimir aquellas características genéticas no deseables para evitar la descendencia “defectuosa”. Este tipo de eugenesia fue muy popular en la Alemania nazi, además de en otros países como Estados Unidos, Canadá, Finlandia, Noruega o Reino Unido. La esterilización fue considerado un instrumento de gran relevancia.
- Eugenesia positiva: potenciar cualidades genéticas, físicas e intelectuales que son deseables socialmente. Buscaba el mejoramiento de la especie por medio del control de la reproducción en la población y a través de matrimonios entre personas con características deseables.

Lo que parecía un cuestión técnica o moral en el pasado, en la actualidad es muy probable que se pueda cumplir pronto y habría que preguntar a los consumidores o padres si querrían usar la modificación de la línea germinal para practicar una mejora en los genes de sus hijos.

Una vez que esto sea técnicamente posible crecerá la presión para prohibirlo, basándose en que esto llevará al resurgimiento de la eugenesia. Pero para la mayoría de los padres, darle a sus hijos el mejor comienzo en la vida posible es enormemente importante. Prueba de esto es que se venden millones de libros sobre cómo ayudar a los hijos a desarrollar su potencial, hace que las parejas se trasladen a zonas donde las escuelas son mejores, y ahorran para que el niño pueda ir a una buena universidad.

El resultado de los usos “eugenésicos” sobre la línea germinal de los embriones, esto es, su edición y posterior implantación en el útero de una mujer, es impredecible. Nuestro conocimiento actual sobre las interacciones entre genes, genes-ambiente y las rutas implicadas en muchas enfermedades es muy limitado. Y, por supuesto, hay que recordar que las modificaciones de este tipo no se limitan al presente, sino que afectan también a las generaciones futuras.

Los Estados tienen la obligación de evitar discriminaciones basadas en la diferencia racial, pese a que estemos ante el apogeo de los enfoques eugenésicos «positivos», de seleccionar y mejorar la especie gracias a lo que la biotecnología nos facilita.

Actualmente, gracias a ingeniería genética, y en concreto a las técnicas de reproducción asistida, es posible eliminar defectos genéticos en el embrión o preembrión, seleccionar los embriones que tienen un mejor material genético, y eliminar defectos actuando sobre el feto antes de la concepción. De esta forma, teóricamente, se avanza en la mejora de la especie humana y para algunos, además, se cumple con el derecho de los padres a que su hijo sea lo más sano, bello, inteligente y fuerte posible.

La discriminación supone una diferenciación por motivos que se consideran especialmente odiosos y rechazables cuando además del principio de la igualdad se lesiona la dignidad humana, por ello es necesario que los Estados y organismos le pongan límites.

⁴⁹ Acuña Pérez, Anthony. 2016 “Revisión crítica de los principales argumentos en contra de la modificación genética perfecta en línea germinal”. Facultad de Ciencias Humanas. Programa de filosofía. Cartagena de Indias. D.T. y C.

El famoso **Julian Huxley**, quien fuera primer director general de la UNESCO, afirmó: *“Cuando la eugenesia se haya convertido en práctica corriente, su acción (...) estará enteramente dedicada, al principio, a elevar el nivel medio, modificando la proporción entre los buenos y malos linajes, y eliminando en lo posible las capas más bajas, en una población genéticamente mezclada”*.

7. LA GUERRA DE LAS BIOPATENTES

Además de los dilemas éticos y regulatorios, CRISPR ha suscitado una gran polémica en torno a sus patentes. Si bien, por un lado la comunidad científica identifica a Jennifer Doudna y a Emmanuelle Charpentier como los personajes clave en esta investigación, la Oficina de Patentes y Marcas Registradas le ha concedido la mayor parte de las patentes importantes a Feng Zhang, del Instituto Broad y del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT)⁵⁰. En el futuro, si llegaran a salir al mercado medicamentos o productos basados en esta herramienta, el dueño de la patente obtendría los beneficios de un mercado económico muy valioso.

Doudna y Charpentier publicaron su técnica CRISPR/Cas9 en el año 2012, antes de que Zhang revelara en enero de 2013 su estudio sobre la aplicación de este sistema en células humanas. No obstante, Zhang afirmó tener una ventaja sobre otras inscripciones de patentes al tener en su poder de notas de laboratorio que se remontaban a 2011.

Debido a ello, Zhang, uno de los fundadores de Editas ha obtenido 13 de las 20 patentes concedidas en Estados Unidos y otras cuatro dadas por la Oficina de Patentes de Europa. Por otro lado, Doudna, cofundadora de Caribou Biosciences y de Intellia Therapeutics, y Charpentier cofundadora de la compañía CRISPR Therapeutics, no han podido preservar su propiedad intelectual.

La disputa creció hasta que la Universidad de California en Berkeley presentó una denuncia oficial por “interferencia de patentes” e instó a la oficina de patentes estadounidense a revisar el caso, que obligaría a decidir qué institución académica posee los derechos intelectuales sobre CRISPR/Cas9.

Las pretensiones de la patente CRISPR-Cas9 del Broad Institute y la Universidad de California, Berkeley, también están en peligro en Europa. La Oficina Europea de Patentes (OEP) ha argumentado que la aplicación inicial, provisional, de Berkeley no describe adecuadamente la invención debido a que no se menciona la importancia de ciertas secuencias de ADN (secuencias de PAM) necesarias para la técnica de CRISPR. Berkeley ha argumentado que las secuencias de PAM serían de conocimiento común en el campo. Sin embargo, la OEP ha decidido que el campo relevante es la ingeniería del genoma, no la microbiología, y un ingeniero genético no puede estar al día sobre los detalles de los sistemas bacterianos de CRISPR⁵¹.

Este mes, a una empresa de biotecnología con sede en Seúl, ToolGen, le fue concedida una patente para utilizar CRISPR-Cas9 en Corea. La compañía también está preparando una reclamación a la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos⁵².

⁵⁰ Córdova, M. 2015. “La discusión científica del año”. La Tercera

⁵¹ Ledford, Heidi. 2016. “Titanic clash over CRISPR patents turns ugly”. Nature. (Septiembre).

⁵² Dockser Marcus, Amy y Palazzolo, Joe. 2016. “Breakthrough Gene Technology Attracts Investors Amid Patent Dispute”. The Wall Street Journal. (Septiembre).

Para complicar más la situación, un científico que trabajó en el Instituto Broad ha manifestado que el centro mintió al afirmar que ha inventado el sistema de edición genética CRISPR y que la organización engañó a la oficina de patentes⁵³.

Debido a la situación actual con las patentes, tendremos que esperar para saber quién se lleva el premio de la patente de comercialización de CRISPR, y si se apunta alguien más al carro de la licencia, porque todavía no está muy claro. Mientras tanto, esta situación demora el avance de CRISPR al haber empresas que optan por no utilizar esta método hasta que no esté clara la propiedad intelectual.

8. CONCLUSIONES

- Dada la rapidez con la que el campo de la genética está evolucionando, es indispensable la unión de criterios médicos, científicos y legales para perseguir el bien común, tanto individual como colectivo.
- Debido a este continuo desarrollo en la genética es necesario dotar al marco jurídico internacional de una mayor armonización entre países, y en concreto en todo lo relativo a la edición genética de embriones. Pues aunque esté prohibida en la mayoría de los países, en otros su regulación es dudosa o no existe. Los países deciden el nivel de riesgo aceptable para ellos y definen su propio equilibrio entre el principio de precaución y otros aspectos y principios. Esto genera miedo a que se lleven a cabo estos experimentos aprovechándose de estas discrepancias entre Estados.
- Las investigaciones mediante CRISPR solo se han realizado con embriones humanos no viables en laboratorios y se pueden considerar como experimentales. No se saben los riesgos potenciales que se pueden generar ni si se llegarán a implantar algún día en una mujer.
- Cualquier modificación realizada sobre un embrión humano en su línea germinal afectará no sólo al individuo, sino también será transmitida a la descendencia.
- Los beneficios potenciales, ya sean terapéuticos o de mejora, que podemos lograr son incalculables, pero debemos admitir que estamos tratando con un <<poder nuevo>>, y hay que buscar la manera de garantizar que lo usamos con sabiduría. Actualmente no estamos preparados para ello, y no tenemos tiempo que perder. Como alternativa en la actualidad, se desarrollan las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (DGP), donde se selecciona pero no se modifica al embrión.
- Es indispensable que los donantes de gametos u embriones hayan prestado su consentimiento por expreso y por escrito para poder utilizarlos en proyectos de investigación. La LIB desarrolla el consentimiento informado como expresión jurídica del principio de autonomía y de la libertad de la persona.
- En España, si se solicitaran este tipo de investigaciones en embriones humanos (aparte del consentimiento de los donantes), se debería obtener una autorización para un proyecto en concreto de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, si el objetivo fuera mejorar la reproducción asistida, pero si estuviera destinado a la investigación básica, habría que recurrir a la Comisión de Garantías para la donación y utilización de células y

⁵³ Regalado, Antonio. 2016. "La guerra sucia por la patente de CRISPR salpica al propio Instituto Broad". MIT Technology Review. (Septiembre).

tejidos humanos. Sólo se podría investigar en embriones humanos no viables hasta los 14 días.

- Los datos genéticos requieren de una especial protección. Es necesario que los Estados que no poseen ni la legislación ni las medidas apropiadas para su amparo, empiecen a garantizar la protección de estos datos que contienen información muy valiosa.
- La eugenesia negativa tiene un fin terapéutico: evitar las anomalías o patologías genética. Y la positiva, tiene fines perfectivos: potenciar cualidades genéticas, físicas e intelectuales que son deseables socialmente.
- Los Estados tienen la obligación de evitar discriminaciones basadas en la diferencia racial, pese a que estemos ante el apogeo de los enfoques eugenésicos «positivos», de seleccionar y mejorar la especie gracias a lo que la biotecnología nos facilita.
- Todavía no está claro a quién se le concederá la patente de comercialización del método CRISPR. Esta situación demora el avance de CRISPR al haber empresas que optan por no utilizar esta método hasta que no esté clara la propiedad intelectual.
- Aunque el debate está siendo académico, político y legislativo, la sociedad es la que en última instancia debería decidir sobre las normas que deben regir los principios sobre los que deben aplicarse 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, que debe ser aportada por expertos científicos, juristas, eticistas, etc., exentos de prejuicios. La información, la educación y la transparencia son los pilares en los que se deben sustentar las decisiones que una sociedad debe tomar sobre su futuro.

10. BIBLIOGRAFÍA

LEGISLACIÓN

Constitución Española de 1978

Código Penal español de 1995

Convenio de Oviedo, Convenio Europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina.

Declaración sobre los principios de actuación en la investigación genética. Aprobada por el Consejo de HUGO en Heidelberg (República Federal de Alemania), 21 de marzo de 1996

Declaración Universal de los derechos humanos

Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos humanos de la Unesco

Declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos de la Unesco, de 11 de noviembre de 1997

Declaración Universal de los Derechos Humanos de las Generaciones Futuras de la UNESCO, de 26 de febrero de 1994

Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, de 19 de octubre de 2005
Declaración de Bilbao

Human Fertilisation and Embryology Act (1990, modificada en 2008)

Human Fertilisation and Embryology (Research Purpose) Regulations (2001)

Ley alemana sobre protección del embrión N° 745/90

Ley francesa N 94-653

Ley francesa N. 94-654

Law on Ethics of Biomedical Research

Ley 41/02, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía de Paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica

Ley 15/99, de 13 de diciembre, Ley Orgánica 15/199 de Protección de Datos de Carácter Personal

Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida.

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Ley 7/2003, de 20 octubre, por la que se regula la investigación en Andalucía con preembriones humanos no viables para la fecundación in vitro

REGLAMENTO (UE) N° 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (Texto pertinente a efectos del EEE).

PÁGINAS WEB

The Odin (empresa). DIY Bacterial Gene Engineering CRISPR Kit. <http://www.the-odin.com/diy-bacterial-gene-engineering-crispr-kit/> Consultado: 1/10/2016.

Eurostemcells, Regulation of stem cell research in Europe. www.eurostemcells.com. Consultado: 25/09/2015

Organización Panamericana de la Salud. <http://www.paho.org/> Consultado: 29/09/2016

The CRISPR page at CNB (CNB-CSIC) by Lluís Montoliu. <http://wwwuser.cnb.csic.es/~montoliu/CRISPR/> Consultado: 2/10/2016

Video: "Sistemas CRISPR-Cas, una revolución biotecnológica con origen bacteriano", Dr. Francisco M. Mojica www.youtube.com

Video: "Jennifer Doudna (UC Berkeley / HHMI): Genome Engineering with CRISPR-Cas9" www.youtube.com

LIBROS, REVISTAS Y TESIS

Abarca Fernández, Ramón. "Bioética en investigación médica". Argentina, 2007. p. 4.

Acuña Pérez, Anthony. 2016 "Revisión crítica de los principales argumentos en contra de la modificación genética perfecta en línea germinal". Facultad de Ciencias Humanas. Programa de filosofía. Cartagena de Indias. D.T. y C.

Aguilar, P.C. 2013. "Lecturas del principio de precaución en el debate actual sobre el estatuto ético del embrión humano. The Precautionary Principle in the Discussion about the Ethical Status of the Human Embryo". (11), p.113–125.

Andorno, Roberto. "El derecho frente a la nueva eugenesia: la selección de embriones in vitro", Revista Chilena de Derecho. Vol. 21 N'2, p. 321-328 (1994).

Araki, M y Ishii, T. 2014. "International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization". Reproductive Biology and Endocrinology. <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-12-108>

Bare, B.G. & Smeltzer, S.C., 2012. Enfermería Médico-Quirúrgica 10ª ed., McGraw-Hill/Interamericana de México. p. 140-144

Begley, Sharon. 2015. "Why the FBI and Pentagon are afraid of this new genetic technology". Stat. <https://www.statnews.com/2015/11/12/gene-drive-bioterror-risk/>

Broad Institute. 2014. "Broad Institute awarded first patent for engineered CRISPR-Cas9 system".

Callaway, E. 2016. "UK scientists gain licence to edit genes in human embryos". Nature News (Febrero).

Callaway, E. 2016. "Second Chinese team reports gene editing in human embryos". Scientific-American. Nature (Abril).

Callaway, E. 2016. "CRISPR's hopeful monsters: gene-editing storms evo-devo labs". Nature (Agosto).

Comisión Mundial de Ética del Conocimiento Científico y la Tecnología, 2005. Informe del Grupo de Expertos sobre el principio precautorio. UNESCO.

Community Senate Armed Services Committee. James R. Clapper, 2016. Statement for the Record Worldwide Threat Assessment of the US Intelligence,

- Casado, María (Coord.). 2009. "Sobre la dignidad y los principios. Análisis de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO". Ed.CIVITAS.
- Córdova, M. 2015. "La discusión científica del año". La Tercera (diciembre). <http://www.latercera.com/noticia/tendencias/2015/12/659-658740-9-la-discusion-cientifica-del-ano.shtml>.
- DARPA Outreach. 2016. "Setting a safe course for gene editing research". Defense Advanced Research Projects Agency.
- Di Prinzio, Cecilia. 2015. "Edición de genes y genomas: ¿la nueva evolución de la biología?". <http://www.acercaciencia.com/2015/12/18/edicion-de-genes-y-genomas-la-nueva-revolucion-de-la-biologia/>
- Dockser Marcus, Amy y Palazzolo, Joe. 2016. "Breakthrough Gene Technology Attracts Investors Amid Patent Dispute". The Wall Street Journal (septiembre). <http://www.wsj.com/articles/breakthrough-gene-technology-attracts-investors-amid-patent-dispute-1474567512>
- Fergus, Walsh. 2016. "La polémica apuesta de EE.UU. por hacer crecer órganos humanos en cerdos". BBC. http://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/06/160606_salud_organos_humanos_cerdos_trasplantes_ucdavis_ch
- Gabardi, María Virginia. 2010. "Embriones humanos: Entre el vacío legal y la desmedida manipulación". Universidad de Belgrano. Departamento de Investigaciones. N°410.
- Grupo del artículo 29 sobre protección de datos. Documento de trabajo sobre datos genéticos, adoptado el 17 de marzo de 2004. (12178/03/ES WP 91).
- Harris, John. 2007. "Enhancing evolution". Princeton University Press .
- Harris, John. 1992. "Wonderwoman and Superman. The ethics of Human Biotechnology". Oxford University Press .
- Hayden, E.C. 2016. "Tomorrow's children What would genome editing really mean for future generations?". Nature (530).
- Iriberry, Ainhoa. "El camino para la edición genética en embriones en España". El Español. http://www.elespanol.com/ciencia/salud/20160212/101740090_0.html
- Lafferriere, Nicolás. 2010. "Discriminación Genética. Concepto, alcances y desafíos legislativos". Centro de Bioética, persona y familia.
- Lammoglia-Cobo, María Fernanda, Lozano-Reyes, Ricardo y otros. 2016. "La revolución en ingeniería genética: sistema CRISPR/Cas". Investigación en Discapacidad. Vol.5, Núm. 2 p.116-128
- Lapunzina Badía, Pablo. Nicolás Jiménez, P. y otros., 2015. "Gestión de datos genómicos con finalidad clínica y de investigación".
- Ledford, Heidi. 2015. "Where in the world could the first CRISPR baby be born?". Nature. (Octubre).

- Ledford, Heidi. 2016. "Titanic clash over CRISPR patents turns ugly". *Nature* (Septiembre).
- Liang, P. et al. 2015. "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes". *Protein & Cell*, 6(5), pp.363–372
- Liu, K.I. et al. 2016. "A chemical-inducible CRISPR-Cas9 system for rapid control of genome editing". *Nature* (Septiembre).
- Lizarazo, O. & Bermúdez, N.L. 2016. "Técnica de edición de genes CRISPR/CAS9 . Retos jurídicos para su regulación y uso en Colombia". Universidad Nacional de Colombia.
- MINISTERIO DE SANIDAD, S.S.E.I. 2015. "Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2015".
- Nakamura, T. et al. 2016. "Digits and fin rays share common developmental histories. *Nature*", 537(7619), pp.225–228.
- Oliveros, J.C. et al. 2016. "BREAKING-CAS: un nuevo programa informático para diseñar experimentos de edición génica con CRISPR/Cas". Centro Nacional de Biotecnología CSIC.
- OMS, 2010. Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA),
- Pastor, Luis Miguel. "Bioética de la manipulación embrionaria humana". Universidad de Murcia. 2004.
- Reardon, S., 2016. "Welcome to the CRISPR zoo". *Nature* (Marzo).
- Regalado, Antonio. 2015. "Los pacientes apoyan modificar el ADN de la próxima generación". MIT Technology Review.
<https://www.technologyreview.es/biomedicina/48780/los-pacientes-apoyan-modificar-el-adn-de-la/>
- Regalado, Antonio. 2016. "La guerra sucia por la patente de CRISPR salpica al propio Instituto Broad". MIT Technology Review.
<https://www.technologyreview.es/biomedicina/51783/la-guerra-sucia-por-la-patente-de-crispr-salpica/>
- Regalado, Antonio. 2015. "Engineering the Perfect Baby". MIT Technology Review.
<https://www.technologyreview.com/s/535661/engineering-the-perfect-baby/>
- Rojahn, S.Y. 2014. "Genome Surgery". MIT Technology Review. (February).
<https://www.technologyreview.com/s/524451/genome-surgery/>
- Sampedro, J. 2015. "Islandia: un experimento genético de un milenio". *El País*.
http://elpais.com/elpais/2015/03/25/ciencia/1427301768_778081.html
- Savulescu, Julian. 2001. "Procreative Beneficence: why we should select the best children". *Bioethics*, volumen 15 Number 5/6.
- Savulescu, Julian. 2012. "¿Decisiones Peligrosas? Una bioética desafiante". Madrid, Tecnos (trad.esp. Blanca Rodríguez López y Enrique Bonete Perales).
- Selgelida, Michael J. 2009. "Governance of dual-use research: an ethical dilemma". Organización Mundial de la Salud.

- Singer, Peter. 2002. "De compras por el supermercado genético2. Princeton University. Traducción de Julio Seonane.
- Specter, Michael. 2016. "La Revolución del ADN. ¿Podemos alterar el código de la vida?". Revista National Geographic España p. 2-27.
- Tolosa, Amparo. 2016. "Inactivación de la mutación responsable de la enfermedad de Huntington mediante CRISPR". Revista Genética Médica. (Septiembre).
- Tolosa, Amparo. 2016. "Investigadores chinos llevarán a cabo el primer ensayo clínico con CRISPR en humanos". Revista Genética Médica. (Julio)
- Torres Martínez, Santiago. "Tecnologías Genómicas. Reescribir el genoma: un sueño al alcance de la mano." p.1–13.
<http://www.cebes.es/wpcontent/uploads/2016/07/Genoma.pdf>
- Tower, F., 2016. "Licence Committee. Minutes R0246" (January). HFEA. pp.103–105.
- UNESCO. 2003. "La UNESCO adopta la declaración internacional sobre datos genéticos humanos". Comunicado de Prensa N. 2003-81. UNESCO PRESS.
- UNESCO. 2015. "Report of the IBC on updating its reflection on the Human Genome and Human Rights". Paris.
- Waltz, Emily . 2016. "Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation". Nature (abril).
- Young, Susan. 2014. "¡Bienvenidos al mundo, monos transgénicos!". MIT Technology Review. <http://www.technologyreview.es/biomedicina/44710/bienvenidos-al-mundo-monos-transgenicos/>

10. ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

Art.: artículo

DGP: Diagnóstico genético preimplantacional

FDA: Food and Drug Administration

HFEA: Human, Fertilisation & Embryology Authority

LBI: Ley de Investigación Biomédica

LOPD: Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal

NIH: Instituto Nacional de Salud de EEUU

OMS: Organización mundial de la Salud

STC: Sentencia del Tribunal Constitucional

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida

UNESCO: La Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura