

Editing genético* (edición genética): ¿nueva cuestión bioética?

Genetic editing* (genetic edition): New bioethical question?

Pietro Refolo,** Vincenzo L. Pascali, Antonio G. Spagnolo***

Resumen

Modificaciones controladas en el genoma son posibles, por medio de diversas técnicas, desde los años 70. Nucleasa con dedo de zinc, nucleasa TALE, pero sobre todo CRISPR-Cas9 son técnicas de *editing* genético (edición genética) que han hecho más simple efectuarlas. El sistema CRISPR-Cas9, en particular, se está demostrando extremadamente ventajoso en términos de accesibilidad, eficiencia y versatilidad.

Los objetivos de la presente contribución consisten en: 1. reconstruir los “hechos” sobresalientes que han determinado el surgimiento del tópico del “*editing* genético (edición genética)”; 2. intentar dar una respuesta a un primer y fundamental interrogante acerca de la originalidad de los dilemas éticos suscitados por aquél con particular referencia al CRISPR-Cas9.

* Título original: *Editing genetico: nuova questione bioetica?* Publicado en la revista *Medicina e Morale* 2017/3 pp. 291-304. La traducción no ha sido revisada por los autores.

** Instituto de Bioética y Humanidades Médicas, Facultad de Medicina y Cirugía “A. Gemelli”, Universidad Católica del Sacro Cuore, Roma.

*** Instituto de Salud Pública, Facultad de Medicina y Cirugía “A. Gemelli”, Universidad Católica del Sacro Cuore, Roma

Recibido el 27 de julio de 2018. Entregado el 1º de agosto de 2018.

La conclusión es que, en la situación actual, el uso de estas nuevas técnicas no suscita cuestiones éticas nuevas. La única excepción parecería estar dada por el particular tipo de mutaciones inducidas por estas técnicas, inconfundibles a largo plazo de aquéllas producidas por la naturaleza, hecho que está ya determinando algunas dificultades en la clasificación de los OGM obtenidos por medio de estas técnicas.

Palabras clave: CRISPR-Cas9, *editing* genético, ingeniería genética.

1. Introducción

“Parece que el *editing* (edición) genómico está por todas partes. En un tiempo relativamente breve, en particular desde que empezó el surgimiento del sistema CRISPR-Cas9 en 2012, las técnicas para manipular específicas secuencias de ADN, han no sólo atraído la atención de las revistas especializadas de ciencias de la vida, sino ocupado también un lugar de primer plano en las noticias de los medios de comunicación” [1, p. 1].¹ Con estas palabras el Nuffield Council on Bioethics ha iniciado su corpulento *report* (reporte) [1] de septiembre de 2016 sobre *editing* (edición) genómico (que en esta sede llamaremos más genéricamente “genético”, para evitar tener que entrar en las más sutiles distinciones de términos como genética, genómica, epigenética o epigenómica) y cuestiones éticas, para señalar, por una parte la amplia resonancia adquirida por el tema a nivel mediático y, por otra, las preocupaciones de los especialistas. Efectivamente, también una burda investigación en la *web* (internet) realizada por medio de palabras clave como “CRISPR-Cas9” o bien “*editing* genético (edición genética)”, produce un número impresionante de resultados. Por otro lado, el tema se ha vuelto a tal grado “encendido” como para ser objeto, en diciembre de 2015, de un *summit* (cumbre) internacional de especialistas, organi-

zado por la U.S. National Academy of Sciences, la Royal Society inglesa y la Chinese Academy of Sciences, y motivo de actualización, en octubre de 2015, de sus propias reflexiones sobre el tema del genoma y de los derechos humanos por parte del International Bioethics Committee de la UNESCO [2].

En Italia, el tema del *editing* genético (edición genética) ha sido ampliamente retomado en los últimos años por numerosos encabezados periodísticos, en particular por sus secciones dedicadas a la difusión de información científica. Salvo casos aislados [3-4], no parece sin embargo haber recibido gran atención por parte de la literatura especializada de tipo bioético, ni tampoco haber apasionado gran qué a la opinión pública.²

Los objetivos de la presente contribución están muy restringidos y consisten fundamentalmente en: 1. reconstruir los hechos sobresalientes que han determinado el surgimiento de este *topic* (tópico); 2. intentar dar respuesta a un primero y fundamental interrogante acerca de la originalidad de los dilemas éticos suscitados por este sector.

El deseo es que éste pueda ser de alguna utilidad en el debate que previsiblemente se desarrollará en los próximos años también en Italia y en posteriores profundizaciones más específicas o especializadas.

2. De la genética al *editing genético* (edición genética)

Como es sabido, la genética, o sea la ciencia que estudia los caracteres hereditarios y su transmisión, ha dado sus primeros pasos con las observaciones del monje agustino Gregor Mendel (1822-1884) y sus célebres experimentos con los chícharos, que le permitieron identificar las constantes (leyes de Mendel) con las cuales determinados factores (así llamados dominantes y recesivos) podían o no pasar de una generación a otra.

Desde entonces la genética ha sufrido enormes transformaciones: «del macroscopio ha pasado al microscopio, ha llegado al análisis celular y nuclear, llegando así, por medio de tecnologías cada vez más refinadas, a identificar las bases moleculares del patrimonio genético. Desde un enfoque prevalentemente observacional se ha articulado en fases cada vez más experimentales y explicativas, manipulativas y predictivas; hasta la última, por así decir, frontera de la llamada ingeniería genética [...]» (7, p. 101). Esta última hace referencia, en particular, a la vasta gama de técnicas que permiten la manipulación de moléculas de ADN, con el fin de provocar cambios predeterminados en el genotipo de un organismo.

Quedando firme la imposibilidad de dar cuenta incluso sumariamente de todas estas técnicas y sus respectivos desarrollos, según los fines del presente trabajo, vale la pena evocar al menos dos fundamentales descubrimientos en este ámbito.

El primero es el de las “endonucleasas de restricción”, enzimas nucleares capaces de reconocer y cortar el ADN en sitios específicos, caracterizados por una bien determinada secuencia de nucleótidos. Desde 1969, cuando fue aislada la primera de estas enzimas de la bacteria *Haemophilus influenzae*, fueron identificados varios centenares y hoy son producidos incluso por la industria. Este descubrimiento ha puesto en manos de los biólogos moleculares especies de “bisturís químicos” con los cuales cortar y analizar trozos de ADN [8].

El segundo descubrimiento es el del “ADN recombinante”, por obra del bioquímico estadounidense Paul Berg. En los años 1967-1968, transcurridos en los laboratorios de otro célebre científico, Renato Dulbecco, él se había convencido de que el modelo de los virus tumorígenos, como el Simian virus 40 (SV40), habría podido revelar aspectos significativos de la química genética de los mamíferos. Habiendo regresado a Standford, inició un plan de investigación logrando en breve identificar, por medio del uso de endonucleasas de restricción, la localización de los cinco genes contenidos en el

microcromosoma del SV40 y definir la sucesión temporal de estos genes, luego que el virus hubiera alcanzado el núcleo de las células infectadas y durante su ciclo vital. Logró luego demostrar que este ADN viral era capaz de “integrarse” del todo o en parte con el ADN de células huésped de roedores, transformándolas en células neoplásticas. De aquí la idea, luego realizada, de unir el ADN del SV40 con fragmentos de ADN de un plásmido de *Escherichia coli*, con la puesta a punto del primer “ADN híbrido” (ADN recombinante).

Si bien es compleja desde un punto de vista operativo, la tecnología del ADN recombinante, conceptualmente, se basa en criterios bastante simples: identificar un gen; cortarlo y aislarlo de la molécula del ADN; unir el gen a un vector; transferirlo al interior de una célula receptora.

Luego de este primer éxito, Berg proyectó incorporar un ADN híbrido del mismo tipo de aquel recientemente descrito en la *Escherichia coli* de la cual provenían los plásmidos, y verificar si en ambiente bacterico el virus fuese capaz de replicarse y sus genes de expresarse [8]. Tal experimento fue inicialmente suspendido por decisión de los mismos investigadores, por el temor de que bacterias conteniendo virus oncógenos se diseminasen de manera incontrolada. En 1973 la National Academy of Science pidió a Berg y a otros autorizados investigadores reunirse para discutir los problemas éticos suscitados por los nuevos descubrimientos. Este simposio, conocido como “Asilomar I”, llevó a la publicación de una carta abierta en tres autorizadas revistas científicas (“The Proceedings of the National Academy of Sciences”, “Nature” y “Science”), a través de las cuales se invitaba a los investigadores a una moratoria para interrumpir las investigaciones que implicasen manipulaciones genéticas hasta tener una Conferencia Internacional [9, p. 235]. Esta última se desarrolló en febrero de 1975, también en Asilomar, y decretó la interrupción de la moratoria y la elaboración de una serie de reglas relativas al uso del ADN recombinante.

La explosión de investigaciones que siguieron a los experimentos de Berg ha conducido al desarrollo de técnicas cada vez más

precisas para preparar, sintetizar, analizar e hibridar segmentos específicos de ADN, y de métodos cada vez más maniobrables para transferirlos a sitios específicos, clonarlos –o sea hacerlos replicar en número ilimitado de copias– aumentando su cantidad, seleccionarlos obteniendo fragmentos correspondientes a genes deseados, y asociarlos hasta obtener cromosomas artificiales [8]. Innumerables fueron las recaídas en términos aplicativos de semejantes logros, las cuales han abierto a su vez una serie de campos nuevos a la industria, permitiendo la producción de sustancias “ventajosas” bajo diversos perfiles. Al respecto, baste pensar en la vasta gama de aplicaciones en ámbito farmacológico, cosmético, agro-alimentario, energético, militar –sólo por poner algunos ejemplos–, que la producción masiva e ilimitada a nivel industrial de células “re-dirigidas” mediante la inserción de genes específicos, ha permitido en los últimos años.

A lo largo de este camino de enormes y rápidas transformaciones, una nueva etapa parecería haber tenido inicio a mitad de los años 90 con la introducción de una particular tipología de encimas artificiales de restricción, o sea las *zinc finger nucleases* (ZFNs) o nucleasas con dedo de zinc. Uno de los problemas principales con los cuales los investigadores se han tenido que enfrentar a lo largo de los años concierne a la “precisión” al realizar una mutación, por la posibilidad de que los vectores se integren en porciones “funcionales” del genoma, generando toxicidad.

Para superar algunos límites se han intentado aprovechar los mecanismos naturales de reparación del ADN, o sea la unión de las extremidades no homólogas (*non-homologous end-joining*) y la recombinación homóloga (*homology-directed repair*) [10].

Las nucleasas con dedo de zinc se incluyen en este tipo de acercamiento: se trata de un sistema que, basado en un descubrimiento de Aaron Klug de 1996 [11], une la capacidad de cortar el ADN de la encima nucleasa de una bacteria y la habilidad de los dedos de zinc de ligarse a la doble hélice.

Siempre en el contexto de este acercamiento, más recientemente, en lugar de a los dedos de zinc, se ha recurrido a estructuras similares a aquéllas producidas por las bacterias para defenderse de los virus, o sea las nucleasas TALEN (*Transcriptor Activator-Like Effector Nucleases* [nucleasas efectoras tipo activador de transcripción]). Introducidas a mitad del 2010 [12] y recabadas de las proteínas bactericas de las *Xanthomonas*, éstas han aportado un instrumento más eficiente para dirigir roturas del doble filamento hacia posiciones específicas del ADN.

Tanto el uso de las nucleasas con dedos de zinc como las TALEN requieren un laborioso trabajo de “ingenierización” de proteínas para cada secuencia de ADN que se pretende golpear. Además, con ambas metodologías permanece una consistente posibilidad de cortes realizados en regiones genómicas no específicas (así llamados *off-targets* [fuera de objetivos]), incluyendo efectos deletéreos sobre la célula blanco como la inactivación de genes esenciales para la vida de la célula o translocaciones cromosómicas.

En tiempos todavía más recientes, se ha abierto camino una ulterior tecnología, que es el sistema CRISPR-Cas9 (*Clustered, Regularly Interspaced, Short Palindromic Repeats-associated Endonucleasa 9* [Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente interespaciadas]), que en lugar de proteínas que ligan el ADN utiliza un ARN guía. Gracias a esta metodología, la manipulación de las moléculas de ADN se ha vuelto notablemente más precisa y simple, al grado de que sería metafóricamente equiparable a la función “buscar y reemplazar” del bien conocido procesador de texto “Word”.

De aquí la expresión “*editing* genético (edición genética)”, la cual no representa otra cosa, sino una sugestiva metáfora –aparecida en ámbito periodístico en enero de 2013 [13]–, para subrayar la facilidad con la cual las actuales técnicas de ingeniería genética (nucleasas con dedos de zinc, nucleasas TALEN, pero sobre todo CRISPR-Cas9) hacen posible la identificación y la sustitución de las cuatro “letras” (A, C, G y T) con las cuales es escrita la información bioquímica.

3. El sistema CRISPR-Cas9

Las *Clustered, Regularly Interspaced, Short Palindromic Repeats* (CRISPRs), o sea breves repeticiones palindrómicas reagrupadas y separadas a intervalos regulares, son particulares segmentos de ADN conteniendo breves secuencias repetidas, que se ha descubierto que están presentes al interior de células procariotas. Ésas han sido encontradas en cerca del 40% de los genomas bactericos y en el 90% de los genomas de las Arqueas sometidas a secuenciamiento [14].

Identificadas por primera vez en 1987 para la bacteria *Escherichia coli* por obra del japonés Yoshizumi Ishino, sin que se comprendiese su función, ha llamado la atención de los investigadores cuando se ha descubierto que, en sus inmediaciones, están colocados pequeños *cluster* (*conjuntos*) génicos que en asociación precisamente con las CRISPRs (de aquí la expresión *CRISPR-associated system* o sistema “cas”), constituyen una especie de “sistema inmunitario” por medio del cual las bacterias reconocen y “destruyen” los virus de precedentes infecciones.

En tiempos recientes, las propiedades de esta asociación han sido aprovechadas por dos investigadoras –la francesa Emmanuelle Charpentier y la estadounidense Jennifer Doudna–, para poner a punto un método (el así llamado sistema CRISPR-Cas9) capaz de editar el genoma por medio de programación de moléculas de ARN.

Sin entrar en su complejo mecanismo de funcionamiento, este sistema está fundamentalmente constituido por dos componentes, una proteína “centinela”, Cas9, que es una encima capaz de cortar el ADN, y un ARN “brújula”, que conduce la encima hacia el sitio a cortar [6, p. 17].

Respecto a los precedentes métodos de ingeniería genética, el sistema CRISPR-Cas9 se está revelando extremadamente ventajoso bajo varios puntos de vista [6]. La principal ventaja consiste en el hecho de que, respecto al pasado, los investigadores ya no tienen necesidad de producir una proteína personalizada para cada secuencia de ADN a golpear, sino que deben mucho más simplemente

te programar una molécula de ARN. Esto es la base de notables ahorros tanto en términos de tiempo (se ha pasado de diversos meses a pocas semanas para realizar los experimentos) como de recursos (el costo para las nucleasas con dedo de zinc gira en torno a los \$5,000 USC y, frente a los \$30 para el sistema CRISPR-Cas9;³ además, para programar una molécula de ARN, no son necesarios laboratorios particularmente equipados, ni competencias de biología molecular elevadas) [15].

A ello se agrega el hecho de que el sistema CRISPR-Cas9 se ha revelado capaz de modificar diversos genes a la vez; es mucho más preciso al cortar el ADN en sitios específicos, permitiendo una drástica reducción de los cortes *OFF-targets* (*fuera de objetivos*) (aun si estudios recientes están reduciendo un poco las estimaciones triunfalistas iniciales, quedando firme sin embargo que están ya en curso intentos de perfeccionamiento de la técnica [16]); y es extremadamente versátil, habiendo demostrado poder funcionar en casi todos los organismos en los cuales ha sido puesto a prueba [6, p. 12].

CRISPR-Cas9 representa, por tanto, un ejemplo de tecnología, por así decir, de “segunda generación”, eficiente, simple, dúctil, de bajo costo, por tanto, fácilmente accesible y con enormes posibilidades de aplicación.

No por casualidad las dos investigadoras a las cuales es generalmente atribuido el descubrimiento,⁴ o sea Charpentier y Doudna, han sido galardonadas en 2015 con el prestigioso Breakthrough Prize, han ganado el Gruber Genetics Prize en 2015, el premio Oréal-Unesco Award for Women in Science de 2016 y el Japan Prize en 2017, y en 2015 han sido incluidas por la revista “Time” en la lista de las cien personas más influyentes del planeta: CRISPR-Cas9; además, ha resultado en el primer lugar en la clasificación de los logros científicos del año 2015 realizada por la revista “Science”.

El campo de aplicación de esta técnica se está ampliando vertiginosamente. Baste pensar que en 2013, CRISPR-Cas9 ha sido objeto de 282 publicaciones científicas; en 2014, se han agregado más

de 600, y más de 1,200 en 2015, superando en conjunto la cantidad de 5,000 en 2017 [6].

Es imposible dar cuenta en esta sede de todas las aplicaciones de las cuales este sistema ya ha sido objeto. Sólo por citar algunos ejemplos, CRISPR-Cas9 ha sido usado para la reproducción de mini-cerdos, de *beagle* súper musculosos, de cabras de pelo largo, o para la producción de avellanas antialérgicas, de granos de uvas resistentes a la peronospora o de colza resistente a las sulfonilurias. CRISPR-Cas9 está también en el centro de numerosos experimentos para dar vida a mosquitos capaces de eliminar la malaria y a bovinos más resistentes a la tuberculosis, de estudios sobre los xenotransplantes y de una serie de investigaciones en modelo animal para la cura del autismo y de enfermedades neuro-degenerativas [6].

La noticia referente a la primera aplicación del sistema CRISPR-Cas9 en el hombre se remonta al 18 de abril de 2015, cuando un grupo de científicos, coordinados por el chino Junjiu Huang de la Sun Yat-sen University de Guangzhou, ha anunciado haberlo utilizado en 86 embriones humanos congelados, con la intención de corregir la mutación que causa la beta-talasemia. El resultado ha sido sin embargo decepcionante –como ha sido admitido por el mismo equipo de investigación–, en cuanto que de los 86 embriones inyectados sólo 28 han resultado inmunizados, pero con la presencia de numerosos cortes *off-targets* (*fuera de objetivos*), de los cuales habrían podido originarse otras enfermedades.

Si bien los investigadores hubiesen declarado que no era su intención hacer desarrollar los embriones más allá del decimocuarto día (que es el límite actual después de la fecundación dentro de los cuales poder efectuar investigaciones en embriones humanos producidos *in vitro*, previsto por las normativas internacionales como consecuencia del “Reporte Warnock” de 1984) y usado embriones con anomalías, no destinados por tanto a la implantación, el experimento ha suscitado numerosas polémicas. Por otra parte, antes de ser publicado en la revista “Protein & Cell” [18], el estudio había sido rechazado, en parte por motivaciones de carácter ético, tanto

por “Nature” como por “Science”, no obstante hubiese recibido la aprobación del comité ético local.

En el fondo de la decisión de las dos prestigiosas revistas ha estado, verosímilmente, la intención de preservarse de eventuales polémicas acerca de la difusión de resultados de investigación sobre la aplicación en el hombre de una técnica en torno a la cual estaban madurando muchas dudas y perplejidades.

Pocos días antes (12 de marzo de 2015) del anuncio de Huang, se publicó en la revista “Nature” un editorial [19] firmada por cinco eminentes científicos (Edward Lanphier, Fyodor Urnov, Sarah Ehlen Haecker, Michael Werner y Joanna Smolenski), con la cual se pedía una moratoria internacional a la aplicación del *editing* (*edición*) genómica a las células de la línea germinal humana. La moratoria se ha relanzado pocos días más tarde (3 de abril de 2015) en “Science” [20] por otro grupo de científicos (entre los cuales están Paul Berg y la misma Doudna).

De diciembre de 2015 es el *summit* (cumbre) internacional [21], organizada –como ya se ha recordado– por la U.S. National Academy of Sciences, la Royal Society inglesa y la Chinese Academy of Science, para discutir sobre las cuestiones éticas unidas al uso del *human gene editing* (*edición genética humana*), evento que ha representado una especie de reedición en tiempos modernos de la Conferencia de Asilomar.

No obstante la manifestación de toda una serie de temores y perplejidades, se han realizado otros intentos de aplicación del sistema CRISPR-Cas9 en el hombre. A un año de distancia del anuncio de Huang, en el “Journal of Assisted Reproduction and Genetics” [22] han sido referidos los resultados de un estudio –por obra de un grupo de investigadores chinos de la Guangzhou Medical University–, que ha visto el intento de inmunizar del HIV a 26 embriones humanos no destinados a la implantación. También en este caso el resultado ha sido desilusionante, en cuanto la mutación 1deseada se ha encontrado sólo en 4 de los 26 embriones inyectados con CRISPR-Cas9.

Se han suscitado numerosas polémicas [3; 23] a causa de la autorización otorgada, en febrero de 2016, por la Authority inglesa para la embriología y la fecundación humana (Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA) al grupo de investigación dirigido por Kathy Niakan del Francis Crick Institute de Londres, para realizar un estudio donde el sistema CRISPR-Cas9 fuera aplicado en embriones humanos sanos para comprender el rol de los genes implicados en las primeras fases de desarrollo embrional: el experimento preveía en particular, desactivar por medio de CRISPR-Cas9, uno a la vez, los genes del cigoto con el fin de comprender cuál es determinante y cuál no, y eventualmente explicar la razón.

Por último, vale la pena mencionar la primera experimentación clínica basada en CRISPR-Cas9: señalada en noviembre 2016 por “Nature” [24], la cual ha sido realizada por un grupo de oncólogos de la Sichuan University de Chengdu en China, y ha visto el suministro de células modificadas con CRISPR-Cas9 a un paciente afectado por una forma agresiva de cáncer pulmonar.

4. Cuestiones éticas

Como se ha visto, alteraciones controladas en el genoma son posibles por medio de variadas técnicas, desde los años 70. CRISPR-Cas9 y las otras tecnologías de *editing genético* (*edición genética*) no representan otra cosa sino un nuevo método para realizar operaciones que desde hace tiempo se llevan a cabo o desde hace tiempo se han proyectado, sobre cuya licitud moral la bioética se ha interrogado ya ampliamente y que son reguladas por toda una serie de normas internacionales. Observa el CNB que «la novedad no consiste tanto en la idea, cuanto más bien en el ensamblaje molecular» [5, p. 5].

Por otra parte, no se puede evitar considerar las enormes perspectivas de intervención que estas nuevas técnicas, gracias a su característica de acrecentada accesibilidad, precisión y versatilidad,

parecen capaces de abrir. Se trata de desarrollos sobre los cuales será sin duda necesario reflexionar de manera específica en los próximos años, en cuanto se verifiquen, bajo un estrecho control, ya que en la situación actual no parecen estar cubiertos por una adecuada reflexión teórica.

En este momento quizá la única cuestión nueva desde el punto de vista ético –que está ya teniendo sus involuciones en el aspecto jurídico– es la relacionada a los particulares mecanismos naturales (unión de las extremidades no homóloga y recombinación homóloga) sobre la cual se apoya el funcionamiento de estas técnicas. La “naturalidad” de estos procesos hace posible que una de las características de los métodos de *editing* (*edición*) es que no quede huella de las alteraciones por ellos realizadas a los organismos. Esto pone en crisis la actual valoración de aquel que puede ser considerado un organismo genéticamente modificado (OGM), que, como es bien conocido, se apoya sobre la distinción entre procesos de alteración del ADN naturales y procesos inducidos por el hombre.

Dicho por los expertos, el análisis de laboratorio de plantas modificadas con CRISPR-Cas9 no sería, por ejemplo, capaz de revelar la presencia de genes no pertenecientes a su especie. Además, ha sido preparada una técnica basada en el CRISPR-Cas9, gracias a la cual plantas genéticamente modificadas no resultan transgénicas en ninguna fase de su producción y son indistinguibles de plantas que presentan naturalmente las mismas mutaciones [25].

El argumento es complejo y, para su valoración, sería necesaria una profunda comprensión técnico-científica sobre las diferencias ocurridas entre las mutaciones inducidas mediante las precedentes técnicas de ingeniería genética y las de *editing* (*edición*). No es casualidad que la Unión Europea no se haya todavía expresado acerca de la consideración de los organismos tratados con métodos de *editing* (*edición*) como OGM, mientras el US Department of Agriculture haya empleado más de un año para establecer que un hongo tratado con CRISPR-Cas9 para no oscurecerse no puede ser considerado un OGM [26].

De todos modos, esta cuestión está destinada a abrir un debate sobre las que han de considerarse como mutaciones genéticas producidas por la naturaleza y mutaciones genéticas inducidas por el hombre, entre “natural” y “artificial” entonces, o por lo menos a su mayor problematización.

Haciendo excepción de esta cuestión, en la situación actual, el uso de técnicas de *editing genético* (*edición genética*) no parece, por tanto, suscitar cuestiones éticas nuevas. De ello es una prueba el hecho de que los principales documentos de corte bioético que han afrontado el argumento (enseguida brevemente retomados) consisten fundamentalmente –si bien eso tenga su valor– en reafirmar recomendaciones/posiciones ya desde hace tiempo compartidas por la comunidad científica internacional. En extrema síntesis, se trata, en particular, de la prohibición de experimentación en gametos destinados a la concepción y embriones humanos destinados a la implantación, de la promoción de la investigación en células somáticas humanas y de una contraposición acerca de la licitud de la experimentación en laboratorio en gametos no destinados a la reproducción y en embriones *in vitro* no destinados a la implantación.

Uno de estos documentos está representado por las declaraciones finales del citado *summit* (cumbre) internacional sobre el *human gene editing* (*edición genética humana*) de diciembre de 2015, que por su relevancia vale la pena referir por entero:

«1. *Investigación de base y preclínica.* Una intensiva investigación de base y preclínica es claramente necesaria y debería referirse, en el ámbito de adecuadas normas y de una supervisión jurídica y ética a: (i) las tecnologías para la modificación de secuencias genéticas en las células humanas; (ii) los potenciales beneficios y los riesgos de los usos clínicos propuestos, y (iii) la comprensión de la biología de los embriones humanos y de las células de la línea germinal. Si en el proceso de investigación, los embriones humanos en los primeros estadios de desarrollo y las células germinales sufren una

modificación genética, las células modificadas no deben ser utilizadas para producir un embarazo.

2. *Uso clínico: somático.* Muchas prometedoras y válidas aplicaciones clínicas del *editing* genético (edición genética) están dirigidas a alterar las secuencias genéticas sólo en las células somáticas, o sea en las células cuyos genomas no son transmitidos a la generación sucesiva. Ejemplos ya propuestos comprenden el *editing* genético (edición genética) para la anemia falciforme en las células de la sangre o para mejorar la capacidad de las células inmunitarias para atacar el cáncer. Existe la necesidad de comprender los riesgos, como un *editing* inexacto (edición inexacta), y los potenciales beneficios de toda modificación genética propuesta. Ya que los usos clínicos propuestos miran a modificar sólo al individuo que lo recibe, pueden ser oportuna y rigurosamente valorados dentro de los cuadros normativos para la terapia génica existente y en continua evolución; y en la aprobación de estudios clínicos y terapias, las autoridades reguladoras pueden calcular los riesgos y los beneficios potenciales.

3. *Uso clínico: línea germinal.* El *editing* genético (edición genética) podría ser usado, en línea de principio, también para aportar modificaciones genéticas en gametos o embriones, que abarcarán todas las células del bebé resultante y serán transmitidas a las generaciones sucesivas como parte del patrimonio genético humano. Los ejemplos que han sido propuestos van de la prevención de graves enfermedades hereditarias al «mejoramiento» de las capacidades humanas. Tales modificaciones de los genomas humanos podrían incluir la introducción de variantes naturales o de cambios genéticos totalmente nuevos pensados para ser útiles. La modificación de la línea germinal pone muchas cuestiones importantes, entre las cuales: (i) los riesgos de *editing* inexacto (edición inexacta) (como mutaciones fuera del blanco prefijado) y la modificación incompleta de las células de embriones en fase inicial (mosaicismos); (ii) la dificultad de prever los efectos nocivos que los cambios genéticos pueden implicar, a la luz de la vasta gama de situaciones que se encuentran en la población humana, incluidas las interacciones con otras varian-

tes genéticas y con el ambiente; (iii) la obligación de tomar en consideración las implicaciones tanto para el individuo como para las generaciones futuras que portarán las alteraciones genéticas; (iv) el hecho de que, una vez introducidas en la población humana, las alteraciones genéticas serían difíciles de remover y no quedarían al interior de una particular comunidad o país; (v) la posibilidad de que “mejoramientos” genéticos permanentes para subgrupos de la población podrían exacerbar las desigualdades sociales o ser usadas coercitivamente, y (vi) las consideraciones éticas y morales de la alteración intencional de la evolución humana con esta tecnología. Sería irresponsable proceder a cualquier uso clínico de la modificación de la línea germinal a menos que, y hasta que, (i) los problemas de seguridad y de eficacia relevantes hayan sido resueltos, sobre la base de una adecuada comprensión y de un balance de riesgos, potenciales beneficios y alternativas, y (ii) exista un amplio consenso social sobre la pertinencia del recurso propuesto. Además, cualquier uso clínico debería proceder sólo bajo una apropiada supervisión reglamentaria. En la situación actual, estos criterios no han sido respetados por algún uso clínico propuesto: los problemas de seguridad no han sido todavía adecuadamente explorados; los casos convincentes de mayor beneficio son limitados; y muchas naciones tienen prohibiciones legislativas o reglamentarias en materia de modificación de la línea germinal. Sin embargo, dado que los progresos de los conocimientos científicos y los puntos de vista de la sociedad evolucionan, el uso clínico de la modificación de la línea germinal debe ser reconsiderada periódicamente.

4. *Necesidad de un fórum permanente.* Mientras toda nación tiene en última instancia, la autoridad para reglamentar las actividades bajo su propia jurisdicción, el genoma humano es compartido por todas las naciones. La comunidad internacional debería dedicarse a establecer las normas relativas a los usos aceptables de *editing* (edición) de la línea germinal humana y armonizar las normas, con el fin de desalentar las actividades inaceptables, y de hacer avanzar la salud y el bienestar humanos.

Pedimos por tanto a las Academias nacionales que han participado en la cumbre –U.S. National Academy of Sciences, U.S. National Academy of Medicine; Royal Society; Chinese Academy of Sciences– tomar la iniciativa de la creación de un fórum internacional para discutir los potenciales usos clínicos de *editing* genético (edición genética); concurrir para inspirar las decisiones de los políticos nacionales y de otros; formular recomendaciones y líneas guía; promover la coordinación entre las naciones. El fórum debería estar abierto a todas las naciones e inspirar una vasta gama de perspectivas y de competencias, incluidas aquéllas de científicos biomédicos, sociólogos, expertos de ética, operadores sanitarios, los pacientes y sus familias, las personas con discapacidad, responsables políticos y de entes reguladores, financiadores de la investigación, líderes religiosos, grupos portadores de instancias de interés público, representantes de la industria, y miembros del público en general.⁵

El grupo internacional de trabajo se ha afianzado efectivamente y ha producido ya un corpulento volumen presentado en Washington en febrero de 2017 (*Human genome editing: Science, Ethics and Governance*), que representa una especie de línea guía “global” para la conducción de experimentaciones que prevén el uso de técnicas de *editing genético* (edición genética).

Otro documento es el *Report of IBC the ibc on updating its reflection on the human genome and human rights* [2] del International Bioethics Committee de la UNESCO, publicado el 2 de octubre de 2015, que, reafirmando el valor del genoma humano como “patrimonio de la humanidad”, subraya la imposibilidad de llegar a una posición compartida a nivel internacional acerca de la experimentabilidad en laboratorio con técnicas de *editing genético* (edición genética) en gametos no destinados a la reproducción y en embriones *in vitro* no destinados a la implantación.

Además, el 11 de enero de 2016, el European Group on Ethics in Science and New Technology (EGE) ha aprobado un *Statement on Gene Editing* [28] favorable a la moratoria sobre el *genome editing* (edi-

ción genómica) con fines reproductivos de los embriones y de los gametos, pero con algunos *distinguo* (distinciones) por parte de los miembros del comité acerca de la licitud de la investigación de base en gametos no destinados a la reproducción y en embriones *in vitro* no destinados a la implantación.

Otra declaración (*Statement on genome-editing technologies*) [29] es la emanada el 2 de diciembre de 2015 por el Comité de Bioética del Consejo de Europa (DH-BIO), en la cual la comunidad científica internacional ha sido convocada para realizar experimentos de *editing* (*edición*) según cuanto está previsto por la *Convención de Oviedo*.

Ha sido ya citado el *report (Genome editing: an ethical review)* [1] del Nuffield Council on Bioethics de septiembre de 2016. Mas en lo específico, se trata de un voluminoso documento de identificación y puntual descripción de todas las cuestiones éticas relacionadas con el uso de tecnologías de *editing genético* (*edición genética*). En las conclusiones, las cuestiones han sido catalogadas según tres tipologías: cuestiones a afrontar urgentemente (las relativas al uso de la línea germinal humana y las relativas a crianza); cuestiones a tener en consideración en un futuro próximo (las relativas a la liberación en la naturaleza de especies modificadas con estas técnicas y las relativas a los xenotransplantes); cuestiones a tener en consideración (las relativas a la investigación en células somáticas humanas, a las plantas y a ulteriores usos, como por ejemplo la producción de armas). Se espera un segundo documento por parte del organismo inglés sobre los perfiles normativos del uso de las técnicas.

Por último, vale la pena mencionar las recomendaciones finales del parecer (*El editing genético (edición genética) y la técnica CRISPR-Cas9*) [5] emanado del CNB el 23 de febrero de 2017. El Comité se ha declarado favorable a la experimentación *in vitro* y animal de las técnicas de *editing* (*edición*) con el fin de probar seguridad y eficacia, y a la investigación en células somáticas humanas; desfavorable para aquello que concierne a los experimentos en gametos destinados a la concepción y embriones humanos destinados a la implantación, concordando sobre la pertinencia de la moratoria sobre la

investigación clínica o investigación *in vivo*, hasta que no sean alcanzadas condiciones de seguridad y eficacia adecuadas; en fin, ha expresado posiciones contrapuestas en referencia a la experimentación en laboratorio en gametos no destinados a la reproducción y en embriones *in vitro* no destinados a la implantación, por algunos considerada éticamente lícita, por otros ilícita.

5. Conclusiones

Nucleasas con dedo de zinc, nucleasas TALE, pero sobre todo CRISPR-Cas9 (las así llamadas técnicas de *editing genético* (*edición genética*)) han hecho más simple controlar las alteraciones en el genoma. El sistema CRISPR-Cas9, en particular, se está demostrando extremadamente ventajoso en términos de accesibilidad, eficiencia y versatilidad.

Desde un punto de vista ético, en la situación actual, el uso de estas técnicas no parece suscitar cuestiones éticas nuevas. La única excepción parecería estar dada por el particular tipo de mutaciones inducidas por estas técnicas, indistinguibles de aquellas producidas por la naturaleza. Esta característica está generando dificultades en la clasificación de los OGM obtenidos con estas técnicas y es digno de profundizaciones, sobre todo desde el punto de vista técnico-científico.

El análisis de los principales documentos de bioética sobre el uso de métodos de *editing* (*edición*) revela fundamentalmente la reprobación de posiciones ya conocidas en la materia: en extrema síntesis, se trata de la prohibición de experimentaciones en gametos destinados a la concepción y embriones humanos destinados a la implantación, de la promoción de la investigación en células somáticas humanas y de una contraposición acerca de la licitud de la experimentación en laboratorio en gametos no destinados a la reproducción y en embriones *in vitro* no destinados a la implantación.

Las perspectivas de aplicación que las técnicas de *editing genético* (*edición genética*) abren son, sin embargo, enormes y, como para cual-

quier tipo de tecnología, difícilmente previsible. La licitud desde un punto de vista ético de cada una de estas aplicaciones será en el futuro, como siempre sucede, específicamente valorada, “sometiéndola a la prueba” de las normativas vigentes, que en el caso que debiesen revelarse inadecuadas, deberán optimizarse/reconsiderarse.

Referencias bibliográficas

¹ Traducción curada por los autores.

² Durante la composición de la presente contribución, el Comité Nacional para la Bioética (CNB) ha publicado el parecer *L'editing genetico e la tecnica CRISPR-Cas9: considerazioni etiche* [5], que se ha logrado incluir en este análisis. Pocos días después de la emanación del parecer, ha aparecido también la primera monografía en lengua italiana sobre el tema, por obra de la periodista científica Anna Meldolesi. El libro, titulado *E l'uomo creò l'uomo. CRISPR e la rivoluzione dell'editing genomico* [6], constituye una puntual reconstrucción de todas las controversias que han llevado a la configuración del sistema CRISPR-Cas9 y del estado de la cuestión de sus aplicaciones, y contempla también algunas notas de corte bioético. El libro ha sido particularmente útil en la fase de revisión del presente escrito para confrontar algunas informaciones sobre el sistema CRISPR-Cas9.

³ Sólo en 2015 la compañía “Addgene” ha vendido más de 60,000 *tools* (*herramientas*) moleculares basadas sobre el sistema CRISPR [14].

⁴ Charpentier y Doudna son dos investigadoras, expertas en estudios en el ARN y ocasionalmente se han conocido en un MEETING (reunión) en Puerto Rico en 2011 en seguida del cual han emprendido luego una colaboración científica, que han sido las primeras en anunciar en un artículo de 2012 [17] la posibilidad de aprovechar el sistema CRISPR-Cas9 para editar el genoma. Está en curso, sin embargo, una controversia legal con el chino Feng Zhang sobre los derechos de propiedad intelectual del descubrimiento.

⁵ Traducción tomada del sitio http://www.lescienze.it/news/2015/12/07/news/editing_genetico_ricerca_cautele-2884732/ (acceso del 8.4.2017).

Bibliografía

¹ NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS. *Genome editing: an ethical review*. London; 2016 (acceso del 29.11.2016, en: <http://nuffieldbioethics.org/wpcontent/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>).

- ² INTERNATIONAL BIOETHICS COMMITTEE, UNESCO. *Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights*. Paris, 2 October 2015 (acceso del 30.11.2015, en: <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf>).
- ³ NERI D. *Embryo editing: a proposito di una recente autorizzazione dell'HFEA*. Bio-Law Journal - Rivista di BioDiritto 2016; 1: 261-269.
- ⁴ NERI D. *Embryo editing: la nuova frontiera della medicina preventiva*. Bioetica. Rivista interdisciplinare 2015; 3-4: 193-218.
- ⁵ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA (CNB). *L'editing genetico e la tecnica CRISPER-Cas9: considerazioni etiche (23 febbraio 2017)*. Presidenza del Consiglio dei Ministri; 2017 (acceso del 6.4.2017, en: http://presidenza.governo.it/bioetica/pdf/P126_2017_L%E2%80%99editing%20genetico%20e%20la%20tecnica%20CRISPR-CAS9%20considerazioni%20etiche_IT.pdf).
- ⁶ MELDOLESI A. *E l'uomo creò l'uomo. CRISPR e la rivoluzione dell'editing genomico*. Torino: Bollati Boringhieri; 2017.
- ⁷ PESSINA A. *Bioetica. L'uomo sperimentale*. Milano: Bruno Mondadori; 1999.
- ⁸ SERRA A. *Ingegneria genetica. Documentazione interdisciplinare di scienza e fede*. 2002 (acceso del 2.3.2017, en: <http://disf.org/ingegneria-genetica>).
- ⁹ PETRINI C. *Bioetica, ambiente, rischio. Evidenze, problematichità, documenti istituzionali nel mondo*. Sovaria Mannelli: Rubettino; 2003.
- ¹⁰ KLUG A. *The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation*. Annual Review of Biochemistry 2010; 79: 213-231.
- ¹¹ KIM Y.G., CHA J., CHANDRASEGARAN S. *Hybrid restriction enzymes: zinc finger fusions to FokI cleavage domain*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1996; 93: 1156-1160.
- ¹² CHRISTIAN M., CERMAK T., DOYLE E.L., SCHMIDT C., ZHANG F., HUMMEL A., BOGDANOVA A.J., VOYTAS D.F. *Targeting DNA doublestrand breaks with TAL effector nucleases*. Genetics 2010; 186: 757-761.
- ¹³ O'KEEFE M., PERRAULT S., HALPERN J., IKEMOTO L., YARBOROUGH M. *UC North Bioethics Collaboratory for Life & Health Sciences. "Editing" Genes: A Case Study About How Language Matters in Bioethics*. The American Journal of Bioethics 2015; 15 (12): 3-10.
- ¹⁴ GRISSA I., VERGNAUD G., POURCEL C. *The CRISPRdb database and tools to display CRISPRs and to generate dictionaries of spacers and repeats*. BMC Bioinformatics 2007; 8: 172.
- ¹⁵ LEDFORD H. *CRISPR, the disruptor*. Nature 2015; 522 (7554): 20-24.
- ¹⁶ Acceso del 3.4.2017, en: <https://www.statnews.com/2016/07/18/crispr-off-target-effects/>.
- ¹⁷ JINEK M., CHYLINSKI K., FONFARA I., HAUER M., DOUDNA J.A., CHARPENTIER E. *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity*. Science 2012; 337 (6096): 816-821.
- ¹⁸ LIANG P., XU Y., ZHANG X., DING C., HUANG R., ZHANG Z., LV J., XIE X., CHEN Y., LI Y., SUN Y., BAI Y., SONGYANG Z., MA., W., ZHOU C., HUANG J. *CRISPR/Cas9-me-*

diated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & Cell* 2015;6 (5): 363-372.

¹⁹ LANPHIER E., URNOV F., HAECKER S.E., WERNER M., SMOLENSKI J. *Don't edit the human germ line*. *Nature* 2015; 519 (7544): 410-411.

²⁰ BALTIMORE D., BERG P., BOTCHAN M., CARROLL D., CHARO R.A., CHURCH G., CORN J.E., DALEY G., DOUDNA J., FENNER M., GREELY H., JINEK M., MARTIN G.S., PENHOET E., PUCK J., STERNBERG S.H., WEISSMAN J.S., YAMAMOTO K.R. *Biotechnology. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification*. *Science* 2015; 348 (6230): 36-38.

²¹ LABARBERA A.R. *Proceedings of the International Summit on Human Gene Editing: a global discussion-Washington, D.C., December 1-3, 2015*. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2016; 33 (9): 1123-1127.

²² KANG X., HE W., HUANG Y., YU Q., CHEN Y., GAO X., SUN X., FAN Y. *Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2016; 33 (5): 581-588.

²³ PALAZZANI L. *Un esperimento pericoloso*. *L'Osservatore Romano*. 3 febbraio 2016 (accesso del 5.4.2017, en: <http://w2.vatican.va/content/osservatore-romano/it/comments/2016/documents/un-esperimento-rischioso.html>).

²⁴ CYRANOSKI D. *CRISPR gene-editing tested in a person for the first time*. *Nature* 2016; 24; 539 (7630): 479.

²⁵ BREDI A. *Riscrivere il DNA: genome editing e i nuovi OGM*. 19.11.2015 (accesso del 7.4.2017, en: <http://www.scientificast.it/2015/11/19/genomeediting-e-i-nuovi-ogm/>).

²⁶ WALTZ E. *Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation*. *Nature* 2016; 532 (7599): 293.

²⁷ NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES; NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE; NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE; COMMITTEE ON HUMAN GENE EDITING: *Scientific, Medical, and Ethical Considerations. Human genome editing: Science, Ethics and Governance*. Washington: The Nation Academy of Press; 2017.

²⁸ Accesso del 8.4.2017, en: <https://ec.europa.eu/research/ege/index.cfm>.

²⁹ Accesso del 8.4.2017, en: https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayCTMContent?documentId=090000168049034a.300_2_2_1_3400-5114.