

# Aplicación de CRISPR/Cas9 en humanos. Conocimiento insuficiente y necesaria discusión

Trabajo fin de grado en Enfermería

Maialen Eraso Pérez de Urabayen

Facultad de ciencias de la salud, Universidad Pública de Navarra

Directora: M.<sup>a</sup> Ángeles Santos Laraña

Convocatoria de mayo

2017-2018

## RESUMEN

Desde la década de los 70, la investigación en ingeniería genética ha ido avanzando a gran velocidad procurando grandes descubrimientos entre los que se encuentra CRISPR/Cas9, postulada como una de las herramientas de ingeniería genética más prometedoras del siglo. Es necesario, por tanto, reflexionar sobre los aspectos éticos, sociales y legales de esta tecnología. Este trabajo pretende ser una aproximación a la valoración de la aplicación en seres humanos, así como una reflexión de las posibles implicaciones éticas y sociales adyacentes a esta técnica. No pretende dar respuesta a todos los problemas éticos relacionados con esta novedosa herramienta, sino dar a conocer de qué se trata y cuál es la postura de la comunidad científica respecto a su uso. Para ello, el trabajo comienza con un pequeño recorrido sobre la historia y evolución de la ingeniería genética.

## PALABRAS CLAVE

Ingeniería genética; CRISPR/Cas9; Bioética; Línea germinal humana

## NÚMERO DE PALABRAS

14.953

## ABSTRACT

Since the 70's, research in genetic engineering has advanced rapidly achieving great discoveries, among which is CRISPR/Cas9, postulated as one of the most promising genetic edition tools of the century. It is necessary, therefore, to reflect on the ethical, social and legal aspects of this technology. This work is intended to be an approach to the assessment of the application in humans, as well as a reflection of the possible ethical and social implications adjacent to this technique. It is not intended to answer all the ethical problems associated with this new tool, but to publicize what it is and what is the position of the scientific community regarding its use. To do so, this work begins with a short trip on the history and evolution of genetic engineering.

## KEYWORDS

Genetic engineering; CRISPR/Cas9; Bioethics; Human germ line

## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
2.	OBJETIVOS .....	4
2.1.	General.....	4
2.2.	Secundarios.....	4
3.	METODOLOGÍA.....	5
4.	DESARROLLO.....	16
4.1.	Historia y evolución de la ingeniería genética .....	16
4.1.1.	Descubrimiento de la estructura del ADN .....	17
4.1.2.	Decodificación de la secuencia del genoma humano.....	18
4.1.3.	Investigación en modelos animales.....	20
4.1.4.	Investigación en embriones humanos.....	23
4.1.5.	Repercusión social .....	25
4.2.	CRISPR/Cas9 .....	27
4.3.	Posicionamiento ético de la comunidad científica .....	33
5.	DISCUSION: REFLEXIÓN BIOÉTICA Y SOCIAL.....	38
5.1.	Principios bioéticos básicos en investigación con humanos.....	39
5.1.1.	Respeto por las personas.....	40
5.1.2.	Beneficencia.....	41
5.1.3.	Justicia.....	42
5.2.	Análisis de la argumentación presentada sobre CRISPR/Cas9 .....	43
6.	CONCLUSIONES.....	50
7.	PROPUESTA DE INTERVENCIÓN .....	51
7.1.	Introducción .....	51
7.2.	Población diana .....	51

7.3.	Objetivos .....	52
7.3.1.	General.....	52
7.3.2.	Secundarios.....	52
7.4.	Contenidos educativos .....	52
7.5.	Metodología .....	53
7.6.	Desarrollo de la sesión .....	54
7.7.	Difusión del programa.....	54
7.8.	Lugar.....	55
7.9.	Cronograma.....	55
7.10.	Recursos.....	55
7.11.	Resumen .....	58
7.12.	Evaluación.....	59
8.	AGRADECIMIENTOS .....	63
9.	BIBLIOGRAFÍA .....	64
10.	ANEXOS .....	68
10.1.	Glosario.....	68
10.2.	Tríptico informativo.....	71

## 1. INTRODUCCIÓN

Si se comprimiese la historia del universo en un año, siendo el Big Bang el 1 de enero, la historia de la humanidad ocuparía los últimos 21 segundos de ese año y toda la historia escrita supondría únicamente 14 segundos. En este supuesto, en los últimos 4 segundos nació Cristo, en los últimos tres Mahoma y en los últimos dos la civilización maya y las cruzadas, lo que significa que toda la expansión tecnológica en la tierra ha sucedido en el último segundo del año. Un único segundo en el que se han logrado cosas maravillosas, cosas no tan maravillosas y cosas horribles.

Somos destructivos por naturaleza y esa faceta ha causado la pérdida de millones de vidas y la degradación gradual del hogar en el que vivimos, la tierra. Sin embargo, la raza humana puede ser también creativa.

Infinidad de ejemplos nos rodean día a día: cada mañana al despertar, apretando un interruptor, se ilumina la habitación. Nos dirigimos a la cocina y bebemos agua abriendo el grifo o cogiéndola del frigorífico, donde nos aguarda fría y lista para beber

y, además, podemos calentarnos la leche en el microondas mientras vemos la tele o escuchamos la radio.

Ninguno de estos descubrimientos, por lo general, genera rechazo en la sociedad. Por tanto, ¿cuál es la razón por la que la ingeniería genética y los avances en esta área tienen tan mala reputación? Podemos entender cómo llega el agua hasta nuestra cocina, o incluso cómo, con tan solo accionar un interruptor, se enciende una bombilla. Esto no ocurre con la ingeniería genética. Hay mucho desconocimiento respecto a qué es, que fines tiene y, sobre todo, qué consecuencias puede acarrear. La ignorancia no nos hace más felices, la ignorancia nos hace vulnerables. La ignorancia nos hace desconfiar.

Es por ello, que en este trabajo se pretende exponer, a grandes rasgos, qué es la ingeniería genética, así como explicar una de las herramientas más prometedoras recientemente desarrollada: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR). Para ello, se mostrará brevemente cómo fue descubierta y el posicionamiento de la comunidad científica en relación con su uso.

Las razones por las que he decidido desarrollar este trabajo son varias. Por un lado, se trata de un tema actual, que no nuevo, que poco a poco está cogiendo más y más fuerza y que constituye una auténtica revolución en la ciencia de la salud tal y como la conocemos ahora. Es esencial que la población conozca los retos a los que nos vamos a enfrentar y tenga la oportunidad y más importante aún, la capacidad para poder decidir de forma informada y razonada, cuál es su opinión al respecto, antes incluso de que se presenten.

A fin de cuentas, el éxito o el fracaso de un nuevo descubrimiento radica en gran medida en la aceptación social. Solo así se podrán lograr regulaciones adecuadas que favorezcan el desarrollo de la ciencia, respetando los derechos fundamentales de los humanos, animales y del medio ambiente. Asimismo, es importante remarcar la accesibilidad y facilidad de uso de esta nueva tecnología. Por ende, es imprescindible informar a todo aquel que pueda tener acceso a esta.

Por último, me gustaría remarcar el interés que, para los profesionales de la salud, entre los que se encuentran los profesionales de enfermería, tiene el conocimiento

de estos temas. Debemos tener claro que la profesión de enfermería no se limita a la actividad asistencial. La enfermera es gestora, es docente y es investigadora.

A pesar de que por el momento la técnica de ingeniería genética que se presentará a continuación no tiene apenas aplicación clínica, estos profesionales tienen la responsabilidad para con la ciudadanía de conocer y saber exponer los pros y los contras de este tipo de investigaciones, para que sea así el paciente o usuario quien tome la última decisión y dé su consentimiento libre e informado.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. General

- ❖ Exponer las implicaciones bioéticas y sociales más relevantes de la tecnología CRISPR.

### 2.2. Secundarios

- ❖ Definir la ingeniería genética y su evolución.
- ❖ Conocer la técnica CRISPR y aproximarse a la valoración ética de su aplicación en seres humanos.
- ❖ Identificar los posicionamientos éticos de la comunidad científica respecto a esta técnica de ingeniería genética.



### 3. METODOLOGÍA

La metodología presenta cuatro apartados diferenciados; búsqueda en la plataforma “Google Académico; búsqueda en bases de datos; búsqueda en la Fundación Víctor Grifols i Lucas; revisión de la legislación vigente tanto nacional como internacional.

1. Se llevó a cabo una búsqueda en Google Académico para formar una primera idea de cuál era el tema a tratar, revisando principalmente definiciones de los siguientes conceptos: Ingeniería genética, proyecto genoma humano, CRISPR/Cas9, ADN y ARN.
2. Posteriormente, se realizó una revisión bibliográfica sistematizada, apoyándose en la *Biblioteca* de la plataforma MiAulario de la Universidad Pública de Navarra. En ella, se utilizaron las siguientes bases de datos: Sirius y Dialnet plus. Se emplearon los descriptores genoma editing (edición genética), ingeniería genética, CRISPR/Cas9 y ethics (ética).

Dichos descriptores conforman la estrategia de búsqueda, que a su vez se dividió en otras estrategias para adaptarlas a las características de las diferentes bases de datos.

- CRISPR/Cas9 AND ethics
- Genoma editing potential
- Ingeniería genética ADN human\*
- Proyecto genoma humano

Se analizaron, además, las referencias bibliográficas de los artículos revisados con el fin de encontrar estudios potencialmente incluíbles para la revisión.

#### Criterios de inclusión:

- Artículos posteriores al año 2010, debido a la actualidad del tema objeto de estudio. Sin embargo, se hace excepción con aquellos artículos que contienen información de descubrimientos llevados a cabo en fechas anteriores, como la estructura del ADN o la decodificación del genoma humano.
- Artículos en castellano o en inglés.
- Artículos relacionados con el tema objeto de estudio.

Criterios de exclusión:

- Artículos que no son en castellano o inglés.
  - Artículos no relacionados con el tema.
  - Dificultad para acceder al texto completo.
  - Artículos relacionados con el tema pero que resulten muy técnicos o específicos.
3. Se consultó la “Fundació Víctor Grifols i Lucas”, por ser una de las plataformas de debate ético con mayor acceso documental de nuestro país, revisando los cuadernos e informes relacionados con el tema de estudio.
4. Revisión de la legislación vigente:
- Constitución Española (Arts. 14-19, 43 y 10)
  - Declaración Universal de Derechos Humanos (1948)
  - Declaración de Helsinki (1964)
  - Convenio de Oviedo (1997)
  - Ley General de Sanidad (1986)
  - Ley de Autonomía del Paciente (2002)
  - Ley de Investigación Biomédica (2007)

Finalmente, hay que indicar también que durante el periodo de revisión de las fuentes documentales se publicaron noticias relacionadas con el tema en diferentes periódicos (ABC, El País, el Mundo, etc.) que han formado parte de las lecturas llevadas a cabo.

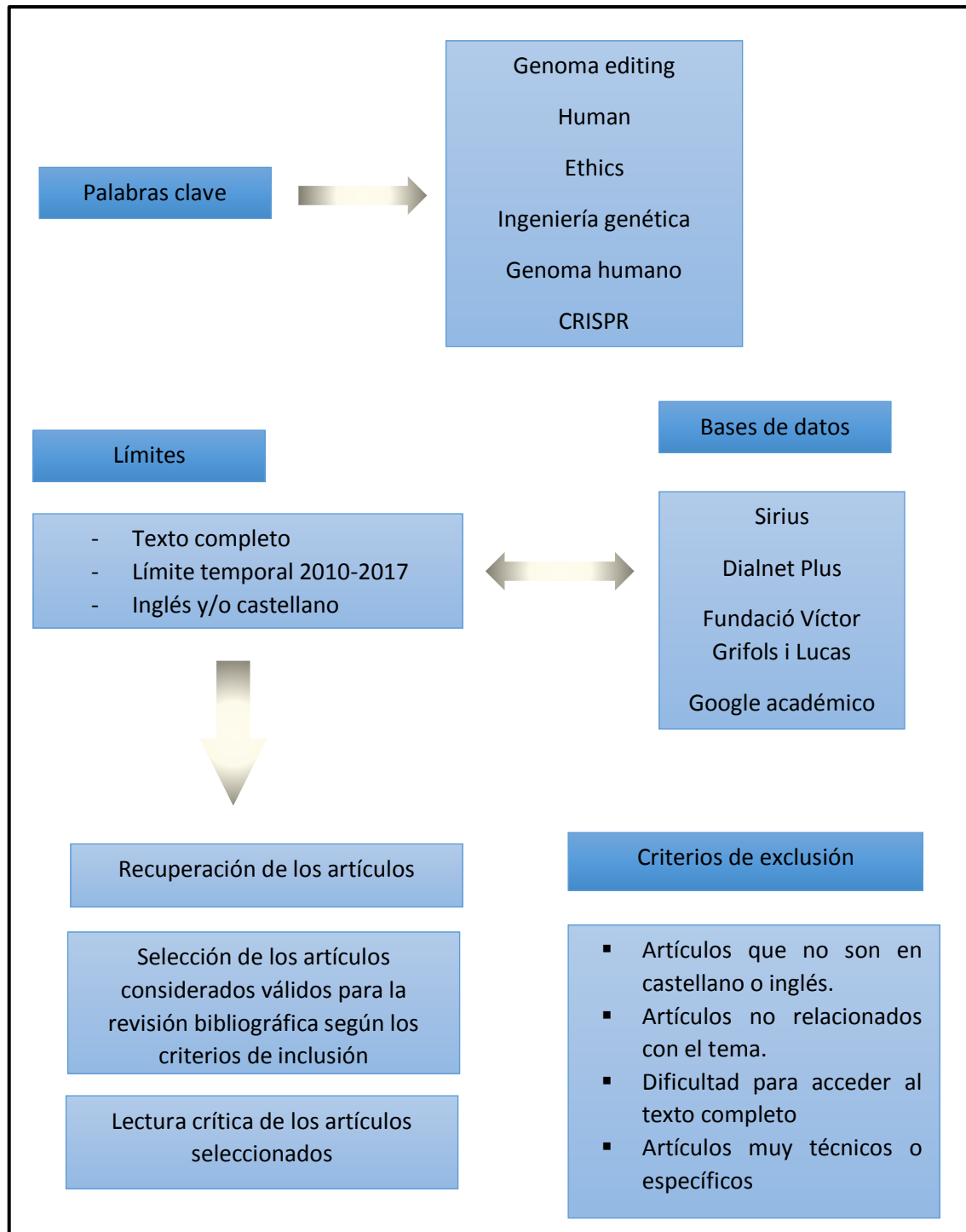


Figura 1: Proceso de búsqueda (Elaboración propia)

Tabla 1: Relación de artículos encontrados y revisados (Elaboración propia)

BASE DE DATOS	PALABRAS CLAVE	LÍMITES	RESULTADOS	ARTÍCULOS REVISADOS
<b>SIRIUS</b>	Crispr/Cas9	Texto completo 2015-2017 Revista y/o publicaciones académicas <u>Materia:</u> Crispr/Cas9 Genome editing Nucleases <u>Idioma:</u> inglés	23	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CRISPR/Cas9, the King of genome editing tools.</li> <li>▪ May I cut in? Gene editing approaches in human induced pluripotent stem cells.</li> <li>▪ Synthetic CRISPR RNA-Cas9-guided genome editing in human cells.</li> </ul>
	Genome editing potential	Texto completo Publicaciones académicas 2012-2017 <u>Idioma:</u> inglés	923	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exploring the potential of genome editing CRISPR-Cas9 technology.</li> <li>▪ CRISPR-Cas9 gene editing: Delivery aspects and therapeutic potential.</li> <li>▪ Molecular basis, applications and challenges of CRISPR-Cas9: a continuously evolving tool for genome editing.</li> <li>▪ Germ line genome editing in clinics: The approaches, objectives and global society.</li> <li>▪ Cancer gene therapy: Innovations in therapeutic delivery of CRISPR-Cas9.</li> <li>▪ Gene editing for cell engineering: Terns and applications.</li> <li>▪ RNA-guided cas9 an in vivo desired-target mutator in maize.</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CRISPR-Cas9 genome editing-new and old ethical issues arising from revolutionary technology.</li> <li>▪ Nucleases for genome editing in crops.</li> <li>▪ Generation of novel resistance genes using mutation and targeted gene editing.</li> </ul>
	Ingeniería genética human*	Texto completo 2012-2017 <u>Materia:</u> Ingeniería genética	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Retos de la bioética en el siglo XXI: “evolución para la evolución” La ciencia genómica como caso biotecnológico paradigmático.</li> <li>▪ La posthumanidad como bien objetivo: Los peligros del futurismo en el debate sobre la genética humana.</li> </ul>
<b>DIALNET PLUS</b>	CRISPR/Cas 9	Texto completo 2010-2017 <u>Idioma:</u> Castellano	8	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Crispr-Cas9 y... ¿Bebés a la carta?</li> <li>▪ La revolución de la edición genética mediante CRISPR-Cas9 y los desafíos éticos y regulatorios que comporta.</li> <li>▪ La revolución de CRISPR-Cas9.</li> <li>▪ Un análisis ético de las nuevas tecnologías.</li> </ul>
	Proyecto genoma humano	Texto completo	77	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El proyecto genoma humano: Ventajas, inconvenientes y sus problemas éticos.</li> <li>▪ Interrogantes planteados por la manipulación genética y el proyecto genoma humano en la filosofía jurídica.</li> </ul>

<b>Fundació Víctor Grifols i Lucas</b>	Sin palabras clave	Cuadernos	45	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CRISPR... ¿debemos poner límites a la edición genética?</li> <li>▪ Ética, salud y dispendio del conocimiento.</li> <li>▪ La ética y la investigación clínica.</li> </ul>
	Sin palabras clave	Informes	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Percepción social de la biotecnología.</li> </ul>
<b>Google Académico</b>	Descubrimiento estructura del ADN	2000-2017 Castellano	15.000	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cincuenta años del descubrimiento de la estructura del ADN.</li> </ul>
	Proyecto genoma humano	2000-2017 Castellano	15.200	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proyecto genoma humano</li> </ul>
	Clonación	2000-2017 Castellano	15.300	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aspectos específicos e implicaciones de la clonación</li> </ul>
	Declaración de Helsinki	2000-2017 Castellano	26.000	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Declaración de Helsinki</li> <li>▪ Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos</li> <li>▪ Declaración de Helsinki: principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos</li> </ul>
	Informe Belmont	2000-2017 Castellano	9.630	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Informe Belmont: principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación</li> <li>▪ Informe Belmont: Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación.</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ética de las investigaciones biomédicas en poblaciones humanas.</li><li>▪ Principios básicos de bioética.</li></ul>
	Principios investigación en seres humanos	2000-2017 Castellano	186.000	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ El consentimiento informado, una necesidad de la investigación clínica en seres humanos</li><li>▪ Reflexiones sobre los principios éticos en investigación biomédica en seres humanos.</li><li>▪ Principios éticos de la investigación en seres humanos y animales.</li></ul>

Tabla 2: Resultados (Elaboración propia)

TÍTULO DEL ARTÍCULO	RESUMEN
El proyecto genoma humano: Ventajas, inconvenientes y sus problemas éticos.	Breve exposición del concepto y desarrollo del proyecto genoma humano, seguido por las posibles aplicaciones de este conocimiento, así como las ventajas, inconvenientes y problemas éticos que pueden generarse.
La revolución de la edición genética mediante Crispr/Cas9 y los desafíos éticos y regulatorios que comporta	Reflexión sobre los aspectos éticos, políticos y legales de la tecnología CRISPR/Cas9 centrándose en su aplicación en la línea germinal humana, haciendo referencia a la regulación internacional que le es aplicable en estos momentos y a la posición que los científicos están adoptando sobre su uso.
Proyecto genoma humano	Resumen del proceso de la decodificación del Genoma Humano, así como sus objetivos principales. Además, expone brevemente los principios éticos que se deben utilizar para enfrentar los problemas éticos que enfrentan los investigadores, establecidos por el Programa de Enfermedades Hereditarias de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Guía sobre Aspectos Éticos en Genética Médica y Provisión de Servicios de Genética los principios éticos
Retos de la bioética en el siglo XXI	Planteamiento de los retos bioéticos del siglo XXI cuya reflexión consta de 4 partes: Tecnociencia, biotecnología y ciencia genómica; bioética; bioética y ciencia genómica; Las relaciones entre la bioética, la ciencia genómica y el bioderecho.



<p>Principios éticos de la investigación en seres humanos y animales.</p>	<p>Análisis de los principios bioéticos de totalidad/integridad, respeto a la persona, beneficencia y justicia. En relación con la investigación en animales se incluyen el principio de respeto al ecosistema. Se hace referencia también a las Declaraciones Internacionales de la AMM y del CIOMS, como formulaciones que contienen principios éticos protectores de los derechos humanos y para las prácticas humanitarias en la investigación con animales.</p>
<p>La revolución del CRISPR Cas9: Una aproximación a la edición genómica desde la bioética y los derechos humanos.</p>	<p>Análisis del impacto legal, social y ético de la edición genómica y los posibles mecanismos que el ordenamiento jurídico ofrece. Para ello, se lleva a cabo una pequeña introducción explicativa de la tecnología CRISPR/Cas9, así como una reflexión sobre su aplicación en embriones humanos y los problemas bioéticos asociados a estas prácticas.</p>
<p>Aspectos específicos e implicaciones de la clonación</p>	<p>Breve recorrido por la historia de la ciencia de la clonación, así como un resumen explicativo de su avance más importante en la historia, la clonación de la oveja Dolly. Para finalizar, hace referencia a la reacción de la comunidad científica y de la sociedad ante este avance.</p>
<p>Interrogantes planteados por la manipulación genética y el proyecto genoma humano en la filosofía jurídica.</p>	<p>En este trabajo se analizan cuáles son los principales interrogantes que surgen en relación con la manipulación genética y más concretamente con el Proyecto Genoma Humano, poniéndolos en relación con los principios bioéticos y presentando un intento de sistematización de los criterios orientativos que han sido presentados por diversas concepciones éticas.</p>

<p>CRISPR... ¿debemos poner límites a la edición genética?</p>	<p>Reflexión de las aplicaciones prácticas de CRISPR, reales o potenciales, en ámbitos como la reproducción humana y la investigación con células adultas, en animales como en vegetales. Para ello, se hace un resumen de la edición genética y sus posibilidades, finalizando con una reflexión en la que se aboga por una pausa para determinar qué se quiere conseguir con estas nuevas herramientas y cuáles son las líneas que no deberían cruzarse.</p>
<p>La ética y la investigación clínica</p>	<p>Reflexión con relación a la importancia de la bioética en investigación, haciendo referencia a los abusos cometidos en el pasado. Se ha llevado a cabo un pequeño resumen de los principios bioéticos que deben regir la investigación en humanos y los desafíos a los que se enfrentan los investigadores y los comités de revisión ética.</p>
<p>Percepción social de la biotecnología</p>	<p>Análisis de la percepción social de la biotecnología y propuesta de una serie de medidas para canalizar esta percepción con una respuesta legislativa.</p>
<p>Cincuenta años del descubrimiento de la estructura del ADN.</p>	<p>Visión retrospectiva del descubrimiento de la estructura del ADN y su repercusión social y científica.</p>
<p>Informe Belmont: principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación</p>	<p>Resumen de los principios éticos identificados por la Comisión Nacional para la Protección de Investigación Biomédica y de Comportamiento. Asimismo, se establece la diferencia entre la investigación biomédica y de comportamiento y la práctica médica común y aceptada. Por último, se hace mención a tres requisitos imprescindibles para la aplicación de los principios bioéticos en la investigación en humanos como lo son el</p>

	consentimiento informado, una evaluación riesgo/beneficio y la selección de los sujetos de investigación.
Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos	Análisis detallado de las modificaciones de la Declaración de Helsinki introducidas por la 52ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000 en Edimburgo. Se analizan los aspectos bioéticos y los aspectos científicos de la investigación sobre seres humanos, considerando la actual perspectiva de la Medicina basada en la evidencia.

#### 4. DESARROLLO

La revisión bibliográfica sistematizada llevada a cabo para la elaboración de este trabajo se ha dividido en tres grandes líneas de investigación que se expondrán a continuación.

Por un lado, se ha hecho una profundización en la historia de la ingeniería genética desde sus inicios, haciendo hincapié en aquellos descubrimientos o investigaciones que marcaron un antes y un después en su evolución, así como su repercusión en la sociedad. Posteriormente, se ha procedido a la descripción de la tecnología CRISPR/Cas9 para finalmente hacer referencia a la opinión y posicionamiento de la comunidad científica sobre este nuevo avance de la ciencia genómica.

##### 4.1. Historia y evolución de la ingeniería genética

A pesar de que el término “ingeniería genética” está muy extendido en la sociedad en general, son pocas las personas que conocen su verdadero significado y las implicaciones relacionadas con este tema.

La Real Academia de la Lengua Española la define como la *“tecnología de la manipulación y transferencia del ADN de unos organismos a otros, que posibilita la creación de nuevas especies, la corrección de defectos génicos y la fabricación de numerosos compuestos útiles”*.

Sin embargo, para hablar sobre este concepto y comprenderlo es esencial remontarnos en el tiempo, ya que, a pesar de ser un tema muy actual, no es nuevo. Es decir, debemos viajar por los grandes descubrimientos y avances realizados que han ayudado a desarrollar dicha rama de la ciencia a lo largo de las últimas décadas y la repercusión social de los mismos. Conocer de dónde venimos para saber dónde estamos y comenzar a intuir a dónde podemos llegar.

#### 4.1.1. Descubrimiento de la estructura del ADN

Se podría decir que uno de los descubrimientos más importantes que impulsó el desarrollo de la ingeniería genética fue el descubrimiento realizado por dos investigadores, James Watson y Francis Crick, estadounidense y británico respectivamente, en 1953. Se trata del descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN que, tal y como expresó Federico Mayor Menéndez en su artículo *“Cincuenta años desde el descubrimiento de la estructura del ADN”* (2003), constituyó, retrospectivamente, un hito muy importante en el desarrollo de la ingeniería biomédica, además de permitir un mayor conocimiento del funcionamiento de los seres vivos.

Sin duda, este desarrollo, que implica un reto intelectual, supone también un reto a nivel social, político, económico e incluso ético muy grande, porque presenta posibles aplicaciones en la predicción, prevención, diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades que provocarán un antes y un después en el manejo de estas.

A partir de este momento, la modificación y corrección de la secuencia del ADN ha sido un objetivo para gran parte del sector de la investigación y con ese mismo objetivo, se han desarrollado diferentes herramientas y técnicas para editarlo en numerosas especies, incluyendo en la especie humana (Terribas et al., 2017).

Es importante remarcar que al igual que la mayoría de los grandes descubrimientos, este fue fruto de un largo proceso en el que los autores se nutrieron de varias investigaciones y plantearon una idea que nadie antes había planteado. Fue determinante la aportación de las imágenes de difracción de rayos X por Rosalinda Franklin, pero no fue hasta el 28 de febrero de 1953 cuando todas estas piezas comenzaron a cobrar sentido y Francis Crick, según cuentan, afirmó en un pub de Cambridge, *“hemos encontrado el secreto de la vida”* (Menéndez, 2003).

No solo describieron la estructura del ADN, sino que propusieron que la secuencia precisa de las bases de nucleótidos que conforman el ADN, es el código encargado de llevar la información genética, hecho que transformó la práctica de la investigación biológica para siempre (Sulston & Ferry, 2003). Nada más lejos de la realidad. Si bien aquel descubrimiento abrió un mundo de posibilidades, no era más que el principio

de una larga lista que nos aproximaría ligeramente a la comprensión del funcionamiento de este *“secreto de la vida”*.

#### 4.1.2. Decodificación de la secuencia del genoma humano

Otro de los grandes hallazgos que incrementó el interés y las posibilidades de la ingeniería genética fue la presentación del proyecto del genoma humano en 2003. Dicho proyecto tenía como finalidad *“determinar la secuencia completa del genoma humano (3.000 millones de bases de nucleótidos), localizando con exactitud los 100.000 genes aproximadamente y el resto del material hereditario de nuestra especie, responsables de las instrucciones genéticas de lo que somos desde el punto de vista biológico”* (Lira, Majluf, Mena & Monckeberg, 2001). Es decir, se determinó la secuencia completa del que es el encargado de la transferencia de los caracteres hereditarios de una generación a las siguientes.

Se trata de un descubrimiento muy reciente fruto de una investigación que comenzó en 1990 y concluyó en 2003. En aquella época, grandes investigadores se percataron del potencial de este conocimiento y como consecuencia, acabó convirtiéndose en una competición, prácticamente en una carrera, para descifrar el genoma humano. Esta disputa se llevó a cabo principalmente entre un organismo internacional denominado HUGO, Organización del Genoma Humano creado por la UNESCO, que tenía como objetivo asumir la coordinación de los diversos proyectos de investigación en el mundo y contaba con investigadores de diferentes países (Junquera de Estéfani 2003), buscando proporcionar conocimiento público, y la empresa privada norteamericana Celera Genomics, dirigida por Craig Venter, luchando por la patente del descubrimiento.

La noticia de que Venter había logrado el apoyo privado necesario para formar una empresa comercial con la declarada intención de secuenciar todo el genoma humano en tres años, conmocionó a la comunidad científica. La cólera fue tal, que James Watson, uno de los reconocidos descubridores de la estructura del ADN, comparó la intención de Craig Venter de apoderarse de la secuencia humana con el intento de Hitler de invadir Polonia. *“Como yo lo vi, Craig quería poseer el genoma humano de*

*la misma manera que Hitler quería poseer el mundo, y eso no lo podía aceptar nadie”* (Sulston & Ferry, 2002).

Dicha competitividad, aunque beneficiosa para lograr una rápida obtención de resultados, provocó que la UNESCO, en 1997, al prever las posibles consecuencias que podría suponer la decodificación del genoma humano, estableciese una serie de principios dentro de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (1997). Uno de aquellos principios exponía que el genoma humano es *“patrimonio de la humanidad”* y, por tanto, este, en su estado natural, no puede producir beneficios, es decir, no puede patentarse su estructura ya que pertenece a toda la humanidad en su conjunto.

De hecho, y a pesar de que el proyecto completo se presentó en 2003, en el año 2000 se anunció que el borrador inicial de la secuencia del genoma humano había sido completado, con el fin de adelantarse a dicha empresa, para no perder la oportunidad de compartir a nivel público ese conocimiento que consideraron tan provechoso e importante. No obstante, queda camino por andar. Como dijo el científico Jonh Sulston en 2002, *“el proceso de lectura de la secuencia del genoma humano estará en gran parte terminada en 2003, pero su comprensión llevará décadas y abarcará toda la biología. La generación que comprenda realmente el genoma humano comprenderá la vida”* (Sulston, 2002).

Definitivamente fue un gran paso en las investigaciones para el tratamiento de innumerables enfermedades, sin embargo, es solo el principio, porque a raíz de este descubrimiento es necesario conocer mucho más, como, por ejemplo, cuáles son las proteínas que conforman estos genes, cuáles son sus funciones, etc.

#### 4.1.3. Investigación en modelos animales

Otro tipo de investigación llegó y suscitó un gran debate en la sociedad. Se trata de la investigación en animales. A lo largo de la historia, este tipo de investigaciones ha abarcado multitud de especies, por lo tanto, hay infinidad de ejemplos. Uno de los más importantes, por su repercusión mediática, fue el experimento realizado con la oveja Dolly.

En 1997 “nació” el primer mamífero creado mediante la técnica de transferencia de núcleos, suceso que sacudió la sociedad de aquella época con infinidad de cuestiones, críticas, temor e incluso admiración. Todo tipo de interrogantes sociales, económicos, legales, religiosos y éticos se formularon sobre el hecho de la creación de un ser vivo a raíz de la clonación de células madre.

Supuso un antes y un después en la sociedad y en la ciencia de aquella época, debido a que, como consecuencia, en países como Italia, Francia, Reino Unido, Suecia, España, Alemania y Dinamarca, la clonación en seres humanos está tipificada como delito en el Código Penal y se castiga con penas de hasta cinco años de cárcel. En el caso de EE. UU., no fue tanto una prohibición como una regulación, en tanto en cuanto el que fuera presidente de los Estados Unidos, Bill Clinton, prohibiera la financiación pública de este tipo de investigaciones, pero no las investigaciones *per se* (Serrano, 1998). Aun y todo, estos hechos no han impedido la realización de otro tipo de investigaciones en animales, como las llevadas a cabo con ratones.

Al igual que la mayoría de las investigaciones que han tenido lugar en las últimas décadas relacionadas con la modificación genética, la investigación en animales ha provocado grandes polémicas al no contar con una regulación expresa para llevarlas a cabo. Sí que existen principios universales y directrices que pueden ayudar a orientar a los investigadores en cierta medida, como lo son el respeto por el ecosistema, el principio de no maleficencia, principio de beneficio y el principio de justicia (Osorio, 2000).

Estos principios pueden resultar escasos y provocar pequeños vacíos que fomentan los conflictos y hacen más difícil la regulación de dichas investigaciones. Estos cuatro principios abogan por el respeto a la vida de los animales de experimentación, pero en ningún momento hacen referencia a la necesidad de abandonar este tipo de



prácticas. Además, en relación con el principio de la no maleficencia, es imposible asegurar que no se les esté provocando mal alguno a los animales utilizados. Es el caso, por ejemplo, de las investigaciones genéticas en las que se modifica su genoma con el fin de ver qué pasa, qué comportamientos o características de este animal cambian, o en el caso en el que a estos animales se les inocula una enfermedad para valorar la eficacia de distintos fármacos y tratamientos.

En este sentido, son muy famosos los ratones albinos, a los que se les ha modificado genéticamente. El albinismo es una enfermedad rara en la que sus complicaciones más graves no son aquellas que se ven, es decir, esa falta de pigmentación tan llamativa. Las personas con albinismo muy probablemente no superarán una agudeza visual del 10%, lo que en España y en muchos otros países desarrollados se considera la frontera de la ceguera legal. Es más, como el ojo izquierdo únicamente se comunica con el hemisferio derecho y el ojo derecho únicamente se comunica con el hemisferio izquierdo, estas personas no perciben la tercera dimensión (Montoliu, 2017). Por consiguiente, esas son las limitaciones que se les estaría imponiendo a los ratones de experimentación.

Siendo así, ¿por qué la experimentación en animales sigue vigente? La respuesta es muy clara. La necesitamos. Todos y cada uno de los tratamientos, principalmente farmacológicos, pero también de otro tipo, no hubiesen podido comercializarse de no haber sido porque previamente se realizó un estudio sobre su seguridad, eficacia y efectos adversos en animales. En el proceso del desarrollo de un nuevo medicamento, existe una fase preclínica previa al estudio en humanos, en la que el principio activo se administra en animales para valorar sus diversos efectos.

Uno se podría preguntar la razón de la investigación en ratones, dado el poco parecido que tenemos con ellos. No obstante, a nivel microbiológico compartimos mucho, y es que tal y como dijo el investigador Lluís Montoliu en su conferencia de TEDX Madrid en 2017, el genoma de los ratones y el de los humanos es muy similar. Si se codificasen los cromosomas humanos con distintos colores, como aparece en la *Figura 2*, se podría observar cómo todos y cada uno de ellos aparecen representados en los veinte cromosomas de los ratones, con distinto orden.

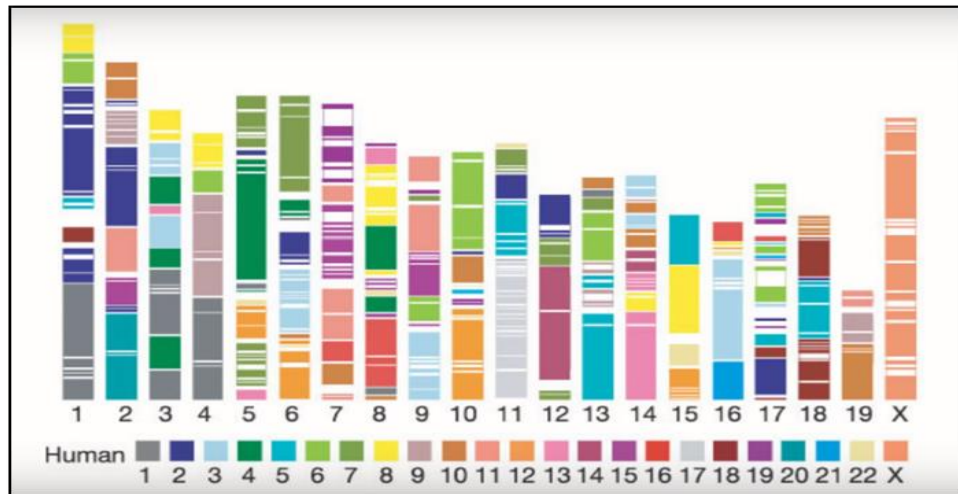


Figura 2: Relación genética entre la especie humana y los ratones (TEDX Madrid, 2017)

Este hecho es muy significativo, ya que si se averigua para qué sirve cada uno de los genes que conforman el cromosoma del ratón, es decir, cuál es su función, estaremos averiguando a su vez cuál es la función de los genes humanos. Lluís Montoliu explica la forma de investigar el genoma, comparándolo con la exploración del funcionamiento de un motor. Para descubrir qué hace cada una de las piezas y si son indispensables para el funcionamiento del motor, se puede ir retirando pieza a pieza y valorar si este sigue en funcionamiento. Ese mismo procedimiento se aplica en la investigación de los genes, utilizando el genoma de los ratones.

Por ejemplo, si se altera el gen cuya función es indicar a los glóbulos blancos cómo dividirse, se podrían estudiar diferentes tipos de cáncer, como las leucemias. Igualmente, pueden alterarse genes que afectan al comportamiento, lo cual permitiría estudiar enfermedades degenerativas como la ataxia que altera la coordinación motora.

En esta escalada de conocimiento, el descubrimiento de la técnica CRISPR, sobre la cual se hablará más adelante, supuso un gran avance en esta área. CRISPR hace referencia a pequeñas “agrupaciones de repeticiones palindrómicas cortas regularmente espaciadas” o en inglés, “*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*”. Clara está la razón por la que se utiliza un acrónimo para referirnos a esta técnica. CRISPR funciona como unas tijeras moleculares que permiten a los investigadores cortar de forma específica el gen que quieren, y no solo el gen, sino la letra exacta, ya sea A, C, G o T, para eliminarla o sustituirla.

Con esta técnica, se puede reproducir la enfermedad de un paciente portador de un gen con una mutación, en un ratón, creando avatares para ver la evolución de esa enfermedad, ya que, en medicina, no existe la enfermedad, sino que existen los enfermos. Por tanto, el ratón será portador de la enfermedad de una persona en concreto. Esto permite probar diferentes medicamentos y tratamientos y valorar su eficacia, efectividad y eficiencia.

Siguiendo este mismo *modus operandi*, se pueden conseguir ratones fluorescentes. Estos son muy importantes en medicina regenerativa, ya que todas sus células son verdes, por lo que en un trasplante se puede valorar cómo se adaptan esas células al nuevo organismo, permitiendo así mejorar la ciencia de los trasplantes (Montoliu, 2017).

Así pues, la utilización de animales de experimentación hoy es indispensable. Esta necesidad se cimenta sobre la declaración de Helsinki y el código de Nuremberg, que estipulan la obligatoriedad de estas prácticas antes de la experimentación en humanos (Manzini, 2000) (Mainetti, 1947). Por lo que, si se abandonan, estaríamos abandonando la investigación en su totalidad.

#### 4.1.4. Investigación en embriones humanos

Desde que los investigadores lograron obtener células madre embrionarias en modelos animales, este campo de la investigación ha estado rodeado de polémicas. Se dio mucha publicidad a su potencial para curar un gran número de enfermedades y trastornos. Sin embargo, muchos retractoros se alzaron, grupos religiosos en su mayoría, pero también no religiosos, por la condición de los embriones humanos, argumentando que esta investigación exige la destrucción de los mismos.

La fuente menos polémica de obtención de células madre embrionarias radica en las clínicas de fertilización *in vitro*, donde aquellos embriones “sobrantes” son congelados. Empero, muchos padres contrarios a este tipo de investigaciones se niegan a que estos embriones sean utilizados para tales fines, pero tampoco están dispuestos a pagar su almacenamiento en estas clínicas, por lo que finalmente son destruidos igualmente (Macklin, 2016).

Existe mucha controversia relacionada con este tema, ya que puede provocar una lucha entre el derecho a la libertad de investigación científica y la protección del derecho a la vida y a la integridad física y moral. A la hora de valorar la colisión de ambos derechos, debemos recordar que esta discusión siempre ha acarreado una fuerte carga ideológica, no obstante, la discusión social debe ir dirigida por la evidencia científica y de la mano del debate jurídico y ético.

Por una parte, se defiende que la investigación en embriones humanos atenta contra el derecho a la vida y la dignidad humana, mientras que por otro lado se argumenta que la protección de los pre-embryones y los embriones debiera ser diferente a la protección del ser humano (Bernardo, 2017).

¿Qué es un pre-embrión y qué un embrión? Según la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, el pre-embrión es *“el embrión in vitro constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde”* (Jefatura del Estado, 2006). Mientras que según la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica, el embrión humano es la *“fase del desarrollo embrionario que abarca desde el momento en el que el ovocito fecundado se encuentra en el útero de una mujer 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”* (Jefatura del Estado, 2007).

Así las cosas, de acuerdo al código penal, *“los pre-embryones y embryones humanos no serían titulares de los derechos fundamentales al carecer de personalidad jurídica”* (Bernardo, 2017).

En abril del año 2015, con la publicación del trabajo dirigido por el científico chino Junjiu Huang, la modificación genética de embryones humanos pasó de ciencia ficción a realidad. Estos investigadores experimentaron con embryones triploides modificando el gen responsable de la  $\beta$ -talasemia, una afección sanguínea potencialmente grave utilizando la tecnología CRISPR/Cas9. A pesar de ello, según revelaron en la revista *Nature*, en el proceso encontraron serios obstáculos que dificultarían la aplicación de esta herramienta en la modificación genética humana.

Tras esta revelación, el biólogo de la Universidad de Medicina de Harvard, George Daley, expuso que este hallazgo debía suponer una advertencia a todo aquel investigador que crea que esta tecnología está lista para ser usada en la modificación del genoma humano (Cranoski & Reardon, 2015).

#### 4.1.5. Repercusión social

Visto queda que todas y cada una de las investigaciones y todos los descubrimientos llevados a cabo a raíz de estas, están rodeados de polémica, discusiones, diferencias de opiniones, etc. Una de las mayores polémicas vividas en la historia de la ingeniería genética está ligada a la decodificación del genoma humano.

Las principales preocupaciones vinieron por el temor a perder la identidad e intimidad de las personas. El tener los conocimientos necesarios para ser capaces de modificar el ADN humano asustó a la población de aquella época y sigue infundiendo respeto a día de hoy. Podría resultar que al modificar diversos genes con la intención de corregir mutaciones que provocan patologías, se desemboque en el deterioro de la identidad de la persona (Vidal, 2003). Estamos hablando de terapias y procedimientos sin precedentes que bien podrían provocar gravísimos problemas irreversibles, no solo a nivel físico, sino también a nivel psicológico y de la personalidad de cada uno o, por el contrario, convertirse en la cura para cientos de enfermedades incurables.

La edición del genoma humano podría suponer, además, una violación del derecho a la intimidad personal estipulado en el artículo 18 de la Constitución Española (Gobierno de España, 1978). ¿Cómo podemos establecer quién debe tener la información genética de las personas? Puede resultar una respuesta obvia decir que el sistema sanitario debería poder tener acceso, ya que es el organismo que mayores beneficios puede aportar a la salud y bienestar de la población.

Sin embargo, ¿qué pasa en los países que tienen un sistema sanitario privado? ¿Deben los seguros poder acceder a esta información y ver así si el sujeto contratante tiene mayor o menor predisposición a padecer determinadas enfermedades y en base a eso establecer una cuota? Dejando de lado la contratación de seguros médicos, que hoy en día no supone un problema en España, ¿qué pasaría si para

acceder a un trabajo, a parte de una entrevista personal, debiéramos hacer también un examen genético?

Como respuesta a este miedo generalizado de una pérdida de la identidad e intimidad personal, se redactaron las declaraciones de Valencia, Bilbao, Madrid y la declaración sobre la protección del genoma humano de la UNESCO. En esta última, en la que se recogen muchos de los puntos importantes de las declaraciones anteriormente mencionadas, se defiende que, en ningún caso, las investigaciones de este tipo pueden primar sobre la dignidad y libertad humana. Todas ellas influyeron en la reciente modificación realizada en la Declaración de los Derechos Humanos que afirma que el genoma humano es un componente fundamental del patrimonio de la humanidad, por lo que *“el objetivo prioritario de la investigación genética es reducir el sufrimiento y aumentar el bienestar de la humanidad”* (Vidal, 2003)

Es por ello por lo que la investigación debe ir siempre de la mano de la ética y en especial tras los crímenes cometidos contra la humanidad en la Alemania Nazi. Como consecuencia de aquella época oscura en la que la eugenesia era una doctrina y se llegó incluso a esterilizar a aquellos no considerados aptos para la procreación, entre otras muchas atrocidades, aparecieron los códigos, tratados y leyes bajo los que hoy en día se rige la ciencia de la investigación. *“El siglo de la biotecnología será el siglo de la bioética”* (Gómez, 2007).

Por ejemplo, y tras los juicios de crímenes de guerra en Nuremberg, se redactó el código de Nuremberg como un conjunto de normas para juzgar a físicos y científicos que lideraron experimentos biomédicos en prisioneros de campos de concentración. Desarrollado en 1946, el código de Nuremberg postula la absoluta necesidad de contar con el consentimiento libre e informado de las personas susceptibles de ser sujeto de estudio. Para ello, es necesario conocer la naturaleza, duración y fines del experimento, el método y los medios utilizados y todos los inconvenientes y riesgos a los que se someterá (Mainetti, 1947).

Como si aquellos crímenes de guerra no fueran con ellos, muchos médicos e investigadores de Europa y Norte América hicieron caso omiso a este código, creyendo que los principios que en él se estipulaban únicamente concernían a los médicos Nazis. Como consecuencia, la experimentación en humanos prosiguió, sin

ningún tipo de regulación, generalmente ligada a la obtención de información y armas en tiempos de guerra (Macklin, 2016).

El gobierno japonés, en la segunda Guerra Mundial, provocó la muerte de miles de seres humanos tras realizar experimentos con el objetivo de desarrollar agentes biológicos y químicos para uso armamentístico. El médico encargado de estos experimentos, lejos de pagar las consecuencias de sus actos, llegó a un acuerdo con el gobierno de los Estados Unidos mediante el cual compartiría la información obtenida a cambio de su inmunidad judicial.

Y no son los únicos. Conocidos son también los experimentos realizados a pacientes con cáncer o niños con discapacidades psíquicas que se encontraban hospitalizados durante la Guerra Fría. Se les sometió, sin contar con ningún tipo de consentimiento, a radiación con plutonio y uranio con el fin de valorar la redistribución de estas sustancias por el cuerpo humano y argumentando que, dado que no existía ninguna cura para estas enfermedades, la experimentación en seres humanos cuya muerte se avecinaba en un periodo corto de tiempo, era éticamente justificable (Macklin, 2016).

Es cierto que los crímenes del pasado pesan sobre la sociedad y existe cierto temor a la experimentación, sobre todo aquella que involucra a la especie humana. Sin embargo, creo que, si se lleva a cabo de un modo responsable y ligado a la legalidad, respetando los principios bioéticos y contando con la participación activa de la población en la toma de decisiones, la investigación en genética humana puede suponer un avance como nunca se ha visto en medicina. Enfermedades hereditarias con riesgo de muerte o con empeoramiento de la calidad de vida podrían solucionarse. Incluso el tan temido cáncer podría encontrar su kryptonita.

#### 4.2. CRISPR/Cas9

La ingeniería genética se ha ido desarrollando desde 1970 y a lo largo de los años se han obtenido tecnologías para secuenciar el ADN, copiarlo e incluso manipularlo, como las técnicas de ZNF (Zink finger nucleases) o TALEN (transcription activator-like effector nucleases) (Singh, Braddick & Kumar, 2017). Todas ellas eran muy prometedoras, pero resultaron ineficaces y complejas, de tal manera que la mayoría de los científicos las rechazaban en sus laboratorios. La tecnología de CRISPR, no

obstante, resulta muy atractiva por su relativa simplicidad y bajo coste (Doudna, 2015).

Para hablar de esta herramienta tan novedosa y con tal potencial, es necesario remontarnos a sus orígenes y a su descubrimiento. Al igual que el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, este también fue un descubrimiento fortuito que en ningún momento se encaminaba hacia la obtención de nuevas herramientas para la edición genética. Definitivamente, el investigador que dio con ello no conocía el potencial de aquello que había encontrado, pero claramente el trabajo de 20 años de investigación ha dado sus frutos.

Me refiero nada más y nada menos que al microbiólogo, investigador y profesor español, Francisco Juan Martínez Mojica, más conocido como Francis Mojica (*Figura 3*). En su intento por encontrar y comprender el sistema inmunológico de las bacterias en el famoso parque natural de las Salinas de Santa Pola, Alicante (Ansele, 2017), encontró en el año 2000 la que hasta la fecha es la herramienta más prometedora de la ingeniería genética y con la colaboración de las investigadoras Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier (*Figura 3*), lograron crear una copia sintética de esta, denominándola CRISPR/Cas9.



**Emmanuelle Charpentier**  
MPI for Infect. Biol., Berlin, Germany



**Jennifer Doudna**  
Univ California Berkeley, CA, USA



**Francis Mojica**  
University of Alicante, Spain

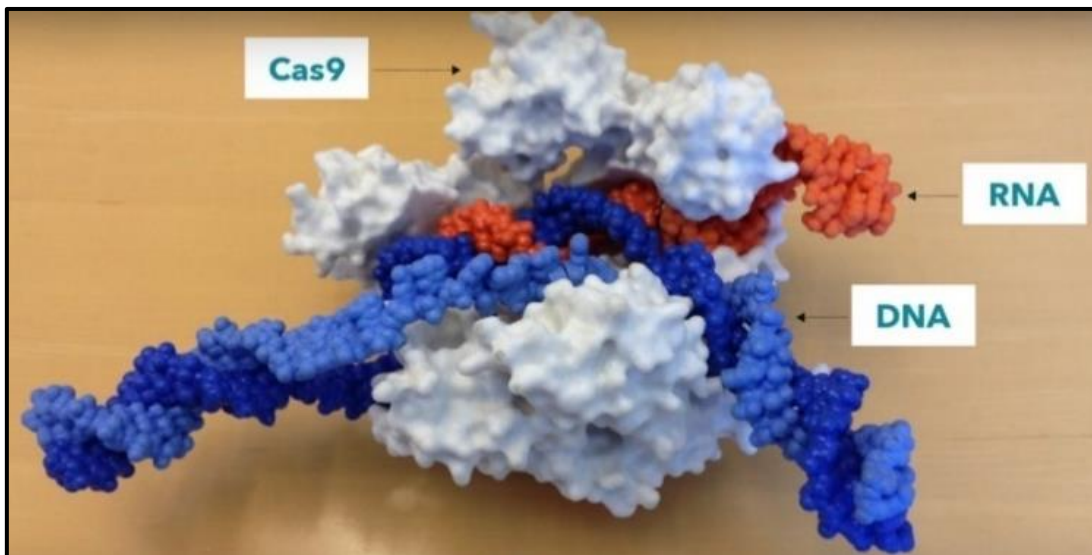
*Figura 3: Los investigadores, Emmanuelle Charpentier (izq.), Jennifer Doudna (centro) y Francis Mojica (dch.) (Iden Biotechnology, 2017)*

Por tanto, es momento de preguntarse ¿qué es CRISPR?, ¿cómo actúa?, ¿cuáles son sus potenciales aplicaciones?, ¿qué riesgos conlleva?, etc. Existen infinidad de preguntas y muy pocas a las que hallar respuesta.



Cuando un virus infecta una célula, inyecta su ADN. En el caso de las bacterias, su sistema inmunológico permite extraer el ADN de los virus e insertarlos en pequeños trozos de su propio cromosoma, en una pequeña molécula de ARN denominada CRISPR. Este mecanismo hace posible que las células puedan grabar, con el tiempo, los virus a los que han estado expuestas. Más importante aún, esa información se compartirá con las generaciones futuras protegiendo no solo a las células que han estado en contacto con ese virus, sino a su progenie también.

Una vez que el ADN del virus se ha introducido en el cromosoma bacteriano, la célula hace una copia de la molécula de ARN, que es una copia exacta del ADN viral. Esta copia se une a una proteína denominada Cas9 formando un complejo (*Figura 4*) que funciona como un centinela en la célula. Es decir, buscan en el ADN bacteriano sitios que coincidan con la secuencia del ARN unido permitiendo así que la proteína cas9 corte el ADN viral (Doudna, 2015).



*Figura 4: Representación del complejo CRISPR/Cas9 (TEDX Madrid, 2017)*

Se descubrió así que las bacterias tienen sistema inmunológico y que este ha ido evolucionando y perfeccionándose durante más de 4 millones de años. A pesar de que esta información es muy importante, el hallazgo más relevante de estos científicos fue identificar que este complejo es proyectable, por lo que puede programarse para localizar una secuencia concreta del ADN y cortarlo.

En otras palabras, CRISPR/Cas9 consta de dos partes fundamentales. Por un lado, nos encontramos con la enzima denominada Cas9, comúnmente conocida como “tijeras

moleculares” o “escalpelo genético” por su capacidad para “cortar” fragmentos de ADN de manera muy específica (Bellver, 2016). Por otro lado, está la molécula de ARN denominada CRISPR. Esta molécula hace las veces de guía para la enzima Cas9, con el fin de indicarle cual es la región de ADN que ha de ser modificada (Doudna, 2015).

Como consecuencia, según comentó Jennifer Doudna en la conferencia TEDX de 2015, una vez hecho el corte, se puede inducir la reparación y lograr cosas maravillosas como la corrección de las mutaciones que provocan la anemia falciforme o la enfermedad de Huntington, entre otros muchos ejemplos.

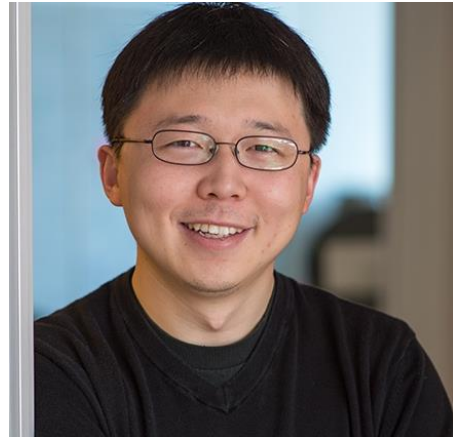
Transcurrido tan solo un año tras estas declaraciones, comenzaron a hacerse experimentos utilizando la herramienta CRISPR para lograr la corrección de mutaciones ya existentes en el organismo humano. Mutaciones como las causantes de una enfermedad tan grave como lo es la distrofia muscular de Duchenne, utilizando modelos animales. Esta enfermedad afecta a una de cada 3.500 personas, quienes difícilmente superan los 30-40 años de vida, debido a que sus músculos poco a poco dejan de funcionar, provocando paradas cardiorrespiratorias (Montoliu, 2017).

No obstante, al igual que la científica J. Doudna se mostró muy entusiasmada y clara con respecto a los potenciales beneficios de CRISPR/Cas9 en la ya mencionada conferencia TEDX de 2015, también expresó con la misma claridad los potenciales riesgos de esta herramienta.

Comentó que, si bien esta técnica puede utilizarse con fines terapéuticos, también podría utilizarse con el objetivo de obtener mejoras. Huesos más fuertes, menor susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares o incluso para obtener características que puedan parecer deseables como un color diferente de ojos o una mayor altura. Es decir, lograr *“humanos de diseño”*.

Es cierto que aún no se cuenta con los conocimientos necesarios para llegar a ello, por lo que defiende que es importante informar a la comunidad científica pero también a la sociedad en general sobre esa posibilidad, para así poder mantener una discusión abierta y plantear todos y cada uno de los problemas éticos que se presenten.

Este es un ámbito tan novedoso y prometedor que las investigaciones relacionadas con ello han ido creciendo de manera exponencial los últimos años con avances realmente importantes, como el que presentaron el 25 de octubre del año pasado, un grupo de científicos encabezados por el investigador estadounidense de origen chino, Feng Zhang (*Figura 5*). Publicaron un artículo en la revista *Science* describiendo una alternativa al ya mencionado CRISPR/Cas9. Lo denominaron REPAIR, que significa reparación en inglés, y en cuanto a su método de acción es muy similar, pero, al contrario que CRISPR/Cas9, esta nueva técnica actúa sobre el ARN en vez de sobre el ADN.



*Figura 5: Feng Zhang (Mit News, 2017)*

La edición de ácido nucleico alberga grandes oportunidades para el tratamiento de enfermedades genéticas, más concretamente a nivel del ARN, donde las secuencias defectuosas pueden ser reemplazadas por proteínas funcionantes. El sistema CRISPR en este caso, se une a un efector llamado Cas13 gracias al cual es capaz de realizar modificaciones en la secuencia del ARN de una manera muy específica. Este nuevo sistema denominado REPAIR es capaz de editar transcripciones de larga duración que contengan mutaciones patológicas, lo que a su vez presenta una amplia aplicabilidad en investigación, tratamiento y biotecnología (Feng et al., 2015).

Para demostrar esta amplia aplicabilidad del sistema REPAIR para la edición de ARN en las células de los mamíferos, se diseñaron guías para dos enfermedades en concreto: Diabetes insípida y anemia de Fanconi. Se transfirieron genes de ADN que portasen estas mutaciones a células específicas para valorar la capacidad de REPAIR para modificarlas. Los investigadores lograron un 35% de éxito en el caso de la diabetes insípida y un 23% en el caso de la anemia de Fanconi. A pesar de que estos porcentajes no son muy elevados, el verdadero éxito de la investigación fue descubrir que, gracias a la ausencia de restricciones en la secuencia, REPAIR es capaz de modificar más de 15.000 tipos de mutaciones genéticas.

Además de esto, se descubrieron también grandes porcentajes de mutaciones *off-target*, es decir, modificaciones realizadas en secuencias que no eran el objetivo inicial.

La edición del ARN mediante REPAIR (Figura 6) presenta varias ventajas frente a otro tipo de edición de ácidos nucleicos. Una de las ventajas más notorias es que, en contraposición a la edición del ADN, la edición de ARN es transitoria y es más sencilla de revertir. Al ser una variación en el ARN, el cambio realizado se expresará mientras exista ese ARN, por lo tanto, no se modifica el genoma. Esto debería permitir cambios más versátiles, flexibles y transitorios, que pudieran corregir e instaurar cambios a voluntad, sin temor a que las modificaciones afecten al genoma (Cox, 2017).

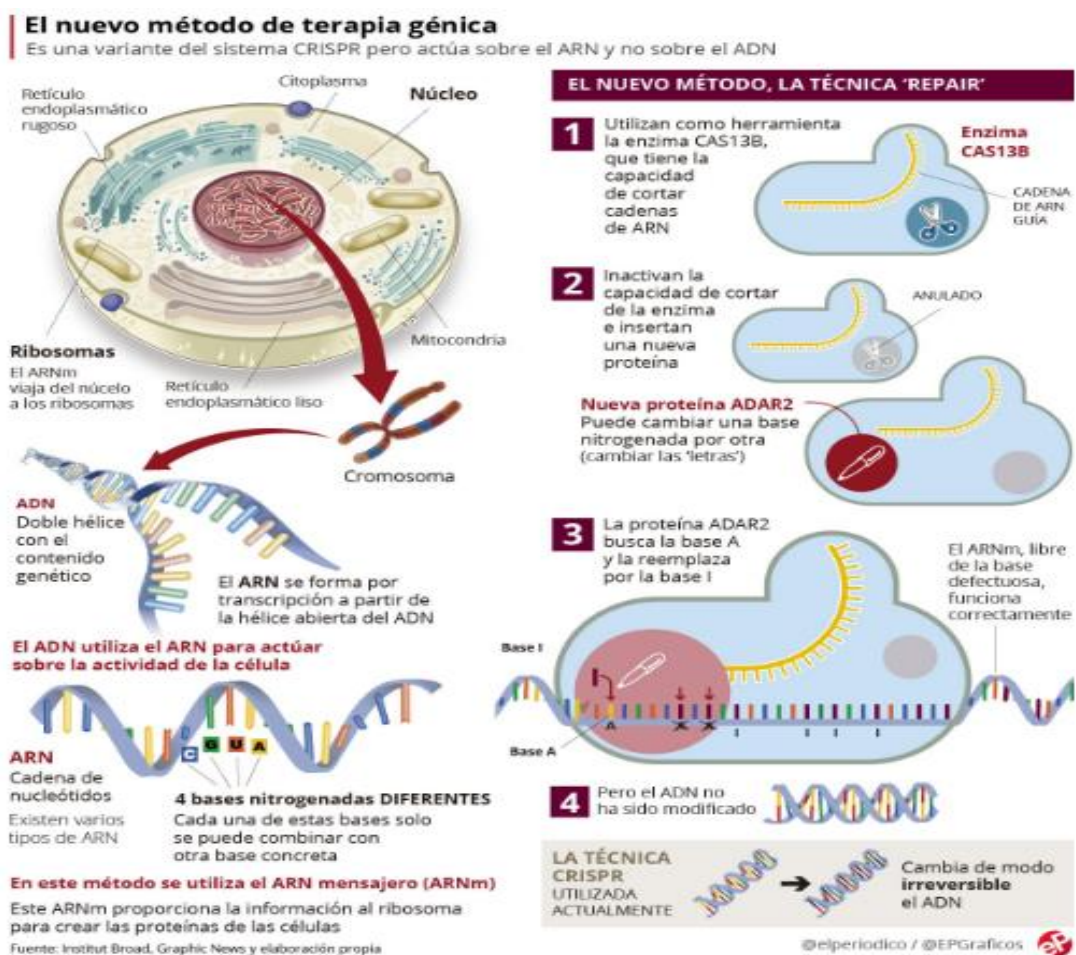


Figura 6: Técnica REPAIR (El Periódico, 2017)

Con estos datos planeo destacar que uno de los problemas que con mayor tenacidad se ha utilizado como argumento en contra de la ingeniería genética podría solucionarse. Utilizando esta nueva técnica, que ciertamente sigue en desarrollo, podrían evitarse las posibles consecuencias genéticas de las próximas generaciones.

Si bien todavía existen interrogantes y dilemas éticos, políticos y sociales sin resolver, considero que este nuevo hallazgo nos acerca un paso más a la obtención del verdadero objetivo de todas estas investigaciones, la mejora de la salud y calidad de vida de la población. Queda claro que aún existe un largo camino por recorrer con esta nueva línea de investigación que, si bien es muy reciente, avanza a pasos agigantados sorteando los obstáculos que van apareciendo en su camino.

#### 4.3. Posicionamiento ético de la comunidad científica

Tras el descubrimiento de la que posiblemente sea la herramienta capaz de transformar por completo la ingeniería genética, muchos investigadores y científicos se posicionaron sobre este asunto. Como consecuencia, en 2015, casi simultáneamente, las revistas *Science* y *Nature* publicaron dos manifiestos, firmados por grandes y muy reconocidos investigadores, en los que se remarcó la necesidad de un amplio diálogo en relación con esta tecnología y las fronteras éticas que debían respetarse al utilizar CRISPR/Cas9. Si bien ambos manifiestos son muy similares y abogan por una moratoria en el campo, se aprecian ligeras diferencias (Bellver, 2016).

El artículo publicado por la revista *Nature*, fue firmado por investigadores cuyos trabajos se centran en la aplicación de la edición genética sobre células somáticas (Lanphier, et al., 2015). Para entender, por tanto, los argumentos que presentan en dicho artículo, es importante hacer una clara distinción entre las células somáticas y las células germinales.

La terapia génica en células somáticas es aquella que sustituye genes defectuosos de células de tejidos u órganos, por lo que los efectos consecuentes de estas modificaciones se limitarán al individuo tratado. Con este tipo de investigaciones, podría conseguirse tratamiento para enfermedades raras y gravísimas como las inmunodeficiencias ADA y PNP, que provocan que los niños que las padecen vivan en

entornos totalmente estériles por su sistema inmunológico disfuncional. Son los denominados niños burbuja.

En cuanto a la terapia génica en células germinales, la modificación se hace en las células reproductoras, por lo que estos cambios no se limitarán únicamente al individuo tratado, sino que pasarán a su descendencia. Si se tuviese éxito en la enfermedad anteriormente mencionada, no solo se conseguiría la recuperación completa de estos niños, sino que se podría evitar que estos transmitiesen esa enfermedad a sus descendientes (Vidal, 2003).

Debido a su personal implicación en este tipo de investigaciones, los científicos que firmaron el manifiesto de la revista *Nature*, temen que la aplicación de técnicas de ingeniería genética para la modificación del ADN, es decir, para la edición genética de la línea germinal humana (EGLGH), influya negativamente en el trabajo que han ido desarrollando a lo largo de su carrera con las células somáticas. Defienden que *“la edición genómica puede ofrecer un importante enfoque para tratar enfermedades tales como el VIH, hemofilia, anemia falciforme y varias formas de cáncer, pero estas técnicas están dirigidas a modificar células somáticas como, por ejemplo, las células T, un tipo de glóbulos blancos. Sin embargo, no están diseñadas para modificar ni óvulos ni espermatozoides”* (Lanphier, et al., 2015).

Desde el punto de vista de estos científicos, la edición genética en los embriones humanos podría tener consecuencias impredecibles en las futuras generaciones. Ello lo hace peligroso e inaceptable éticamente. Es más, podría explotarse con fines no terapéuticos, lo que provocaría un grito de alarma en la sociedad impidiendo el desarrollo de tratamientos en los que las modificaciones no son heredadas.

Con el reciente inicio de esta nueva etapa de la investigación, estos autores defienden la necesidad de que los investigadores renuncien a la modificación del ADN y se abra la puerta para discutir el correcto curso de las acciones. Para ello, es necesario un diálogo abierto no solo para establecer el modo de proceder, sino para determinar si este tipo de investigaciones deberían desarrollarse y si es así, bajo qué circunstancias. En consecuencia, es necesaria la aportación de la sociedad, además de la de expertos y académicos.

Su posición respecto a la recientemente desarrollada técnica CRISPR/Cas9 es firme. Dicha técnica ha incrementado “*dramáticamente*” la investigación en edición genética. Asimismo, estos investigadores no imaginan una situación en la que su aplicación en humanos sea más beneficiosa que los métodos existentes y en desarrollo como lo es el diagnóstico preimplantacional en la fertilización *in vitro*. En su opinión, sería muy difícil controlar cuantas células son modificadas. Incrementando el número de nucleasas utilizadas, se incrementa la probabilidad de que la mutación sea corregida, pero a su vez se aumentan las probabilidades de se realicen modificaciones en otros lugares no deseados, modificaciones *off-target*.

Por otro lado, argumentan que estudios realizados en diferentes especies de animales como ratas, ovejas o cerdos han demostrado que las modificaciones genéticas pueden hacerse solo en algunas células y no en todas ellas. Por tanto, la eficacia de las modificaciones en las células embrionarias solo podría conocerse tras el nacimiento del bebé. Incluso entonces, puede que no todos los problemas saliesen a la luz, sino que algunos podrían tardar años en mostrarse.

Por último, con la seguridad del paciente como premisa principal, defienden que la aplicación de la herramienta de CRISPR/Cas9 en humanos no debería ni siquiera ser considerada hasta que se presenten datos reproducibles de su seguridad sobre múltiples generaciones (Lanphier, et al., 2015).

En el artículo publicado por la revista *Science*, los autores adoptan un tono más conciliador con respecto a esta nueva tecnología, aunque coinciden en muchos puntos con el manifiesto publicado en *Nature*.

Este manifiesto fue fruto de una reunión celebrada en Napa, California, y que fue impulsada por el científico Paul Berg, quien también participó en las históricas conferencias de Asilomar entre los años 1973 y 1975 (Bellver, 2016).

En este artículo se defiende que la práctica de la ingeniería genética ofrece una posibilidad de edición del genoma humano y no humano sin precedentes. En el caso de los humanos, ofrece la posibilidad de tratar enfermedades genéticas, mientras que en otros organismos provee métodos para modificar la biósfera para el beneficio del medio ambiente, la salud y el bienestar.

Consideran que la recién descubierta herramienta de CRISPR/Cas9 es un método simple, barato y bastante eficaz para la modificación genética, lo que ha hecho posible que intervenciones que antes eran muy complejas y largas o directamente imposibles, sean relativamente fáciles de sacar a delante, si se tienen los conocimientos necesarios de biología molecular.

Por ejemplo, el sistema de CRISPR/Cas9 permite introducir secuencias de ADN modificadas capaces de corregir enfermedades en animales. Además, este método permite también introducir cambios en las secuencias de ADN de las células madre pluripotentes embrionarias que pueden ser cultivadas para crear tejidos específicos como cardiomiocitos o neuronas. Con ello, se podría retrasar el avance de la enfermedad del Alzheimer o incluso evitarla.

CRISPR/Cas9 es capaz de modificar el ADN de los núcleos de las células reproductoras encargadas de transmitir la información genética de una generación a las siguientes. Gracias a esta herramienta tan sencilla es posible modificar la información de óvulos fertilizados o embriones, alterando así todas las células de un organismo y como consecuencia, estos cambios viajarán intergeneracionalmente.

Así las cosas, estos científicos consideran que sería inteligente comenzar una discusión que aúne a la comunidad investigadora, las industrias más importantes y relevantes en este ámbito, centros médicos, organismos reguladores y al público para explorar el uso responsable de esta tecnología.

Asumiendo que la seguridad del procedimiento pueda ser garantizada, la pregunta clave que plantean es, si el tratamiento o cura de enfermedades graves sería un uso responsable de la ingeniería genética y si es así, bajo qué circunstancias, ya que afirman que existen límites a nuestro conocimiento de la genética humana.

En este texto, en el cual también participó la investigadora Jennifer A. Doudna, una de las precursoras del descubrimiento de CRISPR/Cas9, se presentaron una serie de recomendaciones y pasos a seguir en relación con la aplicación de esta técnica de ingeniería genética.



- Prohibir cualquier intento de modificar la línea germinal humana mientras las implicaciones éticas, legales, sociales y medio ambientales están en discusión entre científicos y organizaciones gubernamentales.
- Crear fórums en los cuales expertos en ciencia y bioética puedan proporcionar información y educación sobre esta nueva era de la biología, los problemas que la acompañan y los riesgos y beneficios de usar tan poderosa tecnología.
- Promover y apoyar la transparencia en la investigación al evaluar la efectividad y eficacia de la herramienta CRISPR/Cas9.
- Convocar a representantes de diversos grupos de usuarios de la ingeniería genética, expertos en leyes, bioética, así como miembros de la comunidad científica, la sociedad y agencias gubernamentales para considerar los problemas y adoptar propuestas de acción.

Como conclusión, se expone que una de las lecciones aprendidas en el inicio de la era de la recombinación del ADN es, que la única forma de conseguir y mantener la confianza de la sociedad en la investigación científica es mediante la absoluta y total transparencia y el diálogo abierto. Lección que debería aplicarse al reciente descubrimiento de CRISPR/Cas9 (Baltimore et al., 2015).

Para ello, es esencial llevar a cabo investigaciones para identificar y manejar los potenciales riesgos de la utilización de la tecnología CRISPR/Cas9. Dentro de esos riesgos, se incluye la posibilidad de las modificaciones *off-target* o las modificaciones *on-target* con resultados inesperados. Se trata de riesgos que deben ser estudiados y comprendidos antes de cualquier intento de modificación genética en humanos.

Finalmente, destacar que ambos posicionamientos éticos coinciden en un punto crucial. La importancia de una discusión en la que el público pueda participar, tenga voz y voto y esté correctamente informado.

## 5. DISCUSION: REFLEXIÓN BIOÉTICA Y SOCIAL

La percepción que la sociedad tiene con respecto a la biotecnología y sus implicaciones es tremendamente importante y está teniendo mucha influencia sobre las políticas y las condiciones de la investigación y el desarrollo tecnológico, sobre todo en Europa (Bernardo, 2017). A lo largo de la historia se han ido desarrollando diversas investigaciones que han suscitado mucho debate y, consecuentemente, han generado una gran desconfianza en la población.

La ciencia es nuestra principal herramienta para analizar y comprender el mundo que nos rodea y el progreso científico ha influido profundamente en la evolución de las sociedades occidentales. Los avances en genética molecular llevados a cabo estos últimos 50 años no solo han cambiado nuestra visión del ser humano y su interacción con el medio ambiente, sino que han cambiado la manera de entender la vida. Esta creciente desconfianza podría resultar muy peligrosa para el progreso de la humanidad teniendo en cuenta que las aplicaciones de la ciencia, es decir, la tecnología, han acompañado al ser humano desde los descubrimientos del fuego o la rueda (Camps & Giralt, 2015).

Por consiguiente, la necesidad de discutir hoy es evidente, cuando aún queda tiempo, antes incluso de que estos potenciales problemas éticos pasen de ser potenciales a reales. Pero, para poder discutir de forma razonada y argumentada, es indispensable tener información. La sociedad en su conjunto debe estar incluida en este debate, ya que, por otro lado, las decisiones tomadas nos afectarán a todos, en mayor o menor medida.

A continuación, se presenta una reflexión desde el punto de vista bioético, centrándose en dos grandes líneas, muy relacionadas entre sí, que pretende proporcionar un punto de vista más, diferente, y abrir la puerta a nuevas opiniones y perspectivas.

Por un lado, se estudiarán los principios bioéticos básicos de la investigación en humanos que nacen del informe Belmont. Seguidamente y con los mencionados principios como base, se reflexionará sobre la argumentación y conclusiones expuestas en los manifiestos publicados por dos grandes revistas de reconocimiento

mundial, *Science* y *Nature*, expuestos en el apartado seis relativo al “Posicionamiento ético de la comunidad científica”.

### 5.1. Principios bioéticos básicos en investigación con humanos

La rápida sucesión de los hechos y avances que han tenido lugar los últimos años requiere de nuevas normativas y acciones reguladoras aplicadas a la nueva investigación biomédica, debido a que esta nueva línea cuestiona la organización en la que hasta ahora se ha basado. “*La bioética debe evolucionar para esta nueva forma de evolución que ofrece la ciencia genómica*” (Gómez, 2007). Como muestra, en 2007 se aprobó en España la ley de investigación biomédica que pretende regular, respetando la dignidad e identidad humana, así como los derechos inherentes de las personas, los siguientes aspectos:

*“a) La investigación relacionada con la salud humana que implique procedimientos invasivos.*

*b) La donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas.*

*c) El tratamiento de muestras biológicas.*

*d) El almacenamiento y movimiento de muestras biológicas.*

*e) Los biobancos.*

*f) El Comité de Bioética de España y los demás órganos con competencias en materia de investigación biomédica.*

*g) Los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica. “ (Estado, 2007).*

No obstante, en numerosas ocasiones, las reglas establecidas no se adaptan correctamente a situaciones muy específicas o complejas. Entran en conflicto unas con otras o, simplemente, resultan muy difíciles de interpretar y aplicar. Es por ello por lo que se requiere de una serie de principios generalizados que sirvan de base para guiar la formulación, interpretación y aplicación de estas normas.

En el informe Belmont se resumen los principios éticos básicos identificados por la Comisión Nacional para la protección de Investigación Biomédica y de Comportamiento en 1974, que pretenden ayudar a resolver los problemas éticos que acompañan a las investigaciones que incluyen sujetos humanos. En esta declaración, se describen tres principios o conceptos generales: El respeto a las personas, beneficencia y justicia (Ryan et al, 1976).

#### 5.1.1. Respeto por las personas

En el principio del respeto a las personas se incluyen dos convicciones éticas importantes. Primero, que los individuos deben ser tratados como agentes autónomos y segundo, que las personas con autonomía disminuida deben ser protegidas.

Se considera una persona autónoma aquella que es capaz de obrar, comprender, comunicar y responsabilizarse de sus actos. Respetar por tanto la autonomía de una persona significa dar valor a las opiniones y elecciones de esta, al mismo tiempo que se evita obstruir sus acciones a menos que estas estén claramente dirigidas a perjuicio de terceros.

Sin embargo, no todas las personas tienen la autonomía para tomar decisiones de manera razonada y actuar en consecuencia. La autonomía va desarrollándose a la par que la persona y existen situaciones en las que esta se pierde de forma parcial o completa como consecuencia de una enfermedad, incapacidad mental o situación que limita su libertad severamente. Así, este principio exige el reconocimiento de la autonomía de las personas, así como la protección de aquellas que por diversas causas han visto disminuida su capacidad de toma de decisiones.

En este sentido, este principio ordena que se obtenga el consentimiento libre e informado de cada individuo que va a participar en la investigación y, además, requiere que se respete la protección de la confidencialidad de los datos utilizados para tales fines. Y un imperativo, el consentimiento no debe ser únicamente informado, sino que debe ser voluntario. A modo explicativo, debe ser la persona quien decida de forma razonada y libre de coacción participar en dichos experimentos.

En cuanto a la información que debe proporcionarse, existe gran controversia; por ello, se han acordado una serie de puntos indispensables que deben darse a conocer previo al inicio de la investigación. A saber, el procedimiento de la investigación, sus propósitos, los riesgos y beneficios y una declaración ofreciendo al sujeto la oportunidad de hacer preguntas y de abandonar el estudio en cualquier momento de la investigación. Es esencial, igualmente, que toda esta información sea comprensible, conste por escrito y se le haya expuesto al sujeto en persona, dando pie a resolver dudas y garantizando la comprensión de todos y cada uno de los puntos expuestos.

Otro aspecto que puede poner en riesgo la voluntariedad de los participantes está relacionado con los incentivos ofrecidos por la participación. Todas las directrices y normativas establecidas desde la declaración de Helsinki hasta la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, pasando por las directrices publicadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, prohíben encarecidamente todas aquellas medidas que pudieran constituir en sí mismas una oferta coercitiva o una “*propuesta indebida*” (Macklin, 2016).

El concepto de propuesta indebida puede entenderse muy claramente con el ejemplo de los experimentos realizados a prisioneros. ¿Pueden los prisioneros a los que por definición se ha arrebatado la libertad, participar voluntariamente en una investigación? La promesa de una reducción en la pena por buen comportamiento podría resultar una propuesta indebida que supondría que los sujetos no estuviesen accediendo voluntariamente a estas investigaciones (Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento, 2018).

#### 5.1.2. Beneficencia

El concepto de tratar a las personas de forma ética incluye no solo respetar sus decisiones y protegerlos de los daños, sino también procurar bienestar. En muchas ocasiones, el término beneficencia puede confundirse con bondad y con “hacer lo correcto”, por el contrario, en esta declaración el principio de beneficencia adquiere

mayor poder y se establece como una obligación de los investigadores para con las personas expuestas a experimentación.

Tiene, por tanto, dos partes. Por un lado, la obligación de no hacer mal, la no-maleficencia, y por el otro lado, actuar para proporcionar el bienestar. Es decir, aprovechar al máximo los posibles beneficios y reducir al mínimo los posibles daños, incluyendo aquellos de carácter psicológico y social. Como conclusión, se expone que las acciones correctas son aquellas que proporcionan un equilibrio favorable entre consecuencias beneficiosas y dañinas.

Este equilibrio favorable, dista mucho de cumplirse. Hay que tener en cuenta que el concepto de no hacer daño, que ya aparecía en el Juramento Hipocrático, implica conocer qué es dañino y en numerosas ocasiones, sobre todo en el campo de la investigación, no se conocen todos los riesgos, ya que, por naturaleza, se experimenta con algo nuevo. Igualmente, en muchas ocasiones, los sujetos sometidos a las investigaciones son quienes soportan sus consecuencias, mientras que los beneficios pueden ir dirigidos incluso a las generaciones futuras (Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento, 2018).

No obstante, cabe destacar que este tipo de investigaciones, que no procuran beneficios directos a las personas que se someten a ellas, también son admisibles, siempre y cuando se respeten estos principios básicos y se opte a conseguir beneficios en otros pacientes o generaciones, o se contribuya a aumentar el conocimiento científico (Macklin, 2016).

### 5.1.3. Justicia

En el Informe Belmont, el principio de justicia se interpreta como justicia distributiva, que reclama una distribución justa de los beneficios y las cargas. En este sentido, se considera una injusticia negarle un beneficio a quien tiene derecho sin razón válida, o exponerlo a responsabilidades que no le pertenecen. Por ejemplo, si la población que participa en un estudio determinado pertenece a un grupo poblacional de origen humilde, pero los beneficios caen solo en manos de aquellos que pueden costearse

los tratamientos, se estaría vulnerando claramente el principio de la justicia distributiva.

Se trata del principio de más difícil aplicación, principalmente porque el concepto de justicia tiene más de una acepción. Podemos hablar también de la justicia compensatoria, aunque rara vez se llega a cumplir. En los casos en los que a causa de la investigación los sujetos sufren daños, estos debieran recibir asistencia médica y los tratamientos adecuados, pero también una compensación adicional. A pesar de ello, en algunos países, como es el caso de Estados Unidos, en los consentimientos redactados únicamente se contempla un tratamiento inmediato y a corto plazo. Por lo que, en los casos en los que como consecuencia de esa participación los sujetos padezcan una enfermedad crónica, no contarían con más alternativa que la vía judicial. (Macklin, 2016).

Hasta hace relativamente poco, este principio no se asociaba a la investigación con seres humanos y generalmente la responsabilidad de servir como sujetos de investigación recaía en las poblaciones más pobres, mientras que los beneficios iban principalmente a pacientes privados. Afortunadamente, esta filosofía del pensamiento ha ido evolucionando y en este momento, la selección de los pacientes que son sujetos de estudio se realiza con minuciosa evaluación por parte de los comités de ética, procurando que no sean escogidos aquellos de más fácil acceso o vulnerabilidad, en lugar de escoger aquellos directamente relacionados con el problema de estudio.

Asimismo, al igual que la concepción de proteger a aquellos sometidos a investigación, a raíz de la epidemia del VIH, se consideró el *derecho* de los sujetos a participar en dichos experimentos. Debido a que no existía cura alguna para aquella enfermedad, los pacientes demandaban poder participar con la esperanza de obtener algún beneficio (Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento, 2018).

## 5.2. Análisis de la argumentación presentada sobre CRISPR/Cas9

Una vez estudiados estos principios básicos de la investigación en seres humanos, cabe llevar a cabo un análisis de la argumentación y las conclusiones que sobre este

tema se exponen en dos artículos seminales, firmados por destacados investigadores e investigadoras en esta área, y publicados en dos grandes revistas de reconocimiento mundial, *Science* y *Nature*.

En estas, se propone el completo abandono de la investigación relacionada con la edición genética de la línea germinal humana y una moratoria en la utilización de CRISPR/Cas9 en sujetos humanos, basándose principalmente en cuatro argumentos.

Temen que las consecuencias de la edición genética en la línea germinal humana afecten a las siguientes generaciones de una forma desconocida y peligrosa. Defienden además, que este tipo de intervenciones podrían desencadenar la práctica no terapéutica, llegando incluso a los humanos de diseño, ámbito sobre el cual aún queda mucho por discutir. Un punto éste que nos lleva al siguiente, ya que defienden que la EGLGH no resulta más beneficiosa que otros métodos ya existentes como el diagnóstico preimplantacional en la fertilización *in vitro*. Argumentan que las modificaciones genéticas, por el momento, no pueden hacerse en todas las células del organismo, por lo que, en el caso de la edición genética en embriones humanos, los resultados no podrían valorarse hasta después del nacimiento, poniendo en riesgo así la vida del bebé recién nacido. Por último, señalan que se podría perder la confianza de la población si se comienza a realizar acciones temerarias.

Reflexionemos sobre ello. El primer argumento, el temor de afectación a generaciones futuras, queda, por el momento, resuelto. La nueva técnica denominada REPAIR,<sup>1</sup> permite realizar modificaciones que no solo serán fácilmente corregidas en caso de afectar genes off-target, sino que las modificaciones realizadas no se pasarán de una generación a las siguientes.

Ahora bien, este descubrimiento, importantísimo sin duda, no podría haberse llevado a cabo de no haber investigado previamente la técnica CRISPR/Cas9, que efectivamente, es una herramienta capaz de editar el ADN. Nos encontraríamos ante

---

<sup>1</sup> CRISPR/Cas13 o REPAIR, la tecnología desarrollada por el científico Feng Zhang, que actúa a nivel del ARN provocando que las modificaciones realizadas se limiten únicamente al sujeto en el que se han realizado y, por tanto, no se vean afectadas las generaciones futuras. Asimismo, debido a que el ARN se degrada de forma natural, los cambios llevados a cabo son potencialmente reversibles.



un gravísimo error si abandonásemos este tipo de investigaciones. A pesar de desconocer muchos de sus riesgos y lo que su aplicación en humanos podría acarrear para nuestra especie, su mero estudio puede ofrecernos infinidad de nuevas herramientas para conseguir la cura de diversas y graves enfermedades.

La técnica REPAIR es un avance muy importante, pero ¿deberíamos conformarnos con él cuando CRISPR/Cas9 ofrece tantísimo? En general, la comunidad científica y aquellas personas que conocen la existencia de las nuevas herramientas para la edición genética, no se oponen a que se lleve a cabo en células somáticas, ya que estas prácticas no plantean serios problemas éticos. El problema viene cuando se habla de la edición genética en la línea germinal humana, práctica, que, por otro lado, es ilegal en este país.

En estos manifiestos, además, se expone que el desarrollo de la técnica CRISPR *“ha aumentado dramáticamente la investigación en edición genética”*. Creo que esta técnica ha aumentado de manera extraordinaria este tipo de investigaciones. La edición genética puede aportar muchísimo a la sociedad, ya no solo a nivel de mejoramiento y restauración de la salud, sino a nivel alimenticio y del medio ambiente e incluso de las industrias. De todos modos, el impacto en el medio ambiente también es desconocido. Por ejemplo, se está estudiando la posibilidad de editar genéticamente los mosquitos culpables de la transmisión de la malaria, lo que podría afectar la biosfera.

La argumentación presentada en ambos manifiestos es puramente prudencial, en tanto en cuanto se defiende la investigación en ingeniería genética como tal, proponiendo una moratoria en el tema para poder garantizar la seguridad de la técnica, así como la seguridad de los pacientes y las futuras generaciones y no crear una alarma social que dificulte la investigación en otros campos.

Es una postura, a mi parecer, muy sensata. Ciertamente es tal y como la han presentado, esta tecnología ofrece infinidad de posibilidades en el tratamiento de enfermedades previamente incurables. Sin embargo, a su vez, presenta serias incógnitas con respecto a los límites éticos.

¿Cómo podemos discernir el uso con fines terapéuticos de los no terapéuticos?, ¿dónde está la frontera entre la restauración de la salud física y el mejoramiento físico? ¿Podrían las personas sometidas a modificaciones genéticas participar en deportes de élite? ¿Podría darse el caso de que los hijos modificados genéticamente, por las consecuencias sufridas, acabasen renegando de sus padres, o viceversa? ¿Hasta qué punto pasarán las modificaciones generadas de una generación a las siguientes? ¿Todo lo técnicamente posible es éticamente justificable? La evolución ha ido dándonos forma durante millones de años, ¿sería arrogante pensar que podemos hacerlo mejor? ¿Somos realmente tan impacientes? o ¿es la necesidad de adaptarnos a un mundo que cambia tan rápidamente?

*Sensu contrario*, estos interrogantes, transcendentales sin duda, ¿justifican la inacción? El miedo, ¿justifica que nos quedemos de brazos cruzados mientras una gran parte de la población sufre las consecuencias de enfermedades gravísimas que hoy no tienen cura, pero sobre las cuales hay infundadas esperanzas de que la tengan? En lo que al campo de la ética se refiere, existen infinidad de problemas, pero pocos dilemas. En esta ocasión nos enfrentamos a un dilema cuya solución traerá grandes consecuencias. ¿Hacer o no hacer?, ¿continuar la investigación o apartarla hasta que esté totalmente garantizada su aplicación responsable?

Y es más ¿quién debería tomar esa decisión? Responder a esta pregunta significaría suponer que hay personas, organizaciones o incluso gobiernos que son capaces de detener esta línea de investigación. ¿Podemos negarles a unos padres cuyos hijos sufren de una enfermedad, no necesariamente degenerativa, pero si grave que afecta a su calidad de vida, que hipoteca su vida reduciendo ésta a una mera existencia, una posible cura? Y no sólo a los padres, también a los protagonistas, las personas que las sufren tengan o no capacidad para manifestarlo. Si respondemos que sí, quizás estemos fallando como persona y como sociedad.

Al mismo tiempo, no hay garantía de que en ningún caso se pudiese lograr detener este tipo de investigaciones. No parece posible la marcha atrás. Y pudiera ser también que todas estas investigaciones se concentraran en el sector privado provocando que las personas que verdaderamente pueden beneficiarse de sus resultados, no puedan costeárselos, o, peor aún, investigaciones clandestinas en cuyo caso se verían

vulnerados todos los derechos y principios bioéticos de la investigación por falta de regulación vigente.

Todas estas cuestiones son de capital importancia, sin duda. Pero quizás, la pregunta nuclear sea ¿merece la pena intentarlo? En el breve recorrido que se ha hecho por la historia de la ingeniería genética en este trabajo, queda claro que, en muchos de aquellos experimentos, preguntas como las que acabo de formular y muchas más aparecieron. Y es muy importante que se planteen de una manera abierta y transparente, ya que, si se barajan todas las posibilidades, riesgos y beneficios, podrá a su vez buscarse soluciones en las que todos los grupos implicados, incluyendo la población general, puedan participar. De esta manera, pueden minimizarse las objeciones, no suficientemente razonadas, a las decisiones tomadas.

Una de las principales voces autorizadas, la ya citada Jennifer Doudna, en una entrevista concedida a RTVE el 30 de diciembre de 2017 confesaba que, en sus inicios, ni se planteaba la posibilidad de utilizar esta nueva técnica en la edición de embriones humanos. A menudo se preguntaba, ¿por qué alguien haría eso? Hoy, la científica J. Doudna, se pregunta, ¿qué haría como madre? (Delvin, 2017). Considera que se conoce muy poco sobre al desarrollo de las primeras fases del embrión y que, utilizando esta herramienta, se podría llegar a entender qué genes son importantes en la división celular temprana y cuales son necesarios para el bienestar de los embriones.

Así es que defiende la investigación de la edición de la línea germinal humana únicamente como fuente de información, por el momento al menos. El desconocimiento de sus posibles consecuencias y la falta de dialogo y discusión ética al respecto obligan a tomar decisiones cautas, por considerar prematuro la modificación del ADN para la creación de seres humanos (Hernando, 2017).

Se ha llegado incluso a defender que la tecnología CRISPR no debería aplicarse en humanos hasta que no se pueda garantizar la seguridad de futuras generaciones, basándose en una argumentación totalmente centrada en su posible aplicación para la EGLGH, es decir, para la edición de óvulos y espermatozoides. Es una postura totalmente razonable. Empero, lo que parece que no ha quedado claro y se desconoce es que CRISPR va mucho más allá. Se trata de un sistema inmunológico de

más de 4 millones de años de vida, que ya se encontraba en las primeras células procariotas.

No estamos hablando solamente de la modificación de genes en embriones que por el momento no han desarrollado ninguna enfermedad, sino que esta técnica puede utilizarse también para corregir enfermedades ya desarrolladas. Lo que hasta hace bien poco se consideraba ciencia ficción se está empezando a poner en práctica. Ensayos clínicos muy variados se están llevando a cabo con muy buenos resultados. Científicos chinos lograron cortar un gen que favorece el cáncer de pulmón, y en Estados Unidos están estudiando utilizar esta tecnología para tratar enfermedades de la retina. Es más, incluso podría lograrse modificar la información genética de tal manera que las células del organismo puedan lograr evitar la infección por el VIH (Estupinya, 2017).

No se nos debe olvidar, no obstante, que estas investigaciones deben cimentarse sobre los principios bioéticos de la investigación. En palabras de Doudna *“tenemos una herramienta capaz de controlar la evolución humana”*. Esto puede resultar incluso aterrador, ya que además de ser muy accesible para la comunidad científica, es muy difícil de regular su estudio.

Es por ello por lo que esta brillante mujer remarca la imperiosa necesidad de informar a la sociedad sobre qué es, de tal modo que puedan entenderlo y evitar su rechazo. Pero también la apremiante necesidad de instruir a los altos cargos de los gobiernos de todo el mundo para que así puedan tomar medidas responsables que regulen su uso, sin obstaculizar su avance (Estupinya, 2017). No puede permitirse que la ley constituya la *“camisa de fuerza de la ciencia”* (Gómez, 2007).

Que la ciudadanía esté al corriente de los pasos seguidos en este ámbito es no sólo deseable sino inexcusable. Ciertamente, hay una parte de la población especialmente vulnerable que puede beneficiarse de estas técnicas y que carecen de otras alternativas, a la que muy especialmente hay que tener en cuenta: las personas y familias que sufren enfermedades incurables.

Es muy difícil ponerse en su lugar y saber cómo actuaríamos o pensaríamos en esas circunstancias concretas. Precisamente por esta dificultad y por la esperanza

subsidiaria, deberá contarse con su opinión. Pero no sólo la de ellos. El “*corta pega*” genético presenta dos características que no se dan en ninguna otra técnica y que lo convierte en asunto de especial relevancia: la facilidad de adquisición y uso y su impacto medido por la exponencial atribución en la vida. Por tanto, es un debate que debe recoger la opinión y posicionamiento de todo el mundo.

## 6. CONCLUSIONES

- La ingeniería genética es un campo amplio y desconocido.
- CRISPR/Cas9 es una herramienta de ingeniería genética excepcional, de fácil acceso y uso, con un gran potencial de atribución a la vida humana.
- La población debe conocer cuáles son los retos a los que nos estamos enfrentando para así poder participar en la toma de decisiones
- La investigación debería ir siempre de la mano de la ética.
- No existe nada que sea blanco o negro. Es importante aprender a hablar menos y escuchar más, ponernos en el papel de aquellos que no opinan como nosotros, porque la vida es una maravillosa escala de grises.
- Como estudiante de enfermería, no está en mí poder establecer directrices, normas reguladoras o leyes que abarquen estos temas. Lo que sí está en mi mano es dar a conocer esta extraordinaria herramienta en desarrollo a la población más cercana a mí, y poco a poco ir divulgando esta información a entornos más amplios.

## 7. PROPUESTA DE INTERVENCIÓN

### 7.1. Introducción

El plan de intervención planteado se basa en la necesidad de dar a conocer la tecnología CRISPR/Cas9 a la población, mediante el desarrollo de una serie de sesiones informativas, para poder dar pie a un debate abierto en el que tanto la comunidad científica, como las organizaciones gubernamentales, como el público puedan participar.

### 7.2. Población diana

El proyecto está dirigido a los alumnos de la Universidad Pública de Navarra que están cursando los estudios actualmente. El programa se desarrollará en una de las aulas de la Universidad Pública de Navarra con el fin de facilitar el acceso a la población diana.

Por un lado, he seleccionado este grupo poblacional ya que considero que esta revolucionaria y novedosa herramienta requiere que las nuevas generaciones sean conscientes de su existencia, así como de las implicaciones éticas y sociales, posibles aplicaciones en humanos y los riesgos que podría provocar. Al tratarse de una técnica que aún no tiene aplicación en seres humanos, pero que podrían tener en un periodo relativamente corto de tiempo, la generación que se verá directamente afectada es la que coloquialmente se conoce como la generación Millennial.

Además, se trata de un grupo poblacional con una muy buena base de conocimientos que facilitará el desarrollo de las sesiones, ya que tienen una capacidad muy trabajada de recoger la información aportada y devolverla desde un punto de vista diferente.

### 7.3. Objetivos

#### 7.3.1. General

- ❖ Exponer y debatir las implicaciones bioéticas y sociales de la tecnología CRISPR.

#### 7.3.2. Secundarios

- ❖ Definir la ingeniería genética y su evolución a lo largo de la historia.
- ❖ Explicar la nueva herramienta CRISPR y sus posibles aplicaciones en seres humanos.

### 7.4. Contenidos educativos

1. Concepto y evolución histórica de la ingeniería genética
  - 1.1. Descubrimiento de la estructura del ADN
  - 1.2. Decodificación de la secuencia del genoma humano
  - 1.3. Investigación en modelos animales
  - 1.4. Investigación en embriones humanos
2. Concepto y descubrimiento de CRISPR/Cas9
3. Posibles aplicaciones de la técnica
4. Riesgos y crímenes del pasado
5. Debate social y posición de la comunidad científica
6. Información sobre páginas de interés e investigadores reconocidos en este ámbito



### 7.5. Metodología

La metodología utilizada sigue los paradigmas fundamentales de la pedagogía activa o integradora que, a diferencia de la pedagogía más tradicional, se centra en el aprendizaje y en el alumnado. Esta metodología del aprendizaje proyecta sus objetivos y contenidos a tres áreas básicas de la persona que son el área cognitiva, las emociones y las habilidades. En este caso, el rol del educador es de ayuda y apoyo en el aprendizaje.

El modelo pedagógico utilizado está fundamentado en el modelo *educere*, fomentando la enseñanza participativa e integradora basándose en el apoyo y asesoramiento que permite que tanto emisor como receptor adopten un papel activo a lo largo de la sesión. Así pues, el programa se apoya en presentaciones, vídeos y dinámicas grupales que promueven el interés y la motivación de los/as alumnos/as.

Los métodos y técnicas educativas que se han utilizado son las siguientes:

- *Técnicas de investigación en el aula.* Se utilizan fundamentalmente al inicio de la actividad educativa y facilitan al grupo la expresión, organización y puesta en común del punto de partida, que incluirá experiencias, vivencias y conocimientos previos. Existen diferentes técnicas para realizar la investigación en aula, pero en este caso se ha utilizado la *Tormenta de ideas*. Para ello, se pide al grupo que en una o dos palabras expresen una idea o significado que para ellas y ellos tiene el concepto que se les ha presentado, concretamente, el concepto *ingeniería genética*.
- *Técnicas expositivas.* Son útiles fundamentalmente para la transmisión, contraste y reorganización de la información y los conocimientos. Se han utilizado dos técnicas expositivas. Por un lado, la *exposición con discusión*, en la que se presenta y expone un tema para seguidamente discutir de forma libre pero estructurada. Por otro lado, se ha utilizado la técnica de *video con discusión*, muy similar a la anterior pero previo a la discusión, se presenta un video relacionado con el tema y se entregan una serie de preguntas relacionadas con el mismo.
- *Técnicas de análisis.* Se utilizan principalmente para analizar la realidad y sus causas, cuestionar valores, actitudes y sentimientos, etc. La técnica escogida

es la *discusión*, en la que se exponen y debaten las respuestas a las preguntas entregadas tras la visualización del video. Se finaliza con resumen y conclusiones.

#### 7.6. Desarrollo de la sesión

Se llevarán a cabo tres sesiones idénticas a lo largo de una semana con el fin de facilitar la asistencia de los participantes. La sesión, por tanto, tendrá una duración de dos horas y media y constará de las siguientes partes:

**Presentación:** En primer lugar, me presentaré y haré un pequeño reconocimiento en relación a los estudios que están cursando los asistentes para hacerme una idea de los conocimientos que puedan tener sobre el tema que va a tratarse. Duración de 15'.

**Tormenta de ideas:** Antes de la exposición del tema, se llevará a cabo una tormenta de ideas en la que los participantes expresarán en una o dos palabras su percepción de la ingeniería genética. Duración de 15'.

**Exposición con discusión:** Se expondrá el tema utilizando de apoyo una presentación PowerPoint y tras la explicación, se debatirá acerca de las ideas que se han hablado y la opinión que ha suscitado entre los asistentes. Duración 45'.

**Video con discusión:** Se expondrán dos videos de una duración de 18' y 9' y tras su visionado se plantearán una serie de preguntas relacionadas con este. Duración 45'.

**Debate final:** Se hace un pequeño resumen de los datos y la información presentada en el seminario y se da pie a un debate abierto con una duración de 30'.

#### 7.7. Difusión del programa

La difusión del programa "*La ignorancia nos hace vulnerables*" se llevará a cabo mediante la creación de trípticos informativos que se colocarán en los corchos de la Universidad Pública de Navarra anunciando estas sesiones. Al mismo tiempo, se colgará un anuncio en la plataforma MiAulario con el fin de que todo aquel que esté interesado conozca la existencia de este seminario y pueda acudir.

### 7.8. Lugar

La sesión tendrá lugar en una de las aulas de la Universidad Pública de Navarra equipada con los recursos necesarios para llevarla a cabo.

### 7.9. Cronograma

*Tabla 3: Cronograma de las sesiones*

SESIONES	FECHA	HORA
<b>Sesión 1</b>	17-09-2018	16:00-18:30
<b>Sesión 2</b>	19-09-2018	16:00-18:30
<b>Sesión 3</b>	20-09-2018	16:00-18:30

### 7.10. Recursos

Los recursos utilizados son un ordenador y el proyector prestado por la Universidad Pública de Navarra.

Videos utilizados:

<https://www.youtube.com/watch?v=mFKIHFKEolg> → Minutos 34:00-38:00' y 1:13:00-1:18:49".

<https://www.youtube.com/watch?v=CR23DHyG65s> → Completo

<http://wwwuser.cnb.csic.es/~montoliu/CRISPR/> → Página de interés

*Material 1: Preguntas relacionadas con el vídeo*

**MATERIAL 1**

- 1. ¿Qué concepto tienes de la ingeniería genética tras este seminario?**
- 2. ¿Y de CRIPR/Cas9 tras el visionado de estos videos?**
- 3. ¿Crees que la aplicación en humanos de esta tecnología llegará a la práctica?**

**4. ¿Cuál es tu opinión al respecto?**

## 7.11. Resumen

Tabla 4: Resumen del plan de intervención

<b>POBLACIÓN DIANA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alumnos de la Universidad Pública de Navarra</li> </ul>
<b>CONTENIDO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Concepto y evolución histórica de la ingeniería genética</li> <li>▪ Concepto y descubrimiento de CRISPR</li> <li>▪ Posibles aplicaciones de la técnica</li> <li>▪ Riesgos</li> <li>▪ Debate social y posición de la comunidad científica</li> <li>▪ Información sobre páginas de interés e investigadores reconocidos en este ámbito</li> </ul>
<b>METODOLOGÍA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presentación → 15'</li> <li>▪ Tormenta de ideas → 15'</li> <li>▪ Exposición con discusión → 45'</li> <li>▪ Video con discusión → 45'</li> <li>▪ Debate final → 30'</li> </ul>
<b>CRONOGRAMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 17-09-2018 → 16:00 a 18:30</li> <li>▪ 19-09.2018 → 16:00 a 18:30</li> <li>▪ 20-09-2018 → 16:00 a 18:30</li> </ul>
<b>LUGAR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aula de la Universidad Pública de Navarra</li> </ul>
<b>RECURSOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ordenador</li> <li>▪ Proyector: cañón y pantalla</li> <li>▪ Pendrive</li> <li>▪ Power Point</li> <li>▪ Video</li> <li>▪ Material A</li> </ul>

## 7.12. Evaluación

En la evaluación que se llevará a cabo, se estudiará, por un lado, la *estructura* del programa, valorando la organización global del curso. Este apartado será valorado por los estudiantes asistentes a estos seminarios.

Por otro lado, se evaluará el *proceso*, teniendo en cuenta si las actividades programadas se han llevado a cabo tal y como se planearon.

Por último, se evaluarán los *resultados*, analizando si los objetivos planteados se han cumplido o no. Este último apartado es de capital importancia ya que nos orientará en el desarrollo o no de nuevos programas de educación en este tema.

### Material 2: Cuestionario de evaluación

## CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

### ➤ Evaluación de la ESTRUCTURA

#### 1. ¿Cómo valorarías la organización del curso?

- Nº de horas**
- Pocas
- Suficientes
- Excesivas
- Observaciones: .....
- Espacio**
- Apropiado
- No apropiado
- Observaciones: .....

- Horario**
- Adecuado
  - No adecuado
  - **Observaciones:** .....

- Recursos didácticos y personales**
- Adecuados
  - No adecuados
  - **Observaciones:**  
.....

- Materiales**
- Adecuados
  - No adecuados
  - **Observaciones:**  
.....

- Conocimientos adquiridos**
- Muy buenos
  - Buenos
  - Insuficientes





➤ **Evaluación de los RESULTADOS**

**1. ¿Los objetivos y contenidos se han ajustado a los intereses de los alumnos?**

**2. ¿Se han observado dificultades a la hora de trabajar?**

**3. Observaciones**

## 8. AGRADECIMIENTOS

Querría finalizar mi trabajo de fin de grado agradeciendo a todas aquellas personas que lo han hecho posible y me han acompañado en este largo camino.

En primer lugar, agradecer a mi tutora, M.<sup>a</sup> Ángeles Santos Laraña, el apoyo y la confianza que me ha brindado en todo momento. Su paciencia, comprensión y consejos me han permitido desarrollar este trabajo con total libertad y convicción.

Por último, me gustaría agradecer el apoyo que me ha dado mi familia y en especial mi pareja, por informarme de cuantas novedades se publicaban en los medios de comunicación sobre este tema y escucharme una y otra vez exponer el póster.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ansede, M. (2017). Francis Mojica, de las salinas a la quiniela del Nobel. *El País*, Recuperado de: [https://elpais.com/elpais/2017/05/18/eps/1495058731\\_149505.html](https://elpais.com/elpais/2017/05/18/eps/1495058731_149505.html).
2. Baltimore, D. et al. (2015, abril 3). A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*, 348, pp. 36-38.
3. Bellver, V. (2016, junio 17). La revolución de la edición genética mediante Crispr/Cas9 y los desafíos éticos y regulatorios que comporta. *Cuadernos de Bioética*, 27, pp. 223-239. 2016, octubre 5, De Dialnet Base de datos.
4. Bernardo, M.<sup>a</sup> A. (2017, enero 13). La revolución de CRISPR-Cas9: una aproximación a la edición genómica desde la bioética y los derechos humanos. *Revista iberoamericana de Bioética*, 3, pp. 3-13. 2017, octubre 7, De Dialnet Base de datos.
5. Camps, V. & Giralt, E. (2015). Percepció social de la Biotecnologia. enero 26, 2017, de Fundació Víctor Grifols i Lucas Sitio web: <https://www.fundaciogrifols.org/documents/4662337/4689107/informe1.pdf/a5620622-710d-4db2-8083-12365eb0782e>
6. Catanzaro, M. (2017, octubre 27) Una técnica permite modificar organismos sin alterar sus genes. *El Periódico*. Recuperado de <https://www.elperiodico.com/es/ciencia/20171025/una-tecnica-permite-modificar-organismos-sin-alterar-sus-genes-6378020>
7. Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento. *Informe Belmont: principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación*. marzo 12, 2018, de Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento Sitio web: [http://200.16.86.38/uca/common/grupo20/files/Informe\\_Belmont\\_II.pdf](http://200.16.86.38/uca/common/grupo20/files/Informe_Belmont_II.pdf)
8. Consejo Internacional de enfermería. Código deontológico de la enfermería española. Madrid; 1989.
9. Cox, D. et al. (2017, noviembre 24). *RNA editing with CRISPR-Cas13*. *Science*, 358, pp.1019-1027.

10. Cranoski, D. & Reardon S. (2015). *Chinese scientists genetically modify human embryos*. marzo 18, 2018, de Nature Sitio web: <https://www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically-modify-human-embryos-1.17378>
11. De Agustín Vázquez D. et al. (2001). Medicina. Madrid, España: Complutense.
12. Doudna, J. (2017, diciembre 30). Entrevistado por Pere Estupinya. [Difusión televisiva]. California, Berkeley. Radio Televisión Española 2.
13. Doudna, J. (2017). Interview by Hanna Delvin. The Guardian.
14. Doudna, J. (2017). “Tenemos una herramienta que se puede usar para controlar la evolución humana” entrevistada por Ana Hernando. Herald.
15. Feng, Z. et al. (2015, octubre 22). Cpf1 Is a Single RNA-Guided Endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas System. *Cell*, 163, pp. 759-771.
16. Gobierno de España. (1978). Constitución española. *Boletín Oficial Del Estado*, (311), 29313–29424. Retrieved from [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-1978-31229](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1978-31229)
17. Gómez, A. (noviembre 11, 2007). *Retos de la Bioética en el siglo XXI: “evolución para la evolución” La Ciencia Genómica, como caso biotecnológico paradigmático*. *Bioética*, 8, pp. 66-75. 2017, noviembre 18, De Sirius Base de datos.
18. Jefatura del Estado (2007). Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. *BOE Número 28826*, 28826–28848. <https://doi.org/10.1128/MCB.00493-0>.
19. Jefatura del Estado (2006). Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. *BOE*, 1-19. Retrieved from <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-9292-consolidado.pdf>
20. Jefatura del estado (2002). Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial Del Estado (BOE)*, 274, 40126-40132. <https://www.boe.es/buscar/pdf/2002/BOE-A-2002-22188-consolidado.pdf>

21. Jefatura del Estado (1996). Ley 15/1999 de 13 de diciembre Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado (BOE), N.º 298, (14-12-1999).  
<https://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>
22. Junquera de Estéfani, R. (2003). Interrogantes planteados por la manipulación genética y el proyecto genoma humano a la filosofía jurídica.
23. Lanphier, E. et al. (2015, marzo 26). Don't edit the human germ line. *Nature*, 519, pp. 410-411. enero 6, 2018, de UNED Sitio web:  
[file:///C:/Users/maial\\_000/Downloads/Dialnet-InterrogantesPlanteadosPorLaManipulacionGeneticaYE-909351%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/maial_000/Downloads/Dialnet-InterrogantesPlanteadosPorLaManipulacionGeneticaYE-909351%20(2).pdf)
24. Lerdfor, H. (2015, septiembre 25). Alternative CRISPR system could improve genome editing. *Nature*, 256, p. 17.
25. Liang, P. et al. (2015, abril 18). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygotes. *Protein & Cell*, 6, pp. 363-372.
26. Lira, I., Majluf, C., Mena, C & Monckeberg, H. (2001). Proyecto Genoma Humano. enero 4, 2018, de academia.edu Sitio web:  
[https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/43324647/proyecto\\_genoma\\_humano.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1515242559&Signature=XXJdgL4%2F%2FeRjJ9koV84PeW%2FJwDk%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DProyecto\\_Genoma\\_Humano.pdf](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/43324647/proyecto_genoma_humano.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1515242559&Signature=XXJdgL4%2F%2FeRjJ9koV84PeW%2FJwDk%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DProyecto_Genoma_Humano.pdf)
27. Macklin, R. (2016). *La ética y la investigación clínica*. Noviembre 18, 2017, de Fundació Víctor Grifols i Lucas.
28. Mainetti, J. A. (1947). Código de Nuremberg. *Ética médica*, 1, 2.
29. Manzini, J. L. (2000). Declaración De Helsinki: Principios Éticos Para La Investigación Médica Sobre Sujetos Humanos. *Acta Bioethica*, 6(2), 321–334.  
<https://doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200010>
30. Mayor Menéndez, F. (2003). Cincuenta años del descubrimiento de la estructura del ADN. enero 2, 2018, de Ars Médica. Revista de Humanidades Sitio web:  
[https://www.fundacionpizer.org/sites/default/files/pdf/dendra/ars\\_medica\\_2003\\_vol01\\_num03\\_142\\_146\\_mayor.pdf](https://www.fundacionpizer.org/sites/default/files/pdf/dendra/ars_medica_2003_vol01_num03_142_146_mayor.pdf)

31. Montoliu, L. [Fundación Quaes]. (2017, mayo 22) Charla del Dr. Lluís Montoliu sobre las aplicaciones del CRISPR en biomedicina [Archivo de video] Recuperado de <https://www.youtube.com/watch?v=mFKIHfKEoIg>
32. Osorio, J. G. (2000). *Principios éticos de la investigación en seres humanos y animales*. Marzo 3, 2018, de Universidad del Valle Sitio web: [http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol60-00/2/v60\\_n2\\_255\\_258.pdf](http://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol60-00/2/v60_n2_255_258.pdf)
33. Pérez, M. J., Echaury, M., Ancizu, E & Chocarro, J. (2006). *Manual de educación para la salud*. Navarra: Gobierno de Navarra.
34. Serrano, N. (1998). *Aspectos específicos e implicaciones en la clonación*. enero 20, 2018, de MEDUNAB. Sitio web: [file:///C:/Users/maial\\_000/Downloads/134-171-1-SM%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/maial_000/Downloads/134-171-1-SM%20(1).pdf)
35. Singh, V., Braddick, D. & Kumar, P. (2017, junio 30). Exploring the potential of genome editing CRISPR-Cas9 technology. *Science Direct*, 599, pp. 1-18. 2017, octubre 7, De Sirius Base de datos.
36. Sulston, J. & Ferry, G. (2002). *El hilo común de la humanidad*. Madrid, España: Siglo veintiuno.
37. TEDX Talks. (2017, octubre 11) *Todos somos mutantes* [Archivo de video] Recuperado de: <https://www.youtube.com/watch?v=CR23DHYG65s>
38. Terribas, N. et al. (2017). *CRISPR... ¿Debemos poner límites a la edición genética?* Diciembre 5, 2017, de Fundació Víctor Grifols i Lucas.
39. Vidal, C. (2003). El Proyecto genoma humano. Sus ventajas, sus inconvenientes y sus problemas éticos. *Cuadernos de Bioética*, 12, pp. 393-414. 2018, enero 20, De DialnetPlus Base de datos.

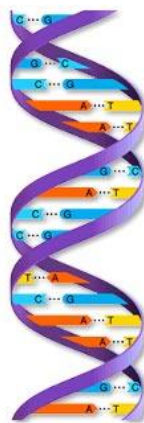
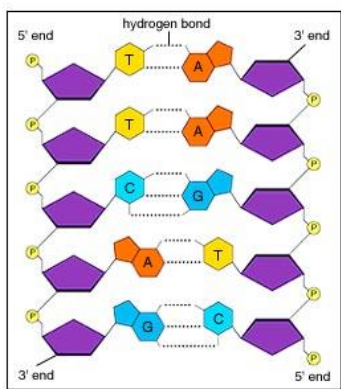
10. ANEXOS

10.1. Glosario

**Molécula:** Partícula consistente en dos o más átomos unidos por puentes químicos. Es la unidad más pequeña de un elemento o compuesto capaz de tener una existencia independiente.

**Ácido nucleico:** (ADN y ARN) Participan en el proceso de transferencia de la información genética entre generaciones.

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico. Se trata de una molécula formada por dos hélices



unidas entre sí por débiles puentes de hidrógeno y que se encarga de la codificación de la información genética.

- Estructura: Dos cadenas de polinucleótidos enrolladas alrededor de un eje común, formando una doble hélice.

Figura 7: Estructura del ADN

**ARN:** Ácido ribonucleico. Tiene una estructura diferente al ADN. Las principales diferencias son:

- La pentosa que forma el nucleótido es una ribosa y no una desoxirribosa, lo que le da el nombre de ácido ribonucleico.
- En el ARN, la base nitrogenada Timina se sustituye por el Uracilo.
- Las cadenas son monocatenarias, es decir, está formado por una única cadena.

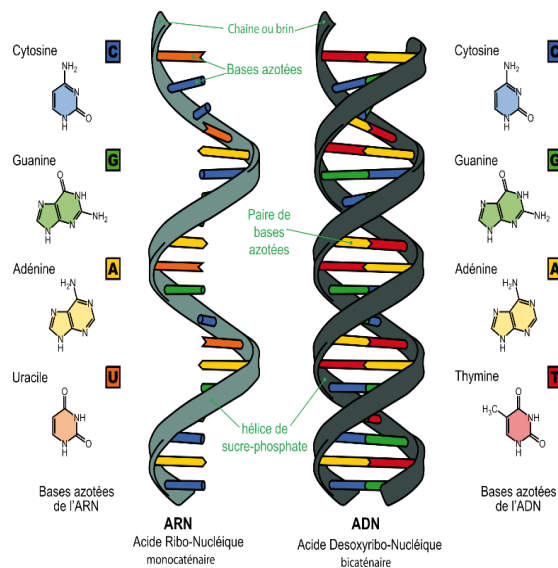


Figura 8: Estructura del ARN



**Proteína:** Compuesto orgánico de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. La molécula de proteína es una estructura compleja formada de una o más cadenas de aminoácidos, que se unen por enlaces peptídicos. Las proteínas son constituyentes esenciales para el cuerpo; Forman el material estructural de músculos, tejidos, órganos, etc. y son igualmente importantes como reguladoras de funciones, como enzimas u hormonas.

Las proteínas son sintetizadas en el cuerpo desde sus componentes aminoacídicos, que se obtienen de la digestión de proteínas en la dieta. El exceso de proteínas, que no son necesarias para el cuerpo, puede ser transformado en glucosa y utilizado como fuente de energía.

**Péptido:** Molécula que consiste en dos o más aminoácidos unidos por los grupos amino (-NH) y carboxilo (-CO). Este enlace se conoce como enlace peptídico.

**Nucleótido:** Compuesto que constituye el ADN y ARN. Los nucleótidos están formados por una base nitrogenada (Adenina, Guanina, Citosina y Uracilo o Timina) una pentosa (ribosa o desoxirribosa) y uno o más grupos fosfato.

**Nucleasas:** Enzimas que catalizan la ruptura de ácidos nucleicos rompiendo los enlaces de nucleótidos adyacentes. Las ribonucleasas actúan sobre el ARN y las desoxirribonucleasas sobre el ADN.

**Enzima:** Proteína que actúa en las reacciones biológicas corporales, bien acelerándolas o enlenteciéndolas.

**Embrión:** Animal en un estado temprano del desarrollo, antes de nacer. En el hombre el término se refiere al producto de la concepción en el interior del útero hasta la 12ª semana de desarrollo. Durante dicho tiempo, se forman todos los órganos principales.

**Genoma humano:** Secuencia genética del ser humano, compuesto por unos 3.000 millones de pares de bases de nucleótidos que forman unos 100.000 genes distribuidos en 23 pares de cromosomas. Todas las células que conforman un cuerpo humano contienen la misma carga genética.

**Línea germinal humana:** La línea germinal son las células sexuales (óvulos y espermatozoides) que son utilizados por los organismos con reproducción sexual

para transmitir los genes de generación en generación. Los óvulos y espermatozoides se llaman células germinales en contraste con las células del cuerpo que, se adquieren el nombre de células somáticas.

**Células somáticas:** Todas las células corporales excepto óvulos y espermatozoides. Es decir, células no reproductoras. Si existe una mutación en las células somáticas, esta afectará al individuo, pero no será hereditaria.

**Células germinales:** Cada una de las células embrionarias que tienen la posibilidad de desarrollarse en óvulo o espermatozoide. Si existe una mutación en estas células, esta puede transmitirse a las siguientes generaciones.

**Genética:** Es la ciencia de la herencia. Intenta explicar las diferencias y semejanzas entre organismos relacionados y la forma en que estos caracteres son transmitidos de los progenitores a su descendencia. La genética médica y humana, concierne al estudio de las enfermedades hereditarias.

**Bioética:** Estudio interdisciplinar dirigido a la toma de decisiones de carácter ético o moral ante los progresos médicos y biológicos tanto a nivel individual como colectivo.

**Biotecnología:** Empleo de células vivas para la obtención y mejora de productos útiles, como los alimentos y los medicamentos.

**Off-target:** Término anglosajón que hace referencia a todo aquello que no constituye un objetivo.

**Eugenesia:** Estudio y aplicación de las leyes biológicas de la herencia orientados al perfeccionamiento de la especie humana. Una distorsión de la teoría de Charles Darwin (selección natural y supervivencia del más apto).

Las principales fuentes de información utilizadas para la realización de este glosario son la Real Academia Española y un diccionario de medicina (De Agustín Vázquez et al., 2001).

10.2. Tríptico informativo



## SESIONES INFORMATIVAS

Como cita el título de este programa, la ignorancia nos hace vulnerables. No solo eso, sino que nos hace desconfiar y tomar decisiones no razonadas. Es por ello que en las sesiones que se llevarán a cabo este mes de septiembre, lo que se planea es romper con esa ignorancia en un tema que está adquiriendo cada vez más importancia y que se postula como una de las tecnologías del futuro: CRISPR/CAS9 y su aplicación en humanos

*“El siglo de la biotecnología será el siglo de la bioética”*

*“La bioética debe evolucionar para esta nueva forma de evolución que ofrece la ciencia genómica”*

No puede permitirse que la ley constituya la *“camisa de fuerza”* de la ciencia”

(Gómez, 2007).

## OBJETIVOS

### General

- ♦ Dar a conocer a la población diana el significado e historia de la ingeniería genética, así como su herramienta más novedosa, CRISPR.

### Secundarios

- ♦ Exponer qué es la ingeniería genética y su evolución a lo largo de la historia
- ♦ Explicar la nueva herramienta CRISPR y sus posibles aplicaciones en seres humanos
- ♦ Debatir sobre la dimensión ética de esta herramienta.

## CRONOGRAMA

SESIONES	FECHA	HORA
Sesión 1	17-09-18	16:00-18:30
Sesión 2	19-09-18	16:00-18:30
Sesión 3	20-09-18	16:00-18:30

## CONTENIDOS EDUCATIVOS

1. Concepto y evolución histórica de la ingeniería genética
  - Descubrimiento de la estructura del ADN
  - Decodificación de la secuencia del genoma humano
  - Investigación en modelos animales
  - Investigación en embriones humanos
2. Concepto y descubrimiento de CRISPR
3. Posibles aplicaciones de la técnica
4. Riesgos
5. Crímenes del pasado
6. Posición de la comunidad científica y debate social
7. Información sobre páginas de interés e investigadores reconocidos en este ámbito