

Perspectivas de la edición genética (CRISPR/Cas9)

Natacha Salomé Lima,¹ A Gustavo Martínez,² María Victoria Soberón,³ María Isabel Cornejo Plaza⁴

¹ Dra. en Psicología por la Universidad de Buenos Aires. Investigadora posdoctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

² Dr. en Biología por la Universidad de Buenos Aires. Director de la Región Cono Sur de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Licenciada en Biotecnología por la Universidad Nacional de La Plata. Embrióloga del staff de Fertilidad San Isidro. Buenos Aires, Argentina.

⁴ Magister en Derecho Privado por la Universidad de Chile. Doctoranda en Leyes Facultad de Derecho, Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile.

Reproducción 2018;33(4):33-37

Resumen

La posibilidad de introducir cambios permanentes en el genoma humano a partir de técnicas como CRISPR/Cas ha renovado la reflexión ética y bioética sobre las perspectivas del desarrollo científico y su incidencia en el ámbito humano. En esta oportunidad se abordará, desde una perspectiva biológica, las aplicaciones del sistema CRISPR/Cas como herramienta de edición genómica y sus aplicaciones potenciales. Luego, el fenómeno será analizado desde las perspectivas éticas y jurídicas, con especial atención en la protección de la dignidad humana, el resguardo de la integridad y la diversidad genética. Se analizará el alcance del principio precautorio para profundizar la reflexión sobre el desarrollo tecnológico. Por último, se concluye que deberían analizarse cuidadosamente los usos de estas

tecnologías, no para prohibirlas de un modo absoluto, sino para conocer y evaluar los riesgos y eventualmente los beneficios de su implementación.

Palabras claves. CRISPR/Cas, edición genómica, bioderecho, principio precautorio, ética.

Perspectives of the genetic edition (CRISPR / Cas9)

Summary

The possibility of introducing permanent changes in the human genome through CRISPR/Cas techniques has renewed the ethical and bioethical reflection on the perspectives of the scientific developments and its incidence on the human background. In this opportunity, the application of the CRISPR/Cas system as a genomic editing tool and its potential applications will be addressed from a biological perspective. Then, the phenomenon will be analyzed from the ethical and legal perspectives, with special attention on the protection of human dignity, respect for personal integrity and genetic diversity. The scope of the precautionary principle will be analyzed to deepen the reflection on the technological development. Finally, it is concluded that the uses of these technologies should be carefully analyzed, not to prohibit them in

Correspondencia: Natacha Salomé Lima
Correo electrónico: lima.natacha@hotmail.com

an absolute way, but to know and assess the risks and eventually the benefits of their implementation.

Key words. CRISPR/Cas, genomic edition, biolaw, precautionary principle, ethics.

Introducción

CRISPR/Cas9 ha sido considerado el descubrimiento biotecnológico del siglo. Las recientes publicaciones sobre la posibilidad de producir cambios permanentes en el ADN de gametas y embriones, cambios que al modificar la línea germinal pueden heredarse a través de las generaciones, ha renovado el interés por la reflexión ética en torno al impacto de las nuevas y no tan nuevas tecnologías (Lima, 2018). Las primeras reacciones no se hicieron esperar: desde un pedido de suspensión parcial o total de la aplicación clínica (es decir la prohibición de implantar en un útero un embrión modificado genéticamente con CRISPR) hasta la aprobación de determinadas líneas de investigación básica, con igualmente grandes reparos, serán en esta oportunidad analizadas a partir de las perspectivas biológica, ética y jurídica.

Perspectiva biológica

Diferentes descubrimientos realizados en el campo de la biología molecular en las últimas cinco décadas provocaron una revolución en las ciencias biológicas. Se ha avanzado especialmente en el área de la genómica y la genética. El desarrollo de la tecnología del ADN recombinante en la década de 1970 marcó el principio de esta nueva era en la biología (Jackson y col., 1972) ya que a partir de ese momento nace la ingeniería genética y, con ella, se impulsa la biotecnología moderna. Gracias a este hito, los científicos pudieron manipular el material genético y, así, abordar con íntimo detalle el estudio individual tanto a nivel de estructura, organización y función como de regulación, expresión y evolución de un gen (Martínez & Soberón, 2018).

Desde aquella época la ingeniería genética, o sea la aplicación de las tecnologías del ADN recombinante a problemas biológicos, médicos o agrícolas específicos, ha avanzado y se han genera-

do nuevas técnicas significativamente más eficaces y a menor costo.

Se conocen diversas técnicas de edición génica. Una de ellas, el “Sistema CRISPR-Cas9” (Hsu y col., 2014; Cox y col., 2015) se basa en enzimas nucleasas programables denominadas nucleasas Cas (por CRISPR associated protein) (Scharenberg y col., 2013; Stoddard, 2011; Urnov y col., 2010) y en las agrupaciones de repeticiones cortas palindrómicas regularmente interespaciadas asociadas a estas nucleasas (secuencias CRISPR).

Como consecuencia del estudio completo del genoma de diferentes especies y del advenimiento del conocimiento acerca de mecanismos moleculares para la modificación de genes, se fueron desarrollando las nuevas herramientas de ingeniería genética. A partir del año 2011 se comenzó a explorar en las aplicaciones del sistema CRISPR-Cas. Pero recién en el año 2013 diferentes grupos consiguieron editar el genoma de células de mamífero mediante la generación de mecanismos de reparación (Cong y col., 2015; Mali y col., 2013a). Desde entonces, se han ido estudiando y analizando de manera más profunda cada uno de los componentes del sistema (Jinek y col., 2014; Nishimasu y col., 2014); obteniéndose una técnica cada vez más depurada de edición genética.

I. Aplicación de CRISPR/Cas9 como herramienta de edición genómica

La técnica CRISPR-Cas9, desarrollada por las investigadoras Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna a partir de estudios sobre los mecanismos moleculares de defensa en bacteria y *archaea*, ha sido adoptada en laboratorios alrededor del mundo por sus ventajas en comparación con otras técnicas de edición genética.

Jennifer Doudna ha definido a CRISPR-Cas9 como un sistema para que los científicos eliminen o inserten con gran precisión pedazos específicos de ADN en células. La herramienta consta de dos partes: la enzima Cas9 y el ácido ribonucleico mensajero guía (ARNg), compuesto por 20 nucleótidos que se utilizan para dirigirse a un punto específico de la cadena de doble hélice para hacer el corte, y que es codificada a partir de sitios en el ADN flanqueado por secuencias CRISPR.

La investigación que lideraron Charpentier y Doudna es considerada una revolución en el área

de la biotecnología por haber abierto la posibilidad de corregir genes defectuosos y, con ello, erradicar enfermedades. Fue considerada la revelación del año 2015 por la revista *Science* y uno de los 10 eventos científicos de *Nature*, y también las hizo merecedoras del Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica. Sin embargo, se ha cuestionado la experimentación y aplicación con fines terapéuticos en seres humanos. El debate se intensificó en abril de 2015 cuando un equipo de científicos de la Universidad Sun Yat-sen en Guangzhou, China, hizo público que utilizaron CRISPR-Cas9 para modificar el genoma de embriones humanos triplicados (no viables) para modificar el gen responsable de la beta-talasemia, un trastorno sanguíneo (Liang y col., 2015).

II. Aplicaciones potenciales

La biotecnología: a nivel de la aplicación de la herramienta CRISPR-Cas9 de edición genómica en el ámbito biotecnológico, y entendiendo la biotecnología como toda aplicación tecnológica que utilice sistemas biológicos y organismos vivos o sus derivados para la creación o modificación de productos o procesos para usos específicos (Organización de las Naciones Unidas, 1992), es innegable el valor del sistema como herramienta para implementar, mediante la modificación genómica, rutas en biotecnología industrial que permitan aumentar el rendimiento de procesos como la producción de combustibles o de biomateriales. Es también clave su empleo en sectores como la agricultura, ya que mejora las características de ciertos cultivos (Wang y col., 2014) o controla su proliferación; la farmacia, para mejorar las rutas de producción o el desarrollo de fármacos o cosméticos provenientes de organismos biológicos, o la ciencia de los alimentos.

La investigación: hay numerosos usos de la herramienta dentro del área de la investigación biológica, ya que el sistema CRISPR-Cas9, mediante las variadas formas en las que es capaz de modificar el genoma, se puede aplicar a estudios de identificación y función de genes silvestres en animales y sistemas celulares modelo, así como a la identificación de mutaciones genéticas o variantes epigenéticas asociadas a alteraciones de funciones biológicas o fenotipos patológicos.

Perspectivas éticas y jurídicas

El fenómeno en análisis tiene para el derecho una respuesta desde los principios jurídicos en juego como: la protección de la dignidad humana, y el resguardo de la integridad y la diversidad genética. Sin embargo, otro principio que debe analizar toda legislación que avance ante desafíos científicos cuyos efectos son todavía especulativos es el principio de precaución ante el riesgo de futuros daños a la salud de las personas (Cornejo Plaza, 2018).

La normativización de técnicas científicas que puedan ocasionar impacto en la población debe vincularse con la idea de justicia distributiva –como base común tanto para los avances en políticas públicas, justicia social y bioética– de manera de evitar que estas mejoras sean una nueva fuente de segregación entre aquellos que pueden acceder a estas técnicas versus aquellos que no.

Asimismo, en materia bioética, el desarrollo desde las declaraciones *soft law* ha contribuido en avizorar el camino que pudiera iluminar posteriores legislaciones vinculantes. Este ha sido sin duda un gran aporte desde el bioderecho, toda vez que las legislaciones son mucho más lentas y deben sedimentarse al compás de los fenómenos o detrás de los cambios sociales. De manera que el bioderecho y sus declaraciones constituyen un adecuado instrumento de reflexión muchas veces ex antes de que los vertiginosos cambios técnico-científicos obliguen a los países a legislar sobre una materia determinada.

Para algunos miembros del Grupo Europeo de Ética de las Ciencias y Nuevas Tecnologías (GEE), la modificación genética en la línea germinal humana con fines reproductivos no puede ser éticamente justificada; por ello demandan la aplicación del Art. 3 de la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea, entre otros, debido a la difusa línea entre la investigación básica y la aplicada. Otros miembros del GEE exigen una moratoria de la investigación básica que incluya la modificación genética de la línea germinal humana hasta tanto el marco normativo se ajuste a estas nuevas posibilidades.¹

Desde el punto de vista jurídico, las regulaciones nacionales y comparadas han resguardado la protección de los derechos fundamentales de las personas, su dignidad, el respeto a la salud y su

integridad física y psíquica. Otros derechos, como los relacionados con la diversidad de los recursos genéticos y el respeto de las generaciones futuras, han aparecido en los debates junto a las gradientes que presenta la aplicación del principio precautorio. En el Convenio de Oviedo de 1997, marco de la legislación europea y derecho vigente, se restringen expresamente las intervenciones en el genoma humano, tal como reza su Artículo 13: “Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y solo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.”

Por su parte las tres declaraciones de UNESCO sobre bioética² - cuya naturaleza jurídica es *soft law*, pero que sin embargo pueden aplicarse a las legislaciones internas como principios generales del derecho (Cornejo Plaza, 2015) - claman por la protección de la dignidad, las libertades fundamentales y los derechos humanos. Respecto de la edición genética que busca la mejora terapéutica, esta ha sido y continúa siendo uno de los objetivos de la medicina y de la investigación biomédica. El deseo de las personas de eliminar o modificar genes defectuosos o portadores de enfermedades ha sido y es uno de los fines legítimos que fomenta la investigación científica y la base para el progreso biomédico. No existe reproche ético alguno en este supuesto, toda vez que el principio de beneficencia que subyace a la mejora terapéutica se relacione asimismo con la prevención de enfermedades y el legítimo derecho que poseen las personas de servirse de la tecnología existente en un momento determinado a fin de ejercer el proyecto de vida que han trazado.³

I. El principio de precaución

Mientras que la perspectiva ética vincula las aplicaciones en células somáticas con el manejo adecuado de riesgos para la integridad física o la salud, evitando que sean desproporcionados respecto de la patología que se quiere curar, y procurando obtener la máxima certeza de que no haya consecuencias indeseadas o imprevistas ni se afecten otras zonas del ADN (*off-target*), la respuesta desde el derecho –además de los principios de respeto a la dignidad y las libertades funda-

mentales– se erige también mediante el principio de precaución. Ante la posibilidad de riesgo a la salud, debe realizarse un conocimiento del riesgo (*risk assesment*) y del manejo del mismo (*risk management*). Mientras que el primero es una instancia técnico- científica (Esteve Pardo, 2004), el manejo del riesgo es una instancia eminentemente política y jurídica.

El poder científico tendría en sus manos la decisión de información, dictamen y valoración del riesgo, pero no de decisión, que sería más bien una atribución del derecho y de las políticas públicas. El conocimiento científico, a su vez, opera sobre evidencias metodológicamente demostrables, pero que envuelven un grado de incertidumbre, y precisamente el principio de precaución⁴ debe operar cuando el riesgo de la probabilidad de daño es mayor que el beneficio.

Habiendo revisado varios de los puntos considerados clave en relación a la aplicación de CRISPR-Cas como sistema que permite editar genomas, se llega a una serie de conclusiones. Entre ellas se destaca la importancia de la investigación básica, gracias a la cual, a lo largo del tiempo, el descubrimiento de microorganismos portadores de unas secuencias a las que no se les conocía función ha permitido, en la actualidad, la creación y el uso de una de las herramientas más poderosas, asequibles tanto en precio como en facilidad de uso, versátiles y prometedoras para la ingeniería biológica.

Estas tecnologías deberían ser analizadas cuidadosamente en orden a no prohibirlas de manera absoluta, como se ha legislado en la mayoría de los países que se han apresurado en fomentar una biopolítica más bien conservadora. Si bien es cierto que las grandes directrices bioéticas han abogado por el respeto de los pilares fundamentales como la dignidad humana, el consentimiento informado y el respeto de los derechos humanos, no es menos cierto que existen enfermedades que podrían ser erradicadas.

Referencias y comentarios

1. European Group on Ethics in Science and New Technologies 2016. Statement on Gene Editing. Disponible en línea: https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf#view=fit&pagemode=none

2. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (UNESCO, 1997); la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos (UNESCO, 2003); Declaración Universal sobre bioética y Derechos Humanos (UNESCO, 2005).
3. Un ejemplo aparece en la sentencia del fallo Artavia Murillo de 2012, en el considerando n°150: “Finalmente, el derecho a la vida privada y la libertad reproductiva guarda relación con el derecho de acceder a la tecnología médica necesaria para ejercer ese derecho”.
4. Hans Jonas y su principio de responsabilidad es una forma extrema del principio de precaución. Establece que, ante cualquier incertidumbre, la mejor conducta de los agentes reguladores es abstenerse de permitir experimentaciones. Aunque es aplicado en general a problemas medioambientales, una versión en el campo propiamente sanitario no es difícil de concebir. Sus detractores advierten que podría detener o inhibir el progreso científico. Esto sugiere una idea: ¿Quién debe responsabilizarse de los efectos de las regulaciones? ¿Los científicos cuyas investigaciones abren perspectivas? ¿Los planificadores? ¿Los legisladores que recogen las inquietudes sociales y las transforman en disposiciones? De Siqueira, J. El principio de responsabilidad de Jans Jonas. *Acta Bioética* 2001; año VII, n° 2.

Bibliografía consultada

- Lima NS. CRISPR/Cas9: reflexiones bioéticas sobre las modificaciones genómicas. *Journal of Basic and Applied Genetics*, 2018, Vol XXIV (1): 25-27.
- Jackson D, Symons R, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into ADN of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1972; 69: 2904-2909.
- Martínez AG, Soberón M. Capítulo 4. Edición de genes empleando el sistema CRISPR/Cas. En *Dilemas éticos y morales en embriones humanos. Abordaje interdisciplinario en salud reproductiva*. Lima & Martínez. Editorial Ascune, 2018.
- Hsu P, Lander E, Zhang F. Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. *Cell* 2014; 157: 1262-1278.
- Cox D, Platt R, Zhang F. Therapeutic genome editing prospects and challenges. *Nature Medicine* 2015; 21: 121-131.
- Scharenberg A, Duchateau P & Smith J. Genome engineering with TAL effector nucleases and alternative modular nuclease technologies. *Current Gene Therapy* 2013; 13: 291-303.
- Stoddard B. Homing endonucleases: From microbial genetic invaders to reagents for targeted ADN modification. *Structure* 2011; 19: 7-15.
- Urnov F y col. Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nature Reviews: Genetics* 2010; 11: 636-646.
- Cong L, Zhang F. Genome Engineering Using CRISPR-Cas9 System. *Chromosomal mutagenesis, Methods in Molecular Biology*. Pruetz-Miller, S.M. Springer 2015: 197-217.
- Mali P y col. Cas9 as a versatile tool for engineering biology. *Nature Methods* 2013; 10: 957-963.
- Jinek M y col. Structures of Cas9 endonucleases reveal ARN-mediated conformational activation. *Science* 2014; 343: 1215-1226.
- Nishimasu H y col. Crystal structure of Cas9 in complex with guide RNA and target DNA. *Cell* 2014; 156: 935-949.
- Liang P y col. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. *Protein & Cell* 2015; 6: 363-372.
- United Nations. Convention on biological diversity. 1992: 30.
- Wang Y y col. Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew. *Nature Biotechnology* 2014; 32: 947-951.
- Cornejo Plaza M. Capítulo 12. Edición genética y eugenesia: nuevas perspectivas éticas y jurídicas. *Dilemas éticos y morales en embriones humanos. Abordaje interdisciplinario en salud reproductiva*. Lima & Martínez. Editorial Ascune, 2018.
- Cornejo Plaza, M. Naturaleza Jurídica de las regulaciones internacionales en bioética. *Rev Bio y Der. Barcelona* 2015, 34: 26-36
- Esteve Pardo J. Principio de precaución: decidir en la incertidumbre. *Romeo Casabona, C. 2004. Principio de Precaución, Biotecnología y Derecho*. Ed Comares, Granada, p. 239.