



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

ETSIAMN

GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

CURSO 2017-2018

Valencia, junio de 2018

# EDICIÓN GÉNICA EN HUMANOS

## ANÁLISIS DESDE LA BIOÉTICA PERSONALISTA

Alumna: Dña. Cristina Vidal Guerrero

Tutor externo: Dña. Lucía Gómez Tatay

Tutor Académico: Prof. D. Jaime Cebolla Cornejo

## EDICIÓN GÉNICA EN HUMANOS. ANÁLISIS DESDE LA BIOÉTICA PERSONALISTA

Ante el avance científico y técnico de las últimas décadas y el creciente número de publicaciones relacionadas con la edición génica, se presentan nuevas cuestiones en el campo de la bioética. En el presente trabajo se realiza una revisión de las distintas técnicas de edición génica y sus aplicaciones recientes en el campo de la medicina. A partir de este punto se plantean las cuestiones éticas que nacen de la aparición y aplicación de estas técnicas, especialmente aquellas que conciernen al concepto de vida humana y su dignidad. Posteriormente, se abordan estas cuestiones desde un marco ético concreto, el personalismo. Este enfoque defiende la vida humana como valor esencial y propone una serie de principios para garantizar la defensa de este y otros valores que en él se fundamentan. Se cuestiona el valor de la vida humana al exponerla a riesgos o favorecer la selección de individuos, se plantea si se puede ir más allá de curar o reparar, proponiéndose “mejoras” génicas en humanos. Además, se analiza el riesgo de que estas técnicas produzcan cambios permanentes en el genoma, sin conocerse con exactitud las consecuencias de los mismos. También se discute sobre la incapacidad de decisión de los embriones sometidos a estas técnicas y si es conveniente emplearlas cuando existan otras formas de curar o aliviar los síntomas alternativas a la edición. Finalmente se plantean aspectos relacionados con la justicia, en tanto que el uso indiscriminado de la edición génica podría suponer un aumento de las diferencias entre las personas con posibilidad de acceso a estas técnicas y las que carecen de ella, así como la discriminación por razones genéticas.

Palabras clave: edición génica, personalismo, bioética, dignidad humana

Alumna: Dña. Cristina Vidal Guerrero

Valencia, junio de 2018

Tutor externo: Dña. Lucía Gómez Tatay

Tutor Académico: Prof. D. Jaime Cebolla Cornejo

Tipo de licencia: CC BY NC SA



## EDICIÓ GÈNICA EN HUMANS. ANÀLISI DES DE LA BIOÈTICA PERSONALISTA

Davant l'avanç científic i tècnic de les últimes dècades i el creixent nombre de publicacions relacionades amb l'edició gènica, es presenten noves qüestions en el camp de la bioètica. En el present treball es fa una revisió de les diferents tècniques d'edició gènica i les seves aplicacions recents en el camp de la medicina. A partir d'aquest punt es plantegen les qüestions ètiques que neixen de l'aparició i aplicació d'aquestes tècniques, especialment aquelles que tenen a veure amb el concepte de vida humana i la seva dignitat. Posteriorment, abordem aquestes qüestions des d'un marc ètic concret, el personalisme. Aquest enfocament defensa la vida humana com a valor essencial i proposa una sèrie de principis per garantir la defensa d'aquest i altres valors que es fonamenten en ell. Es qüestiona el valor de la vida humana en exposar-la a riscos o afavorir la selecció d'individus, es planteja si es pot anar més enllà de curar o reparar, proposant-se "millores" genètiques en humans. A més, s'analitza el risc que aquestes tècniques produeixin canvis permanents en el genoma, sense conèixer amb exactitud les conseqüències dels mateixos. També es discuteix sobre la incapacitat de decisió dels embrions sotmesos a aquestes tècniques i si és convenient utilitzar-les quan existeixen altres formes de curar o aliviar els símptomes alternatius a l'edició. Finalment es plantejaran aspectes relacionats amb la justícia, l'ús indiscriminat de l'edició genètica podria suposar un augment de les diferències entre les persones amb possibilitat d'accés a aquestes tècniques i les que manquen d'ella, així com la discriminació per raons genètiques .

Paraules clau: edició genètica, personalisme, bioètica, dignitat humana

Estudiant: Sra. Cristina Vidal Guerrero

València, juny 2018

Tutora externa: Sra. Lucia Gómez Tatay

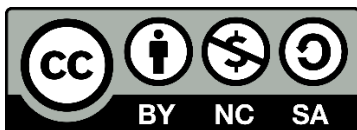
Tutor acadèmic: Prof. D. Jaime Cebolla Cornejo

Tipus de llicència: CC BY NC SA

## GENE EDITION IN HUMANS; ANALYSIS FROM A PERSONALIST BIOETHICS

Given the scientific and technical progress of recent decades and the growing number of publications related to gene editing, new issues are presented in the field of bioethics. In the present work, a review of the different gene editing techniques and their recent applications in the field of medicine is carried out. From this point the ethical questions that arise from the appearance and application of these techniques are raised, especially those that concern the concept of human life and its dignity. Subsequently, these issues are addressed from a specific ethical framework, personalism. This approach defends human life as an essential value and proposes a series of principles to guarantee the defense of this and other values that are based on it. The value of human life is questioned when exposing it to risks or favoring the selection of individuals or it is considered if it is possible to go beyond curing or repairing, proposing genetic "improvements" in humans. In addition, the risk that these techniques produce permanent changes in the genome without knowing exactly the consequences of them is analyzed. It also discussed the incapacity of decision of the embryos subjected to these techniques and if it is convenient to use them when there are other ways of curing or alleviating the symptoms alternative to the edition. Finally, issues related to justice are raised, the indiscriminate use of gene editing could mean an increase in the differences between people with access to these techniques and those who lack it, as well as discrimination for genetic reasons.

Keywords: gene editing, personalism, bioethics, human dignity



*Quiero agradecer la ayuda inestimable de Lucía y Jaime. A mi familia que es siempre mi apoyo. A la familia M-L por su acogida gratuita y desinteresada. Gracias a José María por sus consejos. A mis amigos que han soportado con paciencia que les contara el tema de este trabajo. A los compañeros con los que he intercambiado opiniones y anécdotas.*

*Doy muchas gracias a Dios por cada uno de ellos.*

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	2
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	2
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	3
4.1 TÉCNICAS DE EDICIÓN GÉNICA.....	3
Nucleasas con dedos de zinc (ZFN) .....	4
Nucleasas efectoras similares a las del activador de la transcripción (TALENs) .....	5
Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente inter espaciadas (CRISPR/Cas9).....	6
4.2 APLICACIONES RECIENTES EN EL CAMPO DE LA MEDICINA .....	9
I. Edición génica somática .....	9
II. Edición génica germinal y embrionaria.....	10
III. Cambios en una sola letra .....	11
IV. Edición del ARN .....	13
V. Diagnóstico.....	13
VI. Represión o activación génica.....	14
4.3 CUESTIONES ÉTICAS DE LA EDICIÓN GÉNICA .....	15
I. Editar y Seleccionar. Destrucción de embriones.....	16
II. Más allá de curar .....	16
III. Riesgos y reversibilidad .....	17
IV. Capacidad de decisión de los embriones .....	18
4.4 MARCO ÉTICO: EL PERSONALISMO .....	19
Concepto de vida y dignidad humanas .....	23
Principios del personalismo en el marco de la Bioética.....	24
4.5 ANÁLISIS PERSONALISTA DE LAS CUESTIONES ÉTICAS DE LA EDICIÓN GÉNICA .....	25
I. Seleccionar y editar .....	25
II. Más allá de curar .....	27

III. Riesgos y reversibilidad .....	29
IV. Capacidad de decisión de los embriones .....	29
5. REFLEXIÓN FINAL.....	31
6. CONCLUSIONES .....	32
Bibliografía .....	33
ANEJO I Tabla Estudios preclínicos representativos de edición de genes para terapia génica y celular.....	40
ANEJO II. LICENCIAS DE FIGURAS .....	41

## 1. INTRODUCCIÓN

La genética es una ciencia relativamente nueva en comparación con otras ciencias, a pesar de que la humanidad, sin conocer la heredabilidad de los rasgos, ha utilizado inconscientemente los principios de la herencia desde hace aproximadamente 10.000 – 12.000 años para el cultivo de plantas y la cría de animales. La genética tiene un papel determinante en la medicina permitiendo reconocer el componente hereditario de muchas enfermedades y desórdenes (Pierce, 2009, pág. 7).

El nacimiento de la genética moderna comenzó con el trabajo de Gregor Mendel (1822-1884), considerado el padre de la genética por sentar las bases para la comprensión actual de la herencia, aunque realmente su uso nace del redescubrimiento de sus teorías por los grupos de Correns, Tschermak y de Vries en 1900 (Pierce, 2009, pág. 44). Los desarrollos en citología del siglo XIX (Robert Brown, Theodor Schwann) tuvieron una gran importancia, junto con el trabajo de Darwin que afirmaba la importancia de la herencia en la evolución, pero que nunca conoció la naturaleza de la herencia. En 1885 se determinó gracias a Walter Flemming, que la información hereditaria estaba en el núcleo de la célula ya que describió extraordinariamente el proceso de mitosis (Pierce, 2009, pág. 10).

En 1902 Walter Sutton propuso que los genes se localizaban en los cromosomas. Hasta ese momento se habían acumulado evidencias de que el ADN era el almacén de la información genética (Pierce, 2009). En 1953 se presentó la estructura del ADN tal como la conocemos hoy en día afianzando el comienzo a la genética moderna (Watson & Crick, 1953 y Watson James, 2000).

En los años posteriores los investigadores descubrieron como aislar y hacer copias de regiones específicas de las moléculas de ADN y aprendieron que las bacterias se protegen de la infección de los virus sintetizando enzimas que cortan el ADN vírico en puntos específicos: las enzimas de restricción. Así se abrió la puerta a la era de la tecnología del ADN recombinante o Ingeniería genética (Klug, Cummings, Spencer, & Palladino, 2013, pág. 9), por cuyo descubrimiento recibió el Premio Nobel Paul Berg en 1980 (Pintado, 1980).

Esta nueva ciencia se puede definir como *“un conjunto de métodos, técnicas y procedimientos destinados al aislamiento, caracterización, modificación in vitro, clonaje y expresión de moléculas de ácidos nucleicos, que son la base para la biotecnología”* (Perera, Tormo, & García, 2002, pág. 17).

Sabiendo que las actividades de los organismos biológicos y subpartículas biológicas están codificadas en su material genético, *“la Ingeniería Genética permite descifrar estas instrucciones y utilizarlas, en su estado originario o modificadas, para reconducir la vida de la célula hacia objetivos programados. El término ingeniería refleja la capacidad de diseño aportada a ese objetivo”* (Perera, Tormo, & García, 2002, pág. 17).

A finales de la década de los 80 se desarrollaron los primeros métodos de generación de ratones modelo *knckout* y *knockin*<sup>1</sup> (Capecchi, 1989) mediante tecnología del ADN

---

<sup>1</sup> *Knockout* y *knockin* son términos utilizados para denominar la eliminación o adición de genes respectivamente.



recombinante. A medida que las técnicas se fueron perfeccionando, fue posible clonar fragmentos de ADN mayores, preparando el camino para establecer colecciones de clones que representaran el genoma de un organismo, es decir, el contenido haploide completo de ADN específico de dicho organismo.

Las nuevas técnicas de secuenciación, más rápidas y económicas, han permitido obtener los genomas de muchas especies. En 1990 comenzó el Proyecto Genoma Humano como un esfuerzo internacional para secuenciar el genoma humano, publicándose en 2001 el primer borrador (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001), que fue completado y publicado en 2003.

En la actualidad, las diferencias genómicas que permiten ventajas o generan deficiencias, son el objeto de estudio en el ámbito de la medicina personalizada (Pierce, 2009, pág. 11). Los esfuerzos se centran en las diferencias genéticas entre individuos de la misma especie. Esto favorece que se aborde la salud de cada persona según sus necesidades reales. Es probable que en el futuro cada persona conozca su secuencia completa lo que, entre otras cosas, servirá para establecer el riesgo de adquirir diferentes enfermedades (Pierce, 2009, pág. 11).

Desde finales de los años 90 comenzaron los esfuerzos por modificar genes específicos en su contexto, en lugar de insertar partes de secuencias sin que haya dianas específicas como ocurría con la tecnología del ADN recombinante. Se trata de la edición génica.

## 2. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es revisar el desarrollo de las tecnologías de edición génica más relevantes y actuales y sus aplicaciones clínicas reales o potenciales. Todo ello para identificar las cuestiones éticas que se derivan de la aplicación de las mismas en el ser humano. Por último, se plantea dar una respuesta a los interrogantes éticos identificados desde un marco filosófico-ético concreto: el personalismo.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica para la preparación de esta revisión se llevó a cabo en inglés en *Pubmed* y *Google Académico*, para proporcionar una base de información consistente sobre las plataformas de edición génica y sus aplicaciones recientes y con ello identificar y destacar las cuestiones éticas que de su uso se derivan. La búsqueda se realizó en estas bases de datos utilizando palabras clave como: 'CRISPR', 'gene editing', 'genetic engineering', 'ZFN', 'human', 'TALE', 'embryo', 'ethics', 'history' y combinándolas mediante diferentes operadores *booleanos*, además de aplicar filtros como 'review' y rangos de fechas de publicación.

A partir de los artículos encontrados, especialmente las revisiones más actuales, se ha ido completando la bibliografía referente a las técnicas de edición. Las revisiones que se han tomado como referencia son: *ZFN, TALEN and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering* (Gaj, Gersbach, & Barbas, 2013), *Synthetic Zinc Finger Proteins: The Advent of Targeted Gene Regulation and Genome Modification Technologies* (Gersbach, Gaj, & Barbas III, 2014), *The Development of TALE Nucleases for Biotechnology* (Ousterout & Gersbach, 2016), *The Heroes of CRISPR* (Lander, 2016).

Las aplicaciones recientes de estas técnicas en modelos animales y humanos se han investigado desde distintas revisiones, fundamentalmente: *Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems* (Cong, Habib, Wu, & Jiang, 2013), *Applications of TALENs and CRISPR/Cas9 in Human Cells and Their Potentials for Gene Therapy* (Niu, Zhang, & Chen, 2014), *Genome-editing Technologies for Gene and Cell Therapy* (Maeder & Gersbach, 2016). También se han buscado noticias destacadas como el caso de Layla Richards o el de un enfermo de Hunter.

El apartado de cuestiones éticas parte de informes relevantes que se posicionan respecto a estas cuestiones. Además de informes de asociaciones con relevancia internacional también se ha acudido a la legislación europea que regula o trata estos asuntos: *Recomendación 934 relativa a la Ingeniería Genética* (Consejo de Europa, 1982) *Sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética* (Resolución del Parlamento Europeo, 1989) *Convenio relativo a los derechos humanos y a la biomedicina* (Convenio de Oviedo, 1997), *Declaración de las Naciones Unidas sobre la Clonación Humana* (ONU, 2005).

En cuanto a la parte que corresponde al marco ético, se han utilizado libros de autores personalistas destacados como Juan Manuel Burgos: *Antropología Breve* (Burgos J. , 2010) e *Introducción al personalismo* (Burgos J. M., 2012), y el *Manual de Bioética* de Sgreccia (Sgreccia, 2009). Desde la línea filosófica-ética personalista también se ha utilizado el libro de Justo Aznar *La vida humana naciente. 200 preguntas y respuestas* (Aznar, 2007).

También se ha usado la plataforma de búsqueda de la *Asociación Española de Personalismo* (<http://www.personalismo.org>) para la búsqueda de referencias en las que se tratasen distintos temas desde la bioética personalista, como por ejemplo: *El embrión es una persona* (Losada, 2009).

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 TÉCNICAS DE EDICIÓN GÉNICA

La aparición de las tecnologías de edición génica ha supuesto un paso hacia delante en la terapia génica, conocida hasta entonces, como la incorporación de genes en lugares aleatorios del genoma (Maeder & Gersbach, 2016). Desde los 90 la ciencia comenzó a desarrollar tecnologías de interacción proteína-ADN para dirigir las proteínas, a cualquier secuencia del genoma con el objetivo de corregir, regular, reemplazar, adicionar o eliminar genes o parte de ellos específicamente (Gersbach, Gaj, & Barbas III, 2014). A continuación, se explica cómo funcionan las plataformas más comunes para la edición génica: las nucleasas con dedos de zinc (*Zinc Finger Nucleases* o ZFNs), las nucleasas efectoras similares a las del activador de la transcripción (*Transcription Activator-Like Effector Nucleases* o TALENs) y el revolucionario sistema CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, en español repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente inter espaciadas), empezado a estudiar en la última década. Este último sistema presenta una gran diferencia con respecto a ZFN y TALENs, y es que el ADN diana no es localizado por afinidad proteína-secuencia, sino que en este sistema la molécula que dirige el corte es ARN, lo cual presenta grandes ventajas.

### Nucleasas con dedos de zinc (ZFN)

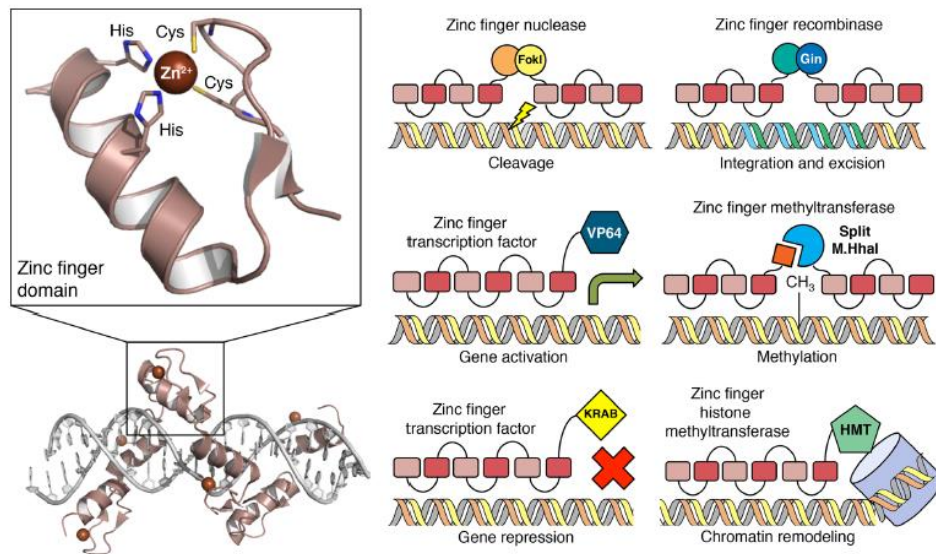


Figura 1 Estructura de proteínas con dedos de zinc. El recuadro muestra un único dominio de dedos de zinc. Las cadenas laterales de los restos Cys y His conservados que las coordinan con un ion Zn (esfera roja) se muestran como palos. A la izquierda las posibles aplicaciones de ZFNs (Gersbach, Gaj, & Barbas III, 2014)

Las proteínas del dedo de zinc comprenden la clase más común de proteínas de unión al ADN. Cada dominio dedo de zinc consta de aproximadamente 30 aminoácidos en una configuración  $\beta\beta\alpha$  (Figura 1). Las cadenas laterales de estos residuos interactúan con el surco mayor de la doble hélice, específicamente con tres nucleótidos. Situar varios dedos de zinc en serie llevó a la hipótesis de que los dominios individuales podrían ser intercambiables y conferir nuevas especificidades de unión a la proteína completa, lo que permitiría dirigir a secuencias únicas y hacer un corte al combinarlas con una nucleasa. Una de las claves para el desarrollo de la tecnología de los dedos de zinc hacía referencia a la longitud del ADN que podría ser encontrado específicamente por estas proteínas (Gersbach, Gaj, & Barbas III, 2014). El objetivo era crear proteínas capaces de reconocer una sola dirección dentro de un genoma. Se desarrollaron entonces proteínas con dedos de zinc capaces de unirse a secuencias de ADN específicas de > 15 pb. Esto, requería el uso de nuevas proteínas de polidactilo que normalmente no se encuentran en naturaleza. Se realizó un modelo de una proteína de dedos de cinc de seis dedos (Liu, Segal, Ghiara, & Barbas, 1997), así la secuencia reconocida tenía capacidad de unión a 18 nucleótidos (3 pb por cada dedo).

Todas las células eucariotas de manera eficiente reparan las roturas de la doble hélice (DSB por sus siglas en inglés: *Double strand break*) a través de la reparación dirigida por homología (HDR) o rutas de unión de extremos no homólogos (NHEJ, *non-homologous end joining*) (Urnov, Rebar, Holmes, Zhang, & Gregory, 2010). En 1994, se descubrió que la inducción de una ruptura de ADN de doble cadena por la endonucleasa I-SceI estimulaba la recombinación homóloga en varios órdenes de magnitud (Rouet, Smih, & Jasin, 1994). Esta es la base de estas tecnologías, la inducción de una ruptura para que se produzca la reparación. NHEJ liga rápida y eficientemente los dos extremos rotos, con la ganancia o pérdida ocasional de información genética. Por lo tanto, se puede usar para introducir inserciones pequeñas o eliminaciones en el sitio y puede ser utilizado para interrumpir un gen objetivo. La HDR puede darse si se proporciona el ADN homólogo (que porta la secuencia deseada y sustituta) en combinación con

ZFNs. Esto resulta en la corrección de genes o la adición de un gen nuevo en el corte (Figura 2) (Urnov, Rebar, Holmes, Zhang, & Gregory, 2010).

Así, las proteínas sintéticas del dedo de zinc se fusionan con el dominio de escisión de la endonucleasa de restricción FokI (Figura 2) para orientar su actividad de nucleasa a sitios

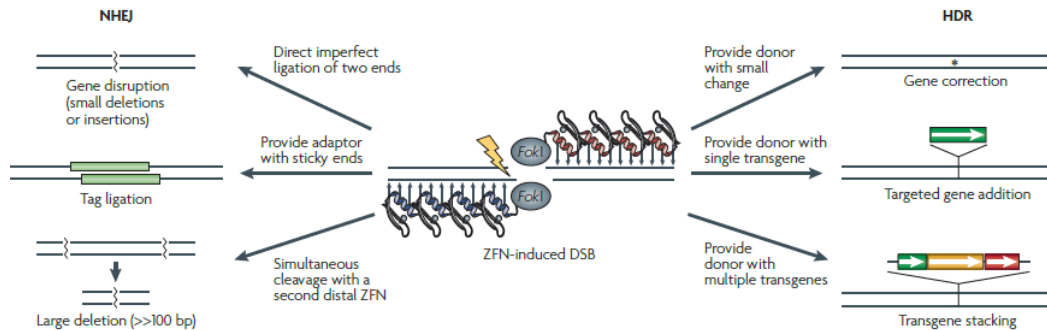


Figura 2 Tipos de edición del genoma posibles gracias a las nucleasas con dedos de zinc. (Urnov, Rebar, Holmes, Zhang, & Gregory, 2010). Reproducida con permiso de Springer Nature, 2018.

definidos por el usuario (Gersbach, Gaj, & Barbas III, 2014) y así producir los cambios genéticos en ese determinado locus.

Nucleasas efectoras similares a las del activador de la transcripción (TALENs)

En 2009 se describió el dominio de unión a ADN TALE (Moscou & Bogdanove, 2009). Estas proteínas de unión a ADN son activadores transcripcionales que provienen del patógeno vegetal *Xanthomonas*. Se componen de un dominio de translocación N-terminal, un dominio de repetición central que media la unión al ADN y un dominio transcripcional C-terminal que corresponde al dominio de activación (Mussolino & Cathomen, 2012). Una vez en la célula, los factores reconocen sus secuencias diana en el genoma del huésped y activan la expresión de los genes para que se produzca la multiplicación y propagación del patógeno (Bonas & Boch, 2010).

En relación con la unión de la proteína al ADN, la especificidad de cada unidad de repetición es esencialmente impulsada por un polimorfismo en las posiciones 12 y 13 dentro del módulo, llamados 'di-residuos' de repetición variables (RVD, siglas de: *repeat-variable di-residues*), que dictan la especificidad de la repetición correspondiente a un solo nucleótido, de ahí el establecimiento de un simple código 1: 1 (una unidad repetida a un nucleótido). Dada la naturaleza modular del dominio de unión al ADN, que es único para todos los reinos, se pueden ensamblar RVD con diferentes especificidades, para apuntar a la secuencia que se desee (Figura 3).

Convencionalmente, y al igual que ocurría con las ZFNs, los monómeros TALEN se crean como una fusión de su dominio al dominio catalítico de endonucleasa no específica de FokI. Los cortes en la doble hebra específicos (en inglés: *site-specific doublestrand breaks*) se crean cuando dos monómeros de nucleasa separados se unen al objetivo (uno en cada hebra de la doble hélice de ADN).

Las uniones a secuencias de ADN en hebras opuestas permiten la dimerización de FokI y escisión del ADN diana. Por lo tanto, ya que FokI actúa como un dímero, los TALEN se diseñan por pares para guiar dos monómeros de FokI separados al sitio objetivo deseado (Ousterout & Gersbach, 2016). Al igual que en la plataforma ZFN, se pueden generar estos cortes con el

objetivo de crear una inserción o delección mediante NHEJ, o con una secuencia de ADN que sustituya a la original para reparar, insertar o eliminar genes mediante HDR.

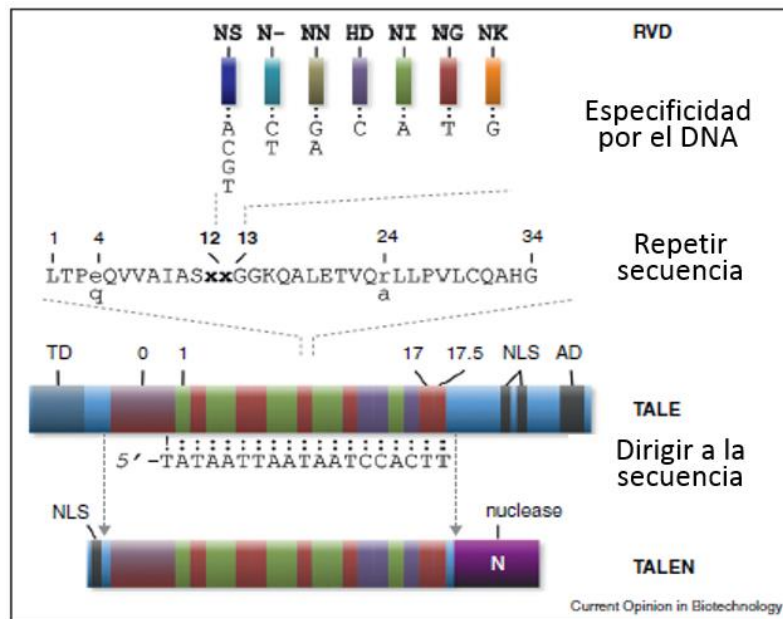


Figura 3 Código de reconocimiento de ADN de efectores similares a activadores de la transcripción. Un efector similar a un activador de transcripción prototípico (TALE) consiste en un dominio de translocación N-terminal (TD), las unidades repetitivas centrales (0-17.5) que median la unión al ADN, y una región C-terminal que abarca la señal de localización nuclear (NLS) y un dominio de activación transcripcional (AD) (Mussolino & Cathomen, 2012) Reproducida y traducida con permiso de *Current Opinion in Biotechnology*, 2018.

Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente inter espaciadas (CRISPR/Cas9)

El revolucionario sistema CRISPR/Cas9, comenzó con una investigación en las lagunas de Santa Pola, llevada a cabo por Francis Mojica, quien descubrió unas secuencias repetidas disparejas (Mojica, Juez, & Rodríguez-Valera, 1993) que más tarde determinó que en realidad compartían un conjunto de características. Ahora, estas secuencias, son conocidas como las CRISPR (Jansen, Embden, Gaastra, & Schouls, 2002). En 2005 Mojica, informó que estas secuencias coincidían con fragmentos de los genomas de bacteriófagos (Mojica, Díez-Villasen, García-Martínez, & Soria, 2005). Este hallazgo le llevó a formular la hipótesis de que CRISPR es un sistema inmune adaptativo que las bacterias utilizan para cortar el genoma de los fagos e impedir que se desarrolle la infección, intuición compartida de forma simultánea con otro grupo (Pourcel, Salvignol, & Vergnaud, 2005).

Otro hallazgo relevante que contribuyó a la comprensión de este sistema fue la detección de nuevos genes asociados a estas secuencias, los genes Cas (*CRISPR ASsociated*, en español: asociados a CRISPR). Estudiando la bacteria *Streptococcus thermophilus*, se descubrió que contenía un gen que codifica una proteína grande, suponiendo que tendría actividad nucleasa. Ahora esta proteína se conoce como Cas9 (Bolotin, Quinkis, & Sorokin, 2005). Además, se descubrió que los espaciadores, secuencias que tienen homología con genes virales, en concreto, comparten una secuencia común en un extremo. Esta secuencia, el motivo adyacente al protoespaciador o PAM (*protospacer adjacent motif*), se requiere para el

reconocimiento de la secuencia objetivo (Lander, 2016). Posteriormente se demostró que CRISPR-Cas9 crea rupturas bicatenarias en el ADN diana en posiciones precisas, 3 nucleótidos aguas arriba del PAM (Garneau, y otros, 2010).

El sistema CRISPR/Cas9 puede utilizarse para realizar cortes en una secuencia objetivo y así, como en las otras plataformas ya expuestas, poder editar el genoma. La gran diferencia con respecto a ZFN y TALEs es que la nucleasa no es dirigida por la afinidad de aminoácidos específicos con la secuencia. En este sistema la molécula que dirige el corte es un ácido nucleico, en concreto: ARN. Un equipo llevó a cabo una serie de experimentos bioquímicos para caracterizar mecánicamente el modo de acción de Cas9, descubrió que podían reprogramar Cas9 a un objetivo elegido cambiando la secuencia del ARNcr (ARN que expresa la maquinaria de defensa, que corresponde a las secuencias integradas en el locus CRISPR pertenecientes al bacteriófago) (Gasiunas, Barrangou, Horvath, & Siksnys, 2012).

Más tarde, se descubrió que, además de los ARNcr existe un segundo ARN pequeño, que llamaron ARN CRISPR trans-activador (ARNtracr). Mostraron que el ARNtracr forma un dúplex con ARNcr, y que es este dúplex el encargado de guiar a la nucleasa a sus objetivos (Deltcheva, y otros, 2011).

Uno de los trabajos más importantes en el desarrollo de CRISPR como herramienta para la edición génica fue de Charpentier y Doudna (Jinek, Fonfara, Hauer, Doudna, & Charpentier, 2012). En este trabajo las científicas informaron que el ARNcr y el traARNcr podrían fusionarse para crear una única guía sintética (ARNg), simplificando aún más el sistema y haciendo de este una herramienta que abriría las puertas a las terapias génicas dirigidas. La única limitación en cuanto a la secuencia para el sistema CRISPR es que debe haber una secuencia de 3 nucleótidos de longitud, el PAM, que debe situarse en 3' al lado de la secuencia diana. La secuencia PAM puede variar entre diferentes nucleasas de diferentes especies, lo que podría ampliar el repertorio de secuencias seleccionables (de Galarreta & Lujambio, 2017).

Finalmente, Zhang, que había trabajado previamente en otros sistemas de edición del genoma como TALEN, fue el primero en adaptar con éxito CRISPR-Cas9 para la edición del genoma en células eucariotas (Cong, y otros, 2013) y en células humanas (Cong, y otros, 2013).

Existen varios sistemas basados en esta plataforma (Figura 4). No solo tiene capacidad de editar, por ejemplo, también es capaz de alterar la expresión al unirse a la secuencia mediante la Cas9 'muerta' unida o no con un efector. Además, a la hora de crear DSB, existe la posibilidad de mejorar su especificidad mediante dos ARNg y Cas9 modificada (D10) que le obliga a generar dos mellas para que se genere el corte en las dos cadenas (Sander & Joung, 2014).

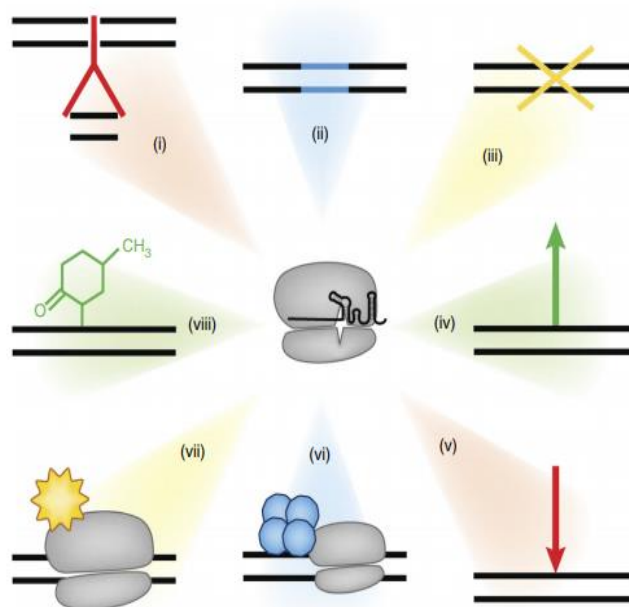


Figura 4 Redefinición de la edición de genoma. Esta figura ilustra el rango de aplicaciones basadas en tecnologías CRISPR-Cas9. (i) Eliminaciones (utilizando HDR con una plantilla en la que se ha diseñado una eliminación). (ii) Inserciones (proporcionando una plantilla HDR que lleva una secuencia de diseñador). (iii) Knockouts (utilizando la reparación DSB mediada por NHEJ). (iv) Activación transcripcional (CRISPRa, usando dCas9 unido a un activador transcripcional). (v) represión transcripcional (CRISPRi, usando dCas9, potencialmente fusionado a un represor transcripcional). (vi) Suministro de proteína de fusión (mediante el reclutamiento directo o indirecto de una molécula efectora de interés, mediante fusión, anclaje, o mediante el uso de guías que llevan secuencias de ADN de unión a proteínas de interés). (vii) Estudio de imagen (usando fluoróforos). (viii) Alteración del estado epigenético (utilizando ya sea represores epigenéticos como la histona desmetilasa LSD1 para la interacción con potenciadores distales, o activación epigenética utilizando la p300 histona acetiltransferasa) (Barrangou & Doudna, 2016). Reproducida con permiso de Nature Biotechnology 2018.

Aunque las tres plataformas presentan ventajas y desventajas (Tabla 1), destacan las grandes ventajas que presenta el sistema CRISPR respecto a ZFNs y TALENs, a la hora de ser utilizado. Es destacable la facilidad de modificar la guía que dirige la nucleasa a la diana (ARN, en vez de proteínas). Además, puede utilizarse modificando varios genes en su contexto a la vez. No obstante, todas las técnicas se han aplicado en el ámbito de la medicina, como se expone a continuación.

Tabla 1 Ventajas y desventajas de las tres plataformas de edición de genes (de Galarreta, M. R., & Lujambio, A. 2017). Reproducida y traducida con permiso de Journal of Hepatology 2018.

Plataforma de edición génica	Características	Ventajas	Desventajas
<b>ZFN</b>	- Reconocimiento de ADN-proteína - 5' sobresaliente - 3 bases, 1 dominio	- Alta especificidad - Liberación in vivo relativamente fácil	- Difícil de modificar - Difícil de multiplexar
<b>TALENs</b>	- reconocimiento DNA-protein - 5' sobresaliente - 1-base, 1 domain	- Alta especificidad - Relativamente fácil de modificar	- Entrega limitada in vivo - Difícil de multiplexar
<b>CRISPR/Cas9</b>	- reconocimiento ADN-ARN - rotura roma - 20 + 3 de reconocimiento de base	- Fácil de modificar - Fácil de multiplexar	- Menor especificidad - Liberación limitada in vivo

## 4.2 APLICACIONES RECIENTES EN EL CAMPO DE LA MEDICINA

Desde que las primeras técnicas de ADN recombinante fueron utilizadas en ratones, en la década de los ochenta con muchas limitaciones, se han dado grandes cambios en las técnicas. En 2005, la demostración de que las nucleasas con dedos de zinc programables podían editar en *loci* específicos dio lugar a una serie de estudios de prueba, pero era difícil generar ZFN efectivos. En 2009, el desarrollo de TALENs aumentó la especificidad de la edición de genes y la facilidad de diseño y producción. Pero no fue hasta 2013 con el desarrollo de CRISPR/Cas9, cuando la edición de genes se convirtió en una herramienta al alcance de cualquier laboratorio (Harrison & Hart, 2017). A continuación, se presenta una síntesis de los avances de la edición génica en el ámbito de la medicina, tanto en terapia génica somática (experimentos en líneas celulares humanas o en modelos animales y primeros ensayos clínicos) como en terapia génica germinal y embrionaria, así como novedosas aplicaciones que van más allá de la mera edición del genoma.

### I. Edición génica somática

El descubrimiento y estudio de estas tecnologías ha posibilitado la edición génica de células del individuo adulto para curar las enfermedades causadas por defectos génicos actuando de forma dirigida sobre el genoma. Esto incluye la corrección de mutaciones, la adición de genes terapéuticos a sitios específicos en el genoma y la eliminación de genes deletéreos o secuencias del genoma (Maeder & Gersbach, 2016). Estas técnicas se están utilizando sobre diferentes dianas y de diversos modos (Tabla ANEJO I). Así, también es posible curar enfermedades causadas por genes defectuosos dominantes. Con las tecnologías de ADN recombinante se podía introducir el gen sin mutación, pero no se eliminaba la copia deficiente. Por ello, en los casos de mutaciones dominantes, como la enfermedad de Huntington, la tecnología de ADN recombinante no tenía la capacidad de curar el trastorno.

El desarrollo de estas plataformas ha hecho que se estudie su utilidad en tejidos muy diferentes, y para tratar enfermedades no solo genéticas, sino también virales e incluso microbianas. Entre estas aplicaciones cabe destacar la importancia que la edición génica puede tener para el tratamiento de dos graves enfermedades de nuestro tiempo: el SIDA y el cáncer.

Uno de los grandes retos de la medicina actual es la epidemia causada por el VIH. El descubrimiento de una mutación en el receptor CCR5 que impedía la infección, resultó ser una prometedora diana. Este receptor es necesario para que el virus pueda entrar en las células e infectarlas. Las ZFNs se utilizaron para desactivar el gen CCR5 con el fin de transmitir la resistencia a las células T primarias vulnerables al VIH y las células madre/progenitoras hematopoyéticas (Li, y otros, 2013). Estas células genéticamente modificadas proporcionarían resistencia al VIH, y controlarían la replicación viral en un tiempo prolongado. También podrían reconstituir el sistema inmunitario, lo que haría posible la cura de la infección por VIH (Niu, Zhang, & Chen, 2014); el ensayo de fase I está completado (NCT00842634). Se suministró una dosis única de células T CD4 autólogas, de las que del 11-28% de las células estaban editadas mediante ZFN (Tebas, y otros, 2017). Consiguieron disminuir los niveles de ARN viral en la mayoría de los pacientes, en una cuarta parte de ellos era indetectable (Tebas, y otros, 2017).



Respecto al tratamiento contra el cáncer, otro de los desarrollos más interesantes ha sido el uso en el desarrollo de células T genéticamente modificadas que expresan un receptor de antígeno quimérico (CAR). Éste reconoce un antígeno específico de las células cancerosas en la leucemia linfoblástica aguda. El CAR se agregó a las células T mediante enfoques de ingeniería genética convencionales, pero se añadieron dos cambios genéticos adicionales a las células T para aumentar la seguridad y eficacia mediante TALENs. Mediante este enfoque ya se ha conseguido curar la leucemia en dos bebés (Qasim, y otros, 2017).

El año 2016 CRISPR se utilizó por primera vez en humanos, en concreto a un paciente con cáncer de pulmón agresivo en China (Cyranoski, 2016). Es resaltable que en junio de ese mismo año se autorizó el primer ensayo clínico en EE.UU. (Reardon, 2016). No obstante, este todavía no ha comenzado debido a cuestiones de seguridad, aunque se espera que comience muy pronto (Brown, 2018).

Todas estas experiencias se basan en la edición génica de las células *ex vivo* y su posterior infusión en el paciente. Pero en noviembre de 2017, por primera vez en Estados Unidos, se probó en un paciente que sufría la enfermedad de Hunter, las ZFN *in vivo*. Hicieron llegar el ADN reparador y las ZFN al hígado mediante un virus que contenía el ADN para expresarlo (Marchione, 2017). Los resultados de esta intervención no han sido publicados todavía.

## II. Edición génica germinal y embrionaria

Con el reciente desarrollo de CRISPR, manipular genéticamente la línea germinal y embrionaria humana (gametos y embriones) se ha convertido en una posibilidad, aunque aún es necesario superar muchos desafíos técnicos para lograr una eficiencia y precisión adecuadas de la tecnología en embriones humanos.

En embriones, el sistema de edición se micro inyecta directamente en el citoplasma o pronúcleo del cigoto. Posteriormente, los embriones son sometidos a un proceso de cribado para seleccionar aquellos en los que el genoma se ha editado correctamente y no han sufrido modificaciones genéticas fuera del objetivo. A parte de las ediciones fuera de objetivo, también se pueden generar embriones con mosaicismo como resultado de un corte ineficiente de nucleasas y una reparación incorrecta del ADN cuando el embrión comienza a dividirse (en algunas células del embrión no se produce la edición y por tanto a las células que se produzcan a partir de la división de éstas tampoco tendrán la corrección).

En 2015, la técnica de edición CRISPR/Cas9 se aplicó por primera vez a cigotos humanos para verificar su especificidad (Liang, y otros, 2015). Se aplicó el sistema CRISPR/cas9 mediante inyección citoplasmática en 86 cigotos tripnucleares donados (3PN<sup>2</sup>). Estos cigotos provienen de óvulos fecundados por dos espermatozoides y no pueden desarrollar un feto viable. De los 71 embriones que sobrevivieron a la inyección, 28 cigotos fueron cortados con éxito por Cas9, aunque solo cuatro (5,6% del total) contenían el material genético correcto insertado a través de la recombinación homóloga y todos ellos presentaron mosaicismo. Además, se identificó un

---

<sup>2</sup> la formación 3PN existe como resultado de la combinación tres pronúcleos, 2 de un progenitor y 1 del otro (Li, y otros, 2015).

número significativo de mutaciones fuera del objetivo, que podrían haber sido introducidas por el complejo CRISPR/Cas9 al actuar en otras partes del genoma, o podría deberse a las propias anomalías intrínsecas de los embriones procedentes de los cigotos 3PN, o a la combinación de ambas circunstancias. Debe tenerse en cuenta que solo el exoma se verificó para detectar mutaciones fuera del objetivo, por lo que el número de mutaciones fuera del objetivo podría ser mayor (Vassena, y otros, 2016). Estos resultados llevaron a los autores a plantear que era necesario aumentar la fidelidad y especificidad de la plataforma CRISPR/Cas9 como prerrequisito para cualquier aplicación clínica de este sistema de edición.

En 2017 se publicó un estudio en el que se utilizaba CRISPR/Cas9 en cigotos humanos diprónicos, 2PN (Tang, y otros, 2017). Para ello se inyectó Cas9 unida a los ARNg como un solo complejo. Se demostró una corrección eficiente de mutaciones puntuales en HBB (una mutación que causa talasemia) y G6PD (deficiencia de glucosa -6- fosfato-deshidrogenasa). A pesar de que se superaron problemas de HDR, cuya eficiencia mejora notablemente al usar embriones 2PN, encontraron ciertas limitaciones en el procedimiento, como el mosaicismo.

En una investigación posterior intentaron reducir el riesgo de embriones con mosaicismo inyectando los componentes CRISPR-Cas9 en el óvulo al mismo tiempo que se inyecta el esperma para fertilizarlo. Es decir, inyectarlo en un estadio mucho más temprano en el desarrollo. En la publicación se describe la corrección de la mutación heterocigota MYBPC3 (causa de cardiomiopatía hipertrófica) en embriones humanos preimplantacionales en la localización exacta y con alta eficacia (Ma, y otros, 2017). El experimento se llevó a cabo en 112 embriones humanos fertilizados con espermatozoides portadores de la mutación MYBPC3. La diferencia de eficacia en la edición fue: para los grupos inyectados en fase S 16.7% (9/54) y para los inyectados en fase M fueron 22.4% (13/58) (Ma, y otros, 2017). Así la diferencia en el procedimiento parece ser determinante en la eficacia que se obtiene como resultado (Ma, y otros, 2017). La administración de CRISPR-Cas9 en ovocitos proporciona una orientación más eficaz que la inyección en cigotos, al tiempo que elimina el mosaicismo (Ma, y otros, 2017). Existen evidencias de que, aunque se inyecte la maquinaria pocas horas después de la fertilización, solo en la mitad de los embriones se produce la reparación HDR y se aconseja que la diana sean los gametos (Winblad & Lanner, 2017).

### III. Cambios en una sola letra

Una mutación de tan solo un par de bases en el genoma puede provocar muchos trastornos congénitos en humanos. También la plataforma CRISPR ha podido dar un nuevo enfoque para curar de forma más eficiente estas anomalías. En principio, los primeros estudios revelan que con menos errores comparado con la edición de secuencias más largas. Una de las razones es que este nuevo enfoque, edición de una sola letra (en inglés: *base editing*), no necesita que se produzca una escisión y una unión de ADN de doble cadena, sino que la edición se produce en el ADN original (Komor, Kim, Packer, Zuris, & D., 2016).

La estrategia consiste en fusionar CRISPR / Cas9 con otra enzima, la citidina desaminasa, que tienen la capacidad de programarse con un ARN guía. Juntas no inducen roturas de ADN de doble cadena. Su mecanismo de actuación es mediar la conversión directa de citidina a uridina, que provoca la conversión de C → T y por tanto de G → A (Figura 6). Así se convierten las citidinas en timinas dentro de un rango de aproximadamente cinco nucleótidos, y pueden ser corregidas una amplia variedad de mutaciones puntuales relevantes.

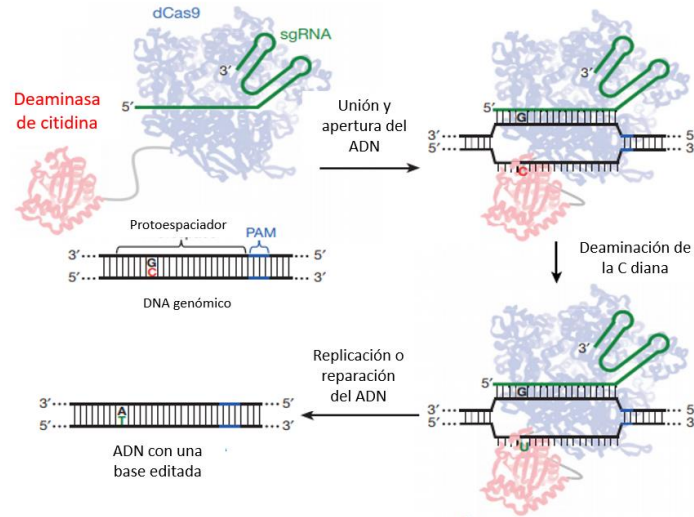


Figura 5 El base editor de primera generación (BE1) media y guía una conversión específica C → U programada por ARN *in vitro*. ADN con un objetivo C (rojo) en un locus especificado por un ARN guía (verde) está limitado por dCas9 (azul), que media la separación de cadena de ADN local. La desaminación con citidina por una enzima APOBEC1 atada (rojo) convierte el objetivo monocatenario C → U. El heterodúplex G:U resultante puede ser convertido permanentemente a un par de bases A: T después de la replicación del ADN o reparación de ADN (Komor, Kim, Packer, Zuris, & D., 2016). Reproducido y traducido con permiso de Nature 2018

Cuatro líneas celulares humanas y murinas transformadas se manipularon de esta manera, dando como resultado una corrección permanente de ~ 15-75% del ADN celular total con una formación de inserciones y deleciones ≤1% (Komor, Kim, Packer, Zuris, & D., 2016).

En otro estudio se demostró la eficacia de un sistema CRISPR/Cas9 modificado fusionado a citosina desaminasa (Cas9-DA). Cas9-DA se introdujo en huevos de erizo de mar con ARNs dirigidos a tres genes críticos para la esqueletogénesis, la formación del eje embrionario o la formación de pigmentos. Tanto Cas9 como Cas9-DA editaron el genoma y provocaron cambios fenotípicos predichos con una eficacia similar. Cas9, sin embargo, dio como resultado deleciones significativas en el genoma en lo que correspondería a la secuencia diana de ARNg, mientras que Cas9-DA dio como resultado la edición de uno o dos nucleótidos de C a T dentro de la secuencia diana de ARNg. Estos resultados sugieren de nuevo, que el enfoque Cas9-DA puede ser útil para manipular la actividad de los genes con menores riesgos de aberraciones genómicas (Shevidi, Uchida, Schudrowitz, Wessel, & Yajima, 2017).

En otro estudio se abordó el problema de la desaminación que convierte los pares G-C en pares A-T pero de forma inversa (Gaudelli, y otros, 2017). La desaminación de la adenina produce inosina, que es tratada como guanina por las polimerasas. En el trabajo se describen los editores de base de adenina (ABE) que median la conversión de A-T a G-C en el ADN. Desarrollaron ampliamente por evolución dirigida ABE y la proteína resultó en una ABE de séptima generación que convierte bases A-T a G-C con un 50% de eficiencia en las células humanas y bajas tasas de inserciones y deleciones (<0.1%). Por tanto, introduce los cambios

puntuales con mayor eficacia y precisión y además se producen menos modificaciones fuera de objetivo. Junto con *base editors* anteriores, los ABE permiten la introducción directa y programable de las cuatro mutaciones de transición sin escisión de la doble hebra de ADN.

#### IV. Edición del ARN

Un equipo del MIT demostró en 2017 que un tipo de CRISPR-Cas dirigida por RNA y con objetivo de RNA puede ser diseñada para unirse a RNA mensajero y hacer *knockdown*<sup>3</sup> en células de mamíferos. Sus resultados establecieron CRISPR-Cas13 como una “*plataforma flexible para estudiar el ARN en células de mamíferos y susceptible de utilizarse como terapia*” (Cox, y otros, 2017).

Meses después el mismo equipo trabajó para demostrar que no solo podemos usar el sistema CRISPR para inactivar el ARN, sino también para editarlo. Para ello, utilizaron la adenosina desaminasa que actúa sobre el ARN (ADAR, *Double-stranded RNA-specific adenosine deaminase*). Esta enzima media la edición endógena de transcritos a través de desaminación hidrolítica de adenosina a inosina, una nucleobase, que como se ha comentado en la edición de una sola base de ADN, es equivalente a la guanosina en la traducción y el *splicing* (Abudayyeh, y otros, 2017).

#### V. Diagnóstico

Recientemente la plataforma CRISPR ha sido estudiada desde un nuevo punto de vista, el diagnóstico. Al ser una plataforma que reconoce específicamente secuencias de ácidos nucleicos, si eliminamos la actividad nucleasa podemos simplemente, modificarla para que se una a la secuencia y poder detectarla.

Un trabajo pionero bajo esta aproximación fue el de Fonfara y colaboradores (Fonfara, Richter, Bratovič, Rhun, & Charpentier, 2016), descubrieron que CRISPR podía utilizarse para escindir ARN. Para ello utilizaron una segunda familia de enzimas, Cas12a (Cpf1). En otro estudio, aplicando este enfoque e investigar los requisitos para la activación de Cas12a, encontraron que LbCas12a (la Cas12a específica de la bacteria *Lachnospiraceae*) indujo la degradación rápida y completa de una secuencia diana, abriendo la posibilidad a que se pudiera degradar cualquier secuencia (Chen, y otros, 2018). Estudiando las necesidades del proceso de degradación, intuyeron el desarrollo de una nueva plataforma para diagnósticos basados en CRISPR, que consistiría en el uso de LbCAS12a: ‘*DNA Endonucleasa Targeted CRISPR Trans Reporter*’ (DETECTR, en español: reportero de la endonucleasa de ADN de CRISPR). Sugieren que, en principio, DETECTR podría detectar cualquier secuencia de ADN con alta sensibilidad y especificidad (Chen, y otros, 2018).

---

<sup>3</sup> Bloquear la expresión de un gen

En particular se comprobó la detección precisa y rápida de dos tipos de virus del papiloma humano (VPH). Para probar si LbCas12a podía distinguir entre estos dos virus de ADN de doble cadena, se seleccionó una secuencia diana junto a un PAM que variaba en seis pares de bases entre los dos genotipos de VPH. Se incubaron plásmidos que contenían los dos tipos de virus con LbCas12a-ARNcr dirigidos al fragmento específico de cada uno y a un informador, que producía una señal solo en presencia del objetivo análogo, posteriormente se probó con muestras anales humanas obteniendo resultados significativos (Chen, y otros, 2018) (Figura 7).

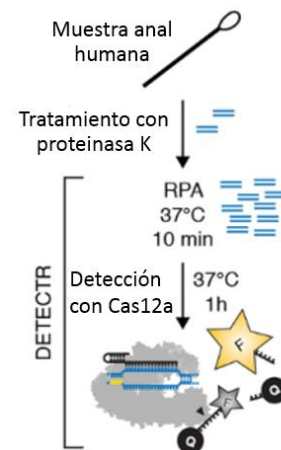


Figura 6 Esquema que de la extracción de ADN desde muestras anales humanas hasta la identificación HPV por DETECTR (Chen, y otros, 2018). Reproducido y traducido con permiso de Springer Nature

También se ha publicado recientemente un estudio en el que desarrollaron una plataforma llamada SHERLOCK (siglas de: *Specific High Sensitivity Enzymatic Reporter UnLOCKing*, en español: desbloqueo específico de reportadores enzimáticos de alta sensibilidad) (Gootenberg, y otros, 2018). Tras encontrar una endonucleasa más sensible, Cas13, consiguieron la detección múltiple de virus del Zika y del Dengue en concentraciones mayores a 100nM sin necesidad de amplificación y llegando a detectar concentraciones de 2aM amplificando el ADN de la muestra. También se detectaron dos genes de *S. aureus* y *P. aeruginosa*, así como el genotipo de un alelo concreto de muestras de saliva humanas (Gootenberg, y otros, 2018).

## VI. Represión o activación génica

Otras aplicaciones en el ámbito de la medicina de CRISPR son CRISPR de interferencia (en inglés: *interference CRISPR*, CRISPRi) y CRISPR de activación (*activation CRISPR*, CRISPRa). Estas estrategias, utilizan el mecanismo de dirección por complementariedad de secuencia, para activar o reprimir la expresión de genes. No ocurre por tanto la edición propiamente dicha, sino que se consigue el control reversible de la expresión génica.

Se encontró que la nucleasa Cas9 inactiva o 'muerta' (*death Cas9*, dCas9) mantiene la unión dirigida por ARNg de secuencias de ADN específicas, lo que podría bloquear la transcripción de estos genes en bacterias). CRISPRi basado en dCas9 también puede reprimir la transcripción en células de mamífero, pero es más eficaz cuando un dominio que promueve la heterocromatina, y por tanto la inactivación, se fusiona a la nucleasa inactiva. Como se ha expuesto anteriormente, dCas9 también se puede usar para activar la expresión génica. Obteniendo una mayor eficacia mediante el uso simultáneo de varios ARNg que se dirigen a la misma secuencia. CRISPRa ha sido probado con diferentes estrategias y dominios activadores

diferentes. En combinación, CRISPRi y CRISPRa pueden controlar los niveles de transcripción de genes endógenos en varios órdenes de magnitud (Kampmann, 2017).

Finalmente, cabe destacar el trabajo de Juan Carlos Izpisua y su grupo. Para su investigación utilizaron modelos de ratón que presentaban lesión renal aguda, diabetes tipo 1 o una forma de distrofia muscular. En cada caso, construyeron el sistema CRISPRa para activar la expresión de un gen endógeno específico que podría revertir los síntomas de la enfermedad y obtuvieron prometedores resultados (Liao, y otros, 2017).

### 4.3 CUESTIONES ÉTICAS DE LA EDICIÓN GÉNICA

*“Cuando Otto Hahn descubrió la fisión del átomo de uranio, puso el último eslabón de la teoría que hizo posible la bomba atómica. La noticia de la destrucción de Nagasaki le llegó al campo de concentración inglés donde se encontraba internado. Su reacción fue intentar abrirse las venas con los alambres de espino que cercaban el campo. Por fortuna sus compañeros lograron disuadirle, y escucharon esta confesión desolada: ‘Acabo de advertir que mi vida en conjunto carece de sentido. He investigado por puro deseo de revelar la verdad de las cosas, y el saber teórico acaba de convertirse en poder aniquilador’ ” (Ayllón J. R., 1992, pág. 25).*

Las técnicas de edición génica han demostrado su eficacia en ensayos preclínicos, y como se ha expuesto, también en la clínica. El potencial uso de estas técnicas para curar enfermedades genéticas es prometedor. Es tarea de la ética hacer que su desarrollo vaya acompañado de un desarrollo humano.

*“Por ser lo moral un terreno extra científico, quien quiera condenar el abuso de esos medios técnicos sólo lo podrá hacer desde un criterio que se alcanza con la Filosofía, pues la bondad o la maldad de los aspectos humanos son aspectos inmateriales y fuera del alcance de los métodos experimentales de las ciencias” (Ayllón J. R., 1992, pág. 17). El saber teórico puede convertirse en saber técnico, “pero no conduce automáticamente a una mayor felicidad de los hombres si quienes ostentan el poder y saber, carecen de una conciencia ética adecuada a su responsabilidad” (Ayllón J. R., 1992, pág. 25). Es por ello que, tras el estudio de las técnicas y sus aplicaciones, se analizan las cuestiones éticas que surgen de los últimos ensayos realizados. La edición génica de seres vivos plantea cuestiones referentes al medio ambiente, a la igualdad, a los riesgos, la reversibilidad, etc. Al aplicar estos métodos sobre células humanas, somáticas o germinales; o sobre personas, ya sea en estado embrionario o adulto, surgen interrogantes adicionales que se deben plantear y reflexionar desde la bioética.*

Las cuestiones éticas que se discuten en cuanto a la aplicación de las técnicas de edición génica en humanos son: la destrucción de embriones que se da en el proceso de edición y selección, las implicaciones de las intervenciones no terapéuticas, los riesgos y reversibilidad de los métodos, y la capacidad de decisión de los embriones.

## I. Editar y Seleccionar. Destrucción de embriones

La selección de embriones se lleva a cabo mediante el diagnóstico genético preimplantacional (DGP). *“El DGP es un método de laboratorio que permite el estudio genético de los embriones antes de ser transferidos y, por lo tanto, antes de que se haya producido la implantación, para determinar si padecen alguna enfermedad hereditaria o si son portadores de algún factor de riesgo de enfermedad”* (Aznar, 2007, pág. 154)

Mediante el DGP suelen ser comprobadas las modificaciones genéticas que se llevan a cabo en la edición génica. Se pueden haber dado modificaciones aberrantes o ediciones fuera de objetivo, lo cual pondría en serio peligro la vida y la salud del embrión. En los experimentos que se han mencionado no se ha permitido que continuara el desarrollo de los embriones y, tras completar el procedimiento, se han desechado, pues no se pretendía establecer un embarazo. Si en un futuro estas técnicas llegan a la clínica, se seleccionarán los embriones que deben seguir su desarrollo, interrumpiendo el de aquellos ‘mal editados’.

Se cuestiona la dignidad de estos individuos al ser tratados como simple material biológico, sin embargo, sujeto a leyes más restrictivas que el material biológico o animal. Según el artículo 4.1 de la Convención Americana de Derechos Humanos: *“Toda persona tiene derecho a que se respete su vida. Este derecho estará protegido por la ley y, en general, a partir del momento de la concepción. Nadie puede ser privado de la vida arbitrariamente”* (Humanos, 1969). También en el Convenio de Oviedo (Convenio del Consejo de Europa para la Protección de los Derechos Humanos y Dignidad del Ser Humano con respecto a la Aplicación de la Biología y Medicina: Convención sobre Derechos Humanos y Biomedicina) en el Art. 18 *“Investigación sobre embriones in vitro”*, se afirma que: *“1. Cuando la ley nacional admitiere la investigación sobre embriones in vitro deberá asegurar una protección adecuada al embrión. 2. Se prohíbe la creación de embriones humanos con el fin de investigar sobre los mismos.”* (Convenio de Oviedo, 1997). La Asamblea General de la ONU en 2005 expuso que *“a) Los Estados Miembros habrán de adoptar todas las medidas necesarias para proteger adecuadamente la vida humana en la aplicación de las ciencias biológicas; b) Los Estados Miembros habrán de prohibir todas las formas de clonación humana en la medida en que sean incompatibles con la dignidad humana y la protección de la vida humana”* (ONU, 2005). Estas declaraciones no impiden la experimentación con embriones humanos o su clonación, ya sea por cómo está formulada, ya sea por no tener carácter vinculante (Aznar, 2007, pág. 33).

El hecho de seleccionar y por tanto desechar embriones, hace que se cuestione por un lado la dignidad de los embriones, además de la validez de la Declaración de los Derechos Humanos. Ésta afirma en su artículo 3 que *“Todo individuo tiene derecho a la vida, a la libertad y a la seguridad de su persona”*, y en el 2 determina que *“sin distinción alguna de raza, color, sexo, idioma, religión, opinión política o de cualquier otra índole, origen nacional o social, posición económica, nacimiento o cualquier otra condición”*.

## II. Más allá de curar

Partiendo del sentido estricto de las palabras, curar se define como *“Hacer que una lesión, dolencia, herida o enfermedad remita o desaparezca”* (RAE, 2018) ; mientras que mejorar es *“Adelantar, acrecentar algo, haciéndolo pasar a un estado mejor”* (RAE, 2018). Cuando se trata a un enfermo, el objetivo es curar, es decir, reestablecer y

devolver al estado de salud, o de máxima salud posible. Sin embargo, *“las intervenciones de mejora tienen como objetivo mejorar el estado de un organismo más allá del estado saludable normal”* (Bostrom & Roache, 2008). Las esperanzas de utilizar la edición génica para ir más allá de curar son cada vez más altas (Bjørn Hofmann, 2018).

La mejora humana ha surgido en los últimos años como un tema importante en la ética aplicada debido a los continuos avances de la ingeniería genética. Aunque muchas veces es difícil delimitar lo que es curar de lo que es mejorar, la sociedad comienza a darse cuenta de que algunas de las capacidades básicas de la condición humana podrían cambiar en el futuro (Bostrom & Roache, 2008). Así, se ha demostrado en ratones transgénicos que expresan PEPCK (fosfoenolpiruvatocarboxilasa) en el músculo esquelético. Estos, llamados ‘súper ratones’, son capaces de correr 40 veces la distancia de los ratones control (Hanson & Hakimi, 2008).

Se ha predicho que el uso, de la ingeniería genética para mejorar, abriría aún más la brecha de los que tienen y los que no tienen, ya que no solo serían privilegios ambientales, sino intrínsecos a su persona, presentes en su propio cuerpo (Bostrom N. , 2003). Permitir la mejora humana sería tener que aceptar que los dones de cada uno no dependerían de la suerte, sino del poder adquisitivo (Talbot, 2015, pág. 265). La brecha social podría llevar a un mundo donde *“los ricos sean altos, guapos, inteligentes, atléticos y buenos músicos, a la par que educados y con trabajo”* (Talbot, 2015, pág. 266) mientras que las personas empobrecidas serían todo lo contrario.

Es por esto que la Recomendación de la Comunidad Económica Europea n472 de 1982 propuso que en la Convención Europea se incluyera el llamado *“derecho a la diferencia esto es, la prohibición de aplicar la ingeniería genética de alteración a los individuos humanos”* (Sgreccia, 2009, pág. 383). De hecho, hay estudios que demuestran que no están directamente correlacionados los genes y la capacidad atlética (Filonzi, Franchini, Vaghi, Chiesa, & Marzano, 2015). Hay personas con diferentes genotipos para genes relacionados con la capacidad muscular que han llegado a ser deportistas de élite igualmente.

### III. Riesgos y reversibilidad

En los ensayos realizados de edición génica se ha hecho una distinción: línea somática, y embrionaria y germinal. Es necesario hacer esta distinción debido a que ni los riesgos ni la reversibilidad son comparables. Por un lado, las ediciones en la línea somática comportan normalmente, la modificación *in vitro* de células del tejido afectado y su posterior trasplante al individuo. Sin embargo, en la línea germinal y embrionaria lo que queda modificado es el individuo en sí.

La modificación de la línea somática entra en el concepto de terapia génica aplicada en clínica para curar a las personas de alguna deficiencia de origen genético. Los ensayos *ex vivo* comportan riesgos mínimos para el paciente, ya que hasta que no se haya demostrado la infalibilidad de la terapia no serán trasplantadas las células modificadas. En estos casos solamente podemos hablar de riesgos de rechazo, pero en su mayoría son células troncales adultas del propio individuo enfermo las que se utilizan para la modificación.

Otra posibilidad es la terapia *in vivo*, aunque es más arriesgada y difícil de realizar (se dificulta la entrega del sistema de edición y del ADN sustituto). Los principales riesgos de la



terapia *in vivo* son: el rechazo inmune del sistema o de la forma de entregarlo (normalmente virus), efectos imprevistos fuera de objetivo que afectasen a otros genes, la posibilidad de que el virus infecte otros tejidos y la posibilidad de que el virus afecte a óvulos y espermatozoides y se puedan transmitir los cambios a las generaciones futuras (Marchione, 2017).

Los riesgos que conlleva la edición génica de la línea germinal o embrionaria son: ediciones fuera de objetivo dañinas o incompatibles con la vida y generar embriones con mosaicismo. Además, todas las células del individuo quedan genéticamente modificadas, haciendo imposible, ‘deshacer’ la modificación en todas ellas. Las consecuencias de las modificaciones (las deseadas y las indeseadas) a corto y largo plazo son imprevisibles a día de hoy. Al ser cambios directamente en la línea germinal o en el embrión y por tanto en la futura línea germinal, serán cambios heredables que afectarán a las siguientes generaciones (Lanphier, Urnov, Haecker, Werner, & Smolenski, 2015).

Recientemente, se han publicado varios artículos que indican la relación entre el uso de la edición génica mediante CRISPR y el cáncer. Parece ser que CRISPR-Cas9 induce un aumento del daño en el ADN mediado por p53 (una proteína supresora de tumores conocida como ‘el guardián del genoma’) (Haapaniemi, Botla, Persson, Schmierer, & Taipale, 2018). Esto lleva a una selección, ya que solo sobreviven a la edición las células que tienen p53 disfuncional. También se ha descubierto que la proteína p53 funcional puede impedir a Cas9 modificar el genoma generando una toxicidad que causa la muerte celular. Solamente disminuyendo los niveles de p53, lo que produciría un aumento del daño en el genoma y cáncer, podría llevarse a cabo una edición efectiva (Ihry, y otros, 2018).

#### IV. Capacidad de decisión de los embriones

Son numerosos los ejemplos en los que se utilizan embriones humanos en investigación, o incluso se clonan humanos para este fin (Liang, y otros, 2017). Existe un debate de fondo sobre la modificación de embriones con fines científicos, terapéuticos y de mejora. *“El reciente anuncio de edición de genes en embriones inviables provocó un torrente de críticas, alimentó los temores de futuros eugenésicos y volvió a encender el debate sobre la mejora humana”* (Nordberg, y otros, 2018, pág. 58). Además, globalmente no hay un consenso sobre el reconocimiento del embrión como ser humano (Aznar, 2007, pág. 33). Lo que condiciona directamente el propio derecho a la vida recogido en el punto tres de la Declaración Universal de Derechos Humanos (Organización de las Naciones Unidas, 1948).

Uno de los aspectos éticos que conciernen a la modificación de embriones y su capacidad de decisión es que implica modificar sus gametos y por tanto su descendencia. En el artículo 13 del Convenio de Oviedo, se determina que *“Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.”* (Convenio de Oviedo, 1997).

Al hablar de modificación de embriones, sea cual sea el motivo, aparece el concepto del consentimiento informado. Este consentimiento informado surge del *Principio de autonomía* (principalismo) basado en la idea de que las acciones autónomas no deben ser controladas por otras personas si se tiene la capacidad de decidir e indica que se han de respetar las visiones y derechos de los individuos, mientras sus actos no supongan un serio daño (Bioética Wiki, 2018).

Los embriones no pueden decidir por sí mismos, son los padres lo que deciden por ellos. Los embriones utilizados pueden ser: embriones sobrantes de técnicas de fecundación *in vitro* o embriones generados a partir de gametos de donantes. Por eso es necesario, en la mayoría de países desarrollados, el consentimiento informado tanto de los donantes de embriones, como de los donantes de gametos (Nelson, y otros, 2008; Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2014).

Muchas asociaciones no ven lícito y se oponen a la investigación con embriones, ya que supone en ocasiones la destrucción de embriones viables (Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2014). El consentimiento informado debe ser claro al explicar los planes del proyecto de investigación y avisar de las preocupaciones éticas que a este tipo de proyectos se asocian, los riesgos, beneficios, además de responder cualquier pregunta de los donantes. No debe haber conflictos de interés por parte de los donantes, sobre todo económicos (Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2014).

También en la Recomendación 934 de la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa relativa a la ingeniería genética, en el primer punto sobre la ingeniería genética y los derechos humanos declara:

*i. Los derechos a la vida y a la dignidad humana garantizados en los artículos 2 y 3 del Convenio Europeo de Derechos Humanos llevan aparejado el derecho a heredar características genéticas que no hayan sufrido ninguna manipulación. (Consejo de Europa, 1982)*

También en la Resolución del Parlamento Europeo sobre las intervenciones de la ingeniería genética en la línea germinal humana:

*i. Insiste en que deberán prohibirse categóricamente todos los intentos de recomponer arbitrariamente el programa genético de los seres humanos.*

*ii. Exige la penalización de toda transferencia de genes a células germinales humanas.*

*iii. Expresa su deseo de que se defina el estatuto jurídico del embrión humano con objeto de garantizar una protección clara de la identidad genética.*

*iv. Considera asimismo que aún una modificación parcial de la información hereditaria constituye una falsificación de la identidad de la persona que, por tratarse ésta de un bien jurídico personalísimo, resulta irresponsable e injustificable. (Resolución del Parlamento Europeo, 1989)*

#### 4.4 MARCO ÉTICO: EL PERSONALISMO

La bioética nace de la necesidad de dar una respuesta a las cuestiones que nacen de la aplicación de nuevas técnicas biomédicas. El término 'bioética' aparece por primera vez en 1970 en el artículo de Potter '*Bioethics. The science of survival*'. Él desatacó que la bioética debía ser una nueva ciencia que aunara el conocimiento proporcionado por la biología y el discernimiento de los valores humanos (Potter, 1970).

La nueva ciencia es, por tanto, interdisciplinar. Necesita de la biología, pero también de la antropología y la filosofía. No se puede entender la bioética como una comparación ente opiniones y puntos de vista. Son necesarios valores de referencia, para garantizar respuestas objetivas válidas (Sgreccia, 2009, pág. 29). Todo esto, solo se puede conseguir a partir de una

fundamentación filosófica desarrollada que debe ser capaz de argumentar y sostener el marco ético. Los profesionales en la materia, deben ser capaces de decidir si algo es éticamente lícito o no, para lo que deben tener una fundamentación antropológica y filosófica de base. Para dar la respuesta a las cuestiones éticas planteadas en los apartados anteriores, se ha elegido el 'personalismo bioético con fundamentación ontológica' como marco ético, que a su vez tiene el Personalismo como base filosófica.

La ciencia que estudia al ser humano es la antropología. La concepción antropológica, es decir, el concepto filosófico de *persona*, es la primera piedra en la construcción de un marco filosófico en el que se apoye el marco ético. Dentro de las concepciones antropológicas más relevantes (Tabla 2), el personalismo concibe a la persona como unidad-dual, alma (principio vital) y cuerpo. En contraste con las otras concepciones, el personalismo acoge la idea de que somos una unidad inseparable.

Tabla 2 Concepciones antropológicas. Adaptado de Solana, 2011 y Capítulo 4 de Sgreccia, E. 2009

CONCEPCIÓN ANTROPOLÓGICA	ORIGEN	BREVE DESCRIPCIÓN	REPRESENTANTE
<b>MONISMO</b>	A partir de Marx, y el neomarxismo de Sartre y Marcuse.	El hombre se reduce a su materia genética o biológica. El hombre es simplemente realidad corpórea. Se reduce al hombre a la actividad neurológica y a la conciencia, al mero número de conexiones neuronales. Materialismo, Reduccionismo Biologicista o Funcionalismo	Marx, Sartre, Marcuse, Jaques Monod, Simone de Beauvoir, François Jacob y J.P. Changeux
<b>DUALISMO INTERACCIONISTA</b>	Pensamiento griego. La realidad es dualista y el hombre representa un 'caso' de esta tensión entre el mundo material y el mundo ideal y divino.	Afirma que el hombre es un dualismo de materia y espíritu, que siendo dos sustancias completamente distintas interaccionan entre sí. Los dos coprincipios del hombre no presuponen un único origen. Para Descartes el cuerpo adquiere un marcado significado instrumental.	Platón. Descartes, Malebranche y Leibniz.
<b>PERSONALISTA</b>	Tomás de Aquino, cristianismo, personalismo.	Afirma que el hombre no es sólo su materia corpórea, sino que es "unidad-dual" de cuerpo material y ser inmaterial o alma, entendida esta última en su sentido filosófico, como principio de vida. "El cuerpo es humano porque está animado por un alma espiritual". La actividad humana siempre es físico-espiritual.	Ambrosio de Milán, Jerónimo de Estridón, Agustín de Hipona, Gregorio Magno, Mounier, G. Marcel, J. Maritain

No parece válido decir que el alma y el cuerpo no sean una unidad, ya que es como separar el cuerpo de la propia persona. Como si el cuerpo fuera una parte de la persona, un apéndice, y no la persona en sí misma. El conocimiento objetivo hace ver que la persona es un todo. Cuando se golpea el cuerpo de una persona, se golpea no solo su cuerpo, sino a la persona misma. Por tanto, al comenzar el desarrollo de un nuevo cuerpo (en la fecundación), comienza una nueva vida con un principio vital (o alma) nuevo. La concepción del dualismo interaccionista, no deja claro cómo interaccionan las dos partes y deja la puerta abierta a argumentos del tipo 'no todos los seres humanos son personas', además de que en aquellos seres humanos que no serían personas, acudimos a una cosificación del cuerpo (Solana, 2011).

El personalismo, en cambio, presenta una visión integral de la persona, sin sostenerse en reduccionismos. De esta manera, excluye toda posibilidad de instrumentalización de la persona, ya que su antropología se basa en: "el valor fundamental de la vida, la trascendencia

de la persona, la concepción integral de la persona en sus tres dimensiones (físico, psicológico y espiritual), la relación de prioridad y complementariedad entre persona y sociedad” (Sgreccia, 2009, pág. 30). En cuanto a la ética, a la parte práctica de la filosofía, el personalismo presenta unos principios fundamentados ontológicamente frente al relativismo moral en muchas de las otras teorías (Tabla 3).

Tabla 3 Perspectivas éticas Adaptado de Ayllón J. R., 2006; Sgreccia, 2009, págs. 54-72; Solana, 2011; Burgos J., 2013; García, 2013

ÉTICA	Descripción	BASE DE:	PRINCIPIOS	AUTORES
<b>PRINCIPIALISMO</b> Ética de los principios	Desconectado de un sistema antropológico de referencia	Informe Belmont, 'Principles of Biomedical ethics'	Autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia.	Beauchamp y J. Childress
<b>DEL CONSENSO/</b> <b>DÍALOGO</b>	“Lo justo solo puede ser decidido cuando se adopta el consenso como procedimiento”	Base de las democracias actuales		Apel, Habermas, y Rawls
<b>VISIÓN</b> <b>FUNCIONALISTA y</b> <b>UTILITARISTA</b>	Considera que es bueno aquello que produce el mayor bienestar y beneficio para el mayor número de personas. Basado en el coste/beneficio	Transhumanismo <sup>4</sup>	“Son personas aquellos que se relacionan, que sienten, que razonan, que son conscientes”	Bentham, Stuart Mill y N. Bostrom
<b>CONTRACTUALISMO</b>	De tradición empirista y hobbesiana <sup>5</sup> . Ante la imposibilidad de llegar a una ética universal, la única posibilidad remanente es el consenso y el contrato social en bioética	'The foundations of bioethics'	La única fuente de autoridad es el consenso pues cualquier otra argumentación es débil y no hay posibilidad de establecer principios de carácter universal.	H.T. Engelhardt jr.
<b>ÉTICA DE MÍNIMOS</b>	Acordar una “ética de mínimos” que todos compartamos y que sea el fundamento de la convivencia		Deriva del contractualismo	Adela Cortina, Victoria Camps y Javier Sádaba
<b>ÉTICA DEL CUIDADO</b>	Categoría del cuidado, introduciendo la relación, la empatía y la alteridad.		Basada en la filosofía fenomenológica, sin base antropológica	C. Gilligan. y P. Ricoeur
<b>NARRATIVA</b>	Síntesis entre los “principios recibidos, colectivos” y las “particularidades de cada persona, la historia que narra”		No tiene fundamentación antropológica y ética, es relativista y subjetiva	H. Brody
<b>CASUÍSTICA</b>	Está bien aquello que se decida en cada situación, decidiendo independientemente de otras consideraciones			A. Jonsen y S. Toulmin
<b>PERSONALISMO</b>	De tradición aristotélico-tomista. Basado en: la capacidad humana de un conocimiento objetivo; la existencia de principios éticos válidos para toda la humanidad; la libertad y la correlativa responsabilidad, la dignidad ontológica y axiológica del ser humano o persona.	La Declaración Universal de los Derechos Humanos y el Concilio Vaticano II	La persona es unión sustancial de alma y cuerpo. Afirma que existe el ser humano y la persona desde el momento en que empieza a existir su cuerpo.	Mounier, Sgreccia, Juan Manuel Burgos
<b>ÉTICA DE LA VIRTUD</b>	Basado en la ‘Ética a Nicómaco’ de Aristóteles		Redescubre y aplica al profesional biosanitario las virtudes clásicas aristotélicas como la prudencia, la justicia, la veracidad	E. Pellegrino

En el caso de la ética del consenso, se acude a la realidad de las democracias, el ‘bien’ y la ‘verdad’ los deciden la mayoría. MacIntyre en ‘Historia de la ética’ pone los siguientes ejemplos: “si en una sociedad de doce personas hay 10 sádicos, ¿es moral la tortura?” “¿qué

<sup>4</sup> ‘tenemos el deber moral de poner todos los medios tecnológicos a nuestro alcance para mejorar y potenciar las capacidades humanas.’

<sup>5</sup> materialismo mecanicista, corriente que dice que solo existe el «cuerpo» físico y niega la existencia del alma.

*validez tiene el consenso de una sociedad donde hay acuerdo general en el asesinato en masa de los judíos?"* (MacIntyre, 1966, pág. 230) La realidad es que, si la sociedad se pone de acuerdo en hacer el mal, no dejará de ser malo. Es parecido lo que ocurre con el contractualismo, la ética de mínimos, la narrativa o la casuística, en todas ellas subyace un relativismo, fruto de no tener principios morales de base que partan de una visión antropológica fundamentada. Todas ellas desconfían de poder alcanzar una verdad ética universal (Sgreccia, 2009, pág. 65).

Por otro lado, el relativismo es una corriente apoyada en alguna de las formas que se han revisado por una gran mayoría de personas. Atiende a una mentalidad de lo políticamente correcto. Sin embargo, pensar que una postura no es cierta no significa no respetar a la persona. Es más, hay posiciones morales que no pueden ser verdaderas, debemos respetar a las personas, pero nunca las posturas, que se deben calificar de inmorales. El relativismo, cae por su propio peso, ya que, si todo es relativo, ni el propio relativismo puede ser verdadero (Talbot, 2015, pág. 40). En la sociedad actual se ha impuesto este relativismo, de manera que ya no hay 'bien' ni 'verdad', e incluso el primero de los derechos fundamentales, la vida, es ahora pactable y negociable.

En cuanto a la ética utilitarista o funcionalismo, concibe a la persona por sus capacidades, su utilidad. Su principio básico es el cálculo de las consecuencias, la relación coste beneficio. Se sopesan bienes no equiparables, como el dinero y una vida humana. Nacen así conceptos como 'calidad de vida' evaluada en relación al dolor e incluso al dinero (Sgreccia, 2009, págs. 65-66). Se cae en un reduccionismo del sentimiento, se resume a la persona como 'ser que siente' quedando descartados los 'insensibles' (Sgreccia, 2009, pág. 67). Según esta lógica son personas aquellos que se relacionan, que sienten, que razonan, que son conscientes. Así quedan descartados los ancianos dementes, los que tienen parálisis cerebral, o incluso nosotros a veces si tenemos un sueño profundo (Ayllón J. R., 2006, pág. 225). El ser humano no es tratado como sujeto como 'un fin, en sí mismo' sino como un objeto, que puede ser útil o no. Es un problema de difícil solución decidir las capacidades que hacen a un ser humano *persona*. El *Transhumanismo*, movimiento que pretende el perfeccionamiento humano, se basa en esta ética.

El principialismo es una perspectiva básica en el análisis de la bioética occidental. Establece cuatro principios básicos: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia, desde los que se analizan los debates éticos relacionados con la ciencia y la tecnología. Sin embargo, respecto al tema que nos ocupa estos principios no responden a una pregunta clave ¿cuándo se reconoce la dignidad humana? Además, no fundamenta los principios, y de hecho se ha discutido sobre si debe o no haber jerarquía entre los principios. Aunque la mayoría opina que no debe haber jerarquía, sigue sin haber una fundamentación filosófica adecuada lo cual puede llevar a confusión (Solana, 2011). Respecto a la ética del cuidado y la ética de la virtud, presentan similitudes prácticas con el personalismo, pero carecen de una visión antropológica.

Por otro lado, el personalismo pone en el centro a la persona. No hace distinción, promueve la vida y declara que es la *persona* el *alguien* digno en sí mismo, *unidad de alma y cuerpo*. Además, partiendo de esta base, desarrolla unos principios, que son inamovibles e independientes a cualquier condición. Es por ello que facilita el análisis bioético y por lo que se ha elegido el 'Personalismo ético con fundamentación ontológica' para responder a las

cuestiones éticas que han surgido de la aplicación de las técnicas de edición génica sobre el ser humano, es decir, en las *personas*.

*“El personalismo es una filosofía que nació en Europa durante la primera mitad del siglo XX y se caracteriza por colocar a la persona en el centro de su reflexión y de su estructura conceptual.”* (Burgos J. M., 2012)

Esta corriente nace en la Francia de entreguerras para responder a la crisis intelectual, social y moral, al igual que el existencialismo<sup>6</sup>. Se inicia en los años 30 y crece en toda Europa influyendo en eventos con importancia internacional, como son la Declaración de los Derechos Humanos de la ONU (1948) o los textos del Concilio Vaticano II (1965) que se refieren al ser humano.

*“Hoy el personalismo gusta por su carácter sereno, positivo y constructivo, y porque proporciona claves para fundamentar cuestiones importantes como los derechos humanos, la crisis de la familia, el sentido de la política o la relación entre cultura y religión”* (Ayllón J. R., 2006, pág. 115)

*“Es una síntesis entre la filosofía realista clásica y algunos elementos de la fenomenología contemporánea personalista. El núcleo de su filosofía –de raigambre aristotélico-tomista- consiste en afirmar que la persona es unión sustancial de alma y cuerpo, de corporeidad y alma metafísica y espiritual, y basándose en los datos de la ciencia afirma que existe el ser humano y la persona desde el momento en que empieza a existir su cuerpo, es decir, desde el momento de la fecundación. Cabe destacar la relevancia que tiene en esta corriente el concepto de naturaleza humana entendida como una realidad que no es meramente empírica.”* (Solana, 2011)

Entre los filósofos personalistas más importantes destacan: Maritain, Mounier, Karol Wojtyła, Edith Stein, Dietrich von Hildebrand, Romano Guardini, Gabriel Marcel, Julián Marías y Juan Manuel Burgos (Burgos J. M., 2012). En base a esta filosofía se ha fundamentado una Ética y Bioética Personalista cuyo autor más relevante es Elio Sgreccia. En concreto esta perspectiva ética la denomina Sgreccia ‘personalismo bioético con fundamentación ontológica’.

### Concepto de vida y dignidad humanas

Juan Manuel Burgos expresa contundentemente que *“solo la persona es digna en sentido radical”* (Burgos J. , 2010, pág. 19). Es por eso que su dignidad no depende de las características de su ser o la capacidad de ejercitar cualidades.

*“La persona es un ser digno en sí mismo, pero necesita entregarse a los demás para lograr su perfección, es dinámico y activo, capaz de transformar el mundo y de alcanzar la verdad, es espiritual y corporal, poseedor de una libertad que le permite autodeterminarse y decidir en parte no solo su futuro, sino su*

---

<sup>6</sup> Corriente filosófica europea que considera que la cuestión fundamental en el ser es la existencia, en cuanto existencia humana, y no la esencia, y que respecto al conocimiento es más importante la vivencia subjetiva que la objetividad. (RAE, 2018)

*modo de ser, está enraizado en el mundo de la afectividad y es portador y está destinado a un fin trascendente.”* (Burgos J. , 2010, págs. 14-15)

La persona no debe nunca ser instrumentalizada, ya que se la estaría tratando de objeto, eludiendo su carácter personal. Además, el valor de la persona es absoluto, superior a cualquier otro valor. Solo esta dignidad intrínseca puede ser y es, el fundamento de los Derechos Humanos. Es la dignidad de la persona lo que hace que cada hombre y mujer sean irrepetibles e insustituibles. *“Nadie puede ser, en sentido estricto, sustituido. En la humanidad, todo individuo es, por decirlo de algún modo, único en su especie”* (Burgos J. , 2010, pág. 20).

En relación con esto, cabe destacar la importancia del cuerpo, porque la persona es cuerpo. El cuerpo es la primera manifestación de la persona. La persona, como dijo Julián Marías, es “alguien corporal” (Marías, 2000). Por eso no podemos separar el cuerpo de la persona, el cuerpo tiene la misma dignidad que la persona misma y no puede ser utilizado (Burgos J. , 2010, pág. 28).

El personalismo advierte de la cosificación de la persona y de que se puede caer en reduccionismos que vean el cuerpo como un apéndice de la persona y no, como una dimensión en la unidad que es el individuo. En el terreno científico parecen primar a la hora de determinar la dignidad de los embriones aspectos como la etapa del desarrollo, dependiente del tiempo y el medio externo; el propósito al que fueron destinados o su origen. Todos ellos, factores absolutamente circunstanciales y sujetos al deseo de los investigadores.

Para el personalismo la vida humana comienza con la fecundación. El cigoto contiene información del padre y la madre y se forma como una nueva identidad genética. Es por tanto, una individualidad en el plano biológico, se comienza a desarrollar un nuevo cuerpo y por tanto una nueva persona (Aznar, 2007, pág. 22). El embrión no es un simple conglomerado celular, sino que está en orden y orientado a la vida. Es por esto que a la hora de hablar del embrión o del individuo adulto debería hablarse de curar o reestablecer la salud, en vez de manipular, editar o reparar. Es importante el lenguaje que se usa en la ciencia ya que el lenguaje ‘crea’ realidad y hace que la aproximación moral hacia el sujeto quede modificada. Se debe promover un lenguaje que no deshumanice y trate de objeto o productos a los seres humanos.

### Principios del personalismo en el marco de la Bioética

Para la aplicación en la biomedicina se determinan cuatro principios (Sgreccia, 2009, págs. 218-227):

1. **El principio de defensa de la vida humana física**, la vida corporal del ser humano es el valor fundamental de la persona, por medio del cual y en el cual la persona se realiza y vive y convive en el mundo. Considerando ilícito permitir la eliminación deliberada de alguien. Se defiende la salud como cualidad de la persona que vive. Existe un deber moral de defender la salud en función de las necesidades.
2. **El principio de libertad y responsabilidad**, antes del derecho a la libertad está el derecho a la defensa de la vida propia y ajena. Para ser libres debemos estar vivos. El paciente debe colaborar en los cuidados para conservar su vida. La libertad debe usarse para el bien, lo cual implica la responsabilidad frente a los otros, la propia vida y el resto de seres vivos.

3. **El principio de totalidad o principio terapéutico**, la persona humana es un todo unitario. La inviolabilidad de la vida, y del cuerpo humano, se aplica también cuando para salvar el todo, hay que mutilar parte del organismo. Se requieren las siguientes condiciones precisas: intervención sobre la causa directa del mal, consentimiento informado de la persona, esperanza de éxito, e imposibilidad de curar la totalidad sin intervención. Este principio se vincula a la proporcionalidad de las terapias. Ésta debe exigir una proporción entre riesgos y daños, y los beneficios.

4. **El principio de sociabilidad y subsidiariedad**, la sociabilidad implica y compromete a todos los seres humanos a participar en procurar el bien a las demás personas. En términos de justicia social, el principio obliga a la comunidad a garantizar a todos los medios para acceder a los cuidados necesarios. El principio de subsidiariedad implica que la comunidad debe ayudar a los que más lo necesitan, pero no debe suplantar la libre iniciativa de los particulares o de organizaciones, sino respaldar su funcionamiento.

En su Manual de Bioética, Sgreccia utiliza este método para derivar principios aplicables al caso específico de ingeniería genética, válidos y aplicables para la edición génica en humanos (Sgreccia, 2009, págs. 404-407):

1. **Salvaguardia de la vida y de la identidad genética de todo individuo.** Determina que la vida del individuo debe considerarse un bien intangible al igual que el patrimonio genético.

2. **El principio terapéutico.** Explica que es lícito intervenir mediante la edición génica si se debe corregir una enfermedad que “*de otra manera sería incurable*”.

3. **La protección del ecosistema y del medio ambiente.** El medio ambiente es vital para la existencia del ser humano.

4. **La diferencia ontológica y axiológica entre los seres vivos y el hombre.** El hombre está dotado de conciencia, libertad y responsabilidad. No permite aplicar un mismo criterio de intervención. “*El animal sufre, pero el hombre sufre y busca un significado al sufrimiento*” (Sgreccia, 2009, pág. 406)

5. **La competencia de la comunidad.** Además, manifiesta la necesidad de mantener a la comunidad informada y buscar formas de organizarse y corresponsabilizarse de las intervenciones en el patrimonio genético del ser humano y demás seres vivos.

## 4.5 ANÁLISIS PERSONALISTA DE LAS CUESTIONES ÉTICAS DE LA EDICIÓN GÉNICA

### I. Seleccionar y editar

La ciencia determina que cuando se produce la fecundación surge una célula diferente, con un código genético único respecto al resto de la humanidad. La biología explica que el embrión es la primera etapa del desarrollo, de la vida de un ser vivo y de una persona (Losada, 2009). Aplicando los principios personalistas se puede considerar ilícito moralmente la selección de embriones, que implica desechar a otros, poniendo fin a su desarrollo y a su vida, lo que se contrapone al *principio de salvaguardia de la vida humana física*. Este determina que la persona debe verse como ser con dignidad inviolable sea cual sea su estado de desarrollo. La dignidad de esa persona es inviolable, por tanto, no es lícito menospreciar la vida por circunstancias y



condiciones, es más, debe favorecerse la ayuda y la búsqueda del bien para todas las personas; *principio de libertad y responsabilidad*. La selección de embriones humanos supone un uso del conocimiento para la discriminación de ‘los débiles’. Se favorece una mentalidad que acepta la vida humana solo en determinadas condiciones, y se rechaza y discrimina la enfermedad, la debilidad, la minusvalidez, las limitaciones. Es en sí mismo un método que excluye, en vez de favorecer la aceptación del niño. El diagnóstico genético será lícito siempre que no exponga a riesgos y favorezca una mejor acogida de la vida humana sean cuales sean sus condiciones. Es incoherente que en las sociedades que buscan y defienden la igualdad entre seres humanos, la apertura al diferente y el respeto a los que tienen limitaciones físicas, se favorezca una discriminación genética (Pascual, 2017).

La selección de sexos en circunstancias de limitación de natalidad, que como la que fue impuesta en China es aberrante y, de hecho, ya que promueve el descarte de bebés según el sexo, considerado ilícito por el Convenio de Oviedo en el artículo 12. El personalismo extiende la protección que se debe dar a los embriones, descartando que se considere lícito descartar a los bebés por *posibles* enfermedades genéticas. Según el informe sobre IVE, interrupción voluntaria del embarazo o aborto, aproximadamente 3500 interrupciones del embarazo fueron justificadas por estos motivos en España en el año 2016 (Ministerio de Sanidad, 2017). El personalismo plantea que es necesario denunciar discriminaciones genéticas y promover una cultura más acogedora hacia todos (Pascual, 2017). Una posición que, por otro lado, requiere la existencia de ayudas socioeconómicas que realmente promuevan el bienestar de los nacidos enfermos y sus familias.

Además, estos embriones son, en ocasiones, generados en circunstancias planificadas y orientadas a la investigación (Ma, y otros, 2017). Con ellos se experimenta y se les somete a pruebas de concepto<sup>7</sup> eludiendo su dignidad y, por tanto, su condición humana, lo cual compromete el *principio de libertad y responsabilidad*, no se busca el bien del individuo desde la propia libertad. Se compromete la viabilidad del embrión y no se hace un uso responsable de la libertad.

Cuando hacemos la comparación entre selección y edición se identifican claves morales que determinan una diferencia. La edición es un acto de co-construcción del genoma y establecería nuevas formas de relación entre generaciones (Rehmann-Sutter, 2018). Desde el personalismo se advierte que el hecho de que unas personas puedan modificar el patrimonio genético de otras representa una relación de instrumentalización y dominio. De hecho, por eso ciertas leyes prohíben el abuso de estas técnicas, en las que constan prohibiciones como el cambio de sexo en el embrión precoz mediante la microinyección de las porciones necesarias (Sgreccia, 2009, pág. 405). Esto sería un abuso contra la identidad del individuo que vulneraría el *principio de salvaguardia de la identidad genética de todo individuo*.

Cuando hablamos de seleccionar, la pregunta es: “¿eliminamos enfermedades o personas?” (Talbot, 2015, pág. 181). A veces parece fácil confundir los términos, como si seleccionar un embrión sano (desechando otro) fuera lo mismo que curar al embrión enfermo. En el primer caso hay un embrión enfermo que si se produce la intervención morirá, en el

---

<sup>7</sup> ‘Una prueba de concepto o PoC (del inglés *proof of concept*) es una implementación, a menudo resumida o incompleta, de un método o de una idea, realizada con el propósito de verificar que el concepto o teoría en cuestión es susceptible de ser explotada de una manera útil’ (Wikipedia. La enciclopedia libre, 2018)

segundo caso hay un embrión enfermo que si se produce la intervención no desarrollará la enfermedad (Talbot, 2015, pág. 185). Por tanto, seleccionando eliminamos embriones, no enfermedades, algo que no ocurriría mediante la edición génica. Desde ese punto de vista, la edición génica se presentaría como una tecnología que permitiría evitar la selección de embriones y por tanto la priorización de vidas. De esta forma se lograría evitar procedimientos no aceptados por parte de la sociedad.

Por último, el *principio terapéutico* implica que la edición génica de los embriones generados podría ser eventualmente aceptable, incluso recomendable, si algún día al balance riesgo-beneficio llega a considerarse médicamente favorable, respetando la proporcionalidad de la terapia respecto a el mal que se quiere curar. No obstante, la experimentación para favorecer este fin no debe realizarse sobre embriones humanos, pues va en contra del *principio de defensa de la vida física*. Al igual que con otras terapias y fármacos, no deberían utilizarse con personas hasta que se tengan claros los riesgos y beneficios, y las técnicas estén desarrolladas lo suficientemente como para poder aplicarlas con seguridad.

Por otra parte, la generación de los embriones *in vitro* no es lícita según el personalismo, debido a que la procreación no es el resultado de la unión y la relación personal de los esposos<sup>8</sup> (Sgreccia, 2009, pág. 639). Además, implica normalmente, generar más embriones de los que se pretenden implantar, porque solo entre el 10 y 20% llegan a implantarse. Los embriones que forman el denominado 'sobrante' presentan un problema ético y jurídico que en algunos casos llega a ser preocupante. Estos se mantienen congelados hasta que los padres deciden su futuro. Por ejemplo, en Estados Unidos en 2008 ya se hablaba de más de 400.000 embriones congelados (Grady, 2008). Este sobrante puede ser desechado o utilizado como un medio de experimentación, ambas cosas vulneran el *principio de salvaguardia de la vida* del embrión humano (Sgreccia, 2009, pág. 639). Esto excluiría la posibilidad de disponer de los embriones para su cura.

No obstante, si a pesar de ello se generaran de esta manera, el *principio terapéutico* implica la posibilidad, como se ha comentado, de que la terapia génica embrionaria pudiera ser conveniente. Sin embargo, prima el *principio de salvaguardia del patrimonio genético* y toda intervención sobre la línea embrionaria implica la edición de la línea germinal del futuro adulto y como se ha comentado, desde el personalismo sería ilícito. No solo el personalismo hace estas observaciones, como ya se han citado: se defiende el "*derecho a heredar características genéticas que no hayan sufrido ninguna modificación*" (Consejo de Europa, 1982) o se "*exige la penalización de toda transferencia de genes a líneas germinales humanas*" (Resolución del Parlamento Europeo, 1989).

## II. Más allá de curar

*"La ingeniería genética de tipo terapéutico busca restituir la integridad normal del sujeto. Se da por esto una distinción muy precisa entre terapia génica e intervención de ingeniería alterante"* (Sgreccia, 2009, pág. 423).

---

<sup>8</sup> Sin embargo, todo embrión sea cual sea el modo de inicio de su vida merece desde el instante de la fecundación ser tratado según la dignidad de lo que es, ser humano y, por tanto, persona (Burgos J., Antropología Breve. Manuales de Filosofía, 2010, pág. 19).

Frente a una tecnología con tantas posibilidades surge la necesidad de establecer límites. En efecto, no es lo mismo aplicar una terapia para evitar una enfermedad que ir más allá y aumentar las capacidades humanas por encima de las establecidas por la naturaleza. Respecto al *principio de salvaguardia de la vida y de la identidad genética de todo individuo*, las modificaciones genéticas que pretenden el perfeccionamiento de una persona cuestionan la libertad ética porque el individuo al cual se le aplican queda sujeto a la voluntad de terceras personas que le impiden, por tanto, comprenderse como el protagonista y sujeto de su propia vida (Sgreccia, 2009, pág. 403). *“En la persona programada, a la que se le priva de la percepción de la contingencia de sus iniciales condiciones biográficas de partida, falla un requisito mental previo que, sin embargo, tiene que ser satisfecho, si esta persona debe asumir retrospectivamente la responsabilidad exclusiva de su vida”* (Habermas, 2002). Según la ética personalista la posibilidad de que otras personas, aunque conozcan bien las técnicas, alteraran el genoma de otros seres humanos daría pie a una relación de dominio por parte de unas personas sobre otras (Sgreccia, 2009, pág. 405). Otro problema es el concepto de mejora. A lo largo de la historia de la vida ha habido mutaciones que no eran favorables hasta que un cambio en el medio ha hecho que sean una medida de adaptación a la nueva condición ambiental. Es el caso, por ejemplo, de la anemia falciforme y la malaria. Tener anemia falciforme, una enfermedad que deforma los glóbulos rojos causando anemia, es una ventaja frente a la malaria, ya que el parásito que la produce no puede atacar a los eritrocitos deformes (Talbot, 2015, pág. 252).

El posicionamiento en el contexto de la bioética es claro en contra de la mejora de las capacidades humanas. Es destacable que en una encuesta reciente que incluía varios países, la mayoría de participantes estaba en contra de su uso para la mejora de las capacidades humanas más allá de la terapia, especialmente a nivel prenatal, pero una parte importante no veía inconvenientes (Gaskell, y otros, 2017).

Hay que considerar, por otro lado, que, con este tipo de tecnología no solo se puede dar una relación de dominio en la capacidad de mejorar, sino también en la capacidad de ‘desmejorar’ o ‘empeorar’. Aunque de momento forma parte de la ciencia ficción debemos tener en cuenta que las relaciones de dominio de ‘fuertes’ contra ‘débiles’ han sido y son constantes a lo largo de la historia. Estas técnicas pueden utilizarse para mejorar al ser humano, pero también para anular algunas habilidades que podrían permitir el dominio de personas con mayor facilidad. Esto haría que se pudiera clasificar a las personas según sus capacidades, entonces habría personas de primera calidad o de segunda. Este concepto se ilustra en películas como *GATACA* o en obras como *Un mundo feliz* de Aldous Huxley<sup>9</sup>. Es cierto, no obstante, que cualquier tecnología no siendo necesariamente mala puede ser susceptible de un mal uso. Surgiría entonces la pregunta de si un posible mal uso debería limitar la aplicación de una tecnología concebida para proporcionar un bien.

---

<sup>9</sup> Los habitantes están divididos en cinco castas (Huxley, 1932, pág. 68). La sociedad es controlada por los alfas y sus subordinados, betas. En orden descendente a nivel de inteligencia están los gammas, deltas y epsilon. Cada casta es posteriormente dividida en «más» y «menos». En el pináculo de la sociedad están los alfa-doble-más, destinados a ser los futuros científicos y administradores del mundo. Las personas de diferentes castas están condicionadas para ser felices a su manera y no se resienten con las demás castas. Sin embargo, al mismo tiempo, todos los miembros de la sociedad son instruidos de forma repetitiva con la idea de que todos son igualmente importantes en la sociedad (Wikipedia. La enciclopedia libre, 2018).

En cualquier caso, la posibilidad de que la edición génica se convierta en una herramienta rutinaria genera muchas dudas sobre cómo puede afectar al desarrollo de desigualdades a nivel mundial, por tratarse de una tecnología cara su acceso no estaría disponible para cualquier persona. De hecho, esta fue una de las preocupaciones clave en una de las más importantes cumbres recientes respecto a la edición génica (Reardon, 2015). Por otro lado, es conveniente llegar a un consenso mundial respecto a los usos permitidos de la edición génica, ya que la existencia de marcos normativos distintos llevaría fomentar un turismo génico (Gaskell, y otros, 2017). Así, se podrían dar casos en los que los individuos acudirían a aquellos países con normativas más laxas para conseguir sus objetivos.

La mejora del individuo humano, su alteración genética, no tiene que ver con el *principio terapéutico*, sino con el de *salvaguardia del patrimonio genético humano*. Se trata de sobrepasar el estado de salud y dar capacidades al ser humano que de otra forma no podría tener. *Cuando se sobrepasa el objetivo terapéutico la ilicitud es absoluta, se configura como una alteración contraria al principio de respeto a la vida e identidad biológica y de igualdad entre las personas* (Sgreccia, 2009, pág. 421).

### III. Riesgos y reversibilidad

Se ha comentado en el apartado 4.III la forma y tipo de errores en el uso de estas técnicas. Respecto a las ediciones génicas de la línea somática serían lícitas desde la perspectiva personalista siempre y cuando devuelvan al estado de salud al individuo sin modificar la línea germinal ni necesiten el sacrificio de otro ser humano para ello. Además de que la relación riesgo-beneficio sea favorable para el paciente. Se respetan así el *principio de salvaguardia de la vida humana física* y el de *libertad y responsabilidad*, ya que se busca el bien del individuo y se favorece su vida. Es necesario tener en cuenta los *principios de totalidad o principio terapéutico* analizando si realmente existe una posibilidad real de reestablecer el estado de salud y los riesgos que pueden comprometer la vida de la persona. Además, el *principio de sociabilidad* implica que se debe trabajar para que no se beneficien de estas terapias no solo las personas con más recursos, sino que llegue a toda la comunidad.

La edición génica en la línea germinal y embrionaria, es heredable y ese hecho presenta riesgos, sin tener unos beneficios asegurados y con consecuencias impredecibles. Aunque la *American Society of Human Genetics* (ASHG) no recomienda la prohibición de la investigación con embriones humanos, sí recomienda que debido al gran número de cuestiones científicas, éticas y sociales no se realice una edición para que culmine en embarazo (Ormond, y otros, 2017). Desde el personalismo ninguna de las dos recomendaciones sería lícita ya que no respetan el *principio terapéutico* ni el *principio de salvaguardia de la vida humana física*, al permitir intervenciones no terapéuticas y desechar los embriones metodológicamente.

Desde el personalismo, la edición génica germinal o embrionaria vulneraría el *principio de salvaguardia de la identidad genética* tanto del embrión como de su descendencia. Las investigaciones que se llevan a práctica comprometen también el *principio de salvaguardia de la vida humana física* cuando se eliminan los embriones tras el desarrollo de las técnicas.

### IV. Capacidad de decisión de los embriones

Respecto a las líneas de investigación que necesitan de donantes de embriones o gametos, aunque se siga el principio de mantener informada a la comunidad y sobre todo a los

donantes mediante el consentimiento informado, se vulneran otros principios personalistas. Desde el personalismo la 'donación' de embriones y gametos es totalmente ilícita, ya que ambas niegan el carácter humano del embrión en esta fase, tratándolo como objeto y no como sujeto (Sgreccia, 2009, pág. 654) . Al igual que no es lícito donar personas adultas, no es concebible la donación de embriones y menos para fines experimentales (Sgreccia, 2009, pág. 655).

Se debe tener en cuenta, que la investigación con embriones hace que se generen 'pacientes' que antes no existían. Por lo tanto, no se busca el bien del individuo, se generan embriones, individuos, para aplicar la terapia. *"Sólo se puede hablar de salud de una persona viva, y la salud es una cualidad de la persona que vive."* (Sgreccia, 2009, pág. 220). La misma *Declaración de Helsinki* declara prohibida la investigación no terapéutica en sujetos incapaces de consentimiento y especifica que la investigación médica en un grupo vulnerables solo es lícita si no se puede evaluar en un grupo no vulnerable (Art. 19) (Mundial, 2009).

En el ámbito científico, mediante el consentimiento informado, consentimiento que los embriones no pueden dar y por tanto son otros los que deben decidir. Son los donantes los que deben decidir a qué exponer sus gametos o embriones. El personalismo considera que en el caso de personas que no tengan capacidad de dar su consentimiento, como es el embrión, es ilícito realizar experimentos que no tengan un fin terapéutico (Sgreccia, 2009, pág. 773).

El principio ético principal para valorar estas intervenciones, es el de la *intangibilidad del patrimonio genético*, será lícito cuando sea terapéutico. Pero, se debe rechazar la terapia génica germinal y embrionaria por otra razón: las terapias actuales no posibilitan alcanzar resultados terapéuticos y generan riesgos incontrolables (Sgreccia, 2009, pág. 421), además de que es imposible intervenir sin pasar las modificaciones a las futuras generaciones.

Algunos también creen que la edición génica es una tecnología que necesita un mayor desarrollo actualmente antes de que se convierta en un procedimiento de rutina (Krishan, Kanchan, Singh, Baryah, & Puri, 2018). Este desarrollo debería hacerse teniendo en cuenta la diferencia ontológica y axiológica entre los seres vivos y el hombre, todas las pruebas de concepto en modelos animales y no con embriones humanos. La 'impaciencia científica' a la hora de aplicar estas técnicas, lo cual implica no defender el *principio de libertad y responsabilidad*. Se exponen vidas humanas a riesgos innecesarios. No es una experimentación a fin de intentar salvar una vida o curar una enfermedad incurable utilizando estas técnicas como último recurso. Esto es lo que se hace con el uso de los fármacos en experimentación en situaciones límite para el paciente (Sgreccia, 2009, pág. 773). En este caso es probar por satisfacer una necesidad de saber científico sin tener en cuenta los medios y riesgos que comporta.

*Para mejorar el conocimiento y la comprensión sobre la edición del genoma, es importante que los científicos y los comunicadores científicos creen oportunidades para que el público participe en las discusiones pertinentes* (Uchiyama, Nagai, & Muto, 2018). Esto sería y debe ser un objetivo que favorecería el desarrollo de una conciencia y estaría en línea con el *principio de la competencia de la comunidad*. La revisión de las encuestas realizadas hasta ahora sobre estas técnicas y sobre las implicaciones que tiene su uso en humanos revelan que en la sociedad japonesa el 74% de la población no sabe responder a preguntas sobre edición génica (Uchiyama, Nagai, & Muto, 2018). Es resaltable que, en una encuesta a nivel global, un 60 % de

las personas encuestadas están a favor de utilizarla para curar, pero solo el 27% opinan que es bueno su uso más allá de las terapias (McCaughey, y otros, 2016) lo mismo ocurre en una encuesta hecha en Estados Unidos (Scheufele, y otros, 2017).

## 5. REFLEXIÓN FINAL

La edición génica en humanos es un campo naciente y actual, cuya aplicación avanza más rápido que la reflexión moral y bioética respecto a su uso. Son muchos los científicos dedicados al estudio y la mejora de estas técnicas. Este hecho ha permitido la posibilidad de que haya cura para enfermedades hasta hora imposibles de curar como el VIH. Estas técnicas dan un nuevo enfoque a la terapia, pero pueden comportar riesgos, que se deben evaluar y considerar. Esto implica un estudio no solo científico, sino ético de las mismas.

Con el objetivo de llevar a cabo un análisis del tema, se eligieron los principios personalistas como marco ético, ya que se basan en un estudio antropológico fundamentado y pueden llevar a conclusiones que pueden ser ampliamente aceptadas.

Las técnicas que implican la edición de embriones cuestionan, con los métodos que se utilizan y los fines para los que se llevan a cabo, la dignidad del embrión. Y se diferencian conceptos éticamente diferentes, seleccionar embriones no es lo mismo que editar, es decir, curarlos. El personalismo defiende la vida desde el momento de la concepción, equiparando su dignidad a la de cualquier persona adulta. Por eso considera ilícitas estas técnicas en la línea germinal y embrionaria, ya que no se pueden prever los riesgos a corto plazo para el embrión, ni a largo plazo, a través de las generaciones (Convenio de Oviedo, 1997). Además, desde el personalismo no se puede defender ninguna técnica que implique poner en peligro la vida de un ser humano o incluso ponerle fin. En la línea somática es diferente, ya que los aspectos más relevantes serían los riesgos respecto al rechazo inmune, el aumento de la probabilidad de que se generen tumores, *in vivo* y *ex vivo*; y efectos imprevistos que afecten a otros genes o a otras líneas celulares cuando se aplica *in vivo*.

Al intervenir sobre órganos y células, como en todas las terapias hay que considerar que no solo una parte del organismo queda modificado, sino que es la persona en su totalidad la que sufre la intervención. Desde el personalismo el embrión humano es tratado como *persona* desde la fecundación, con lo cual todas las terapias que se realicen deben tener un fin terapéutico y no experimental. Desde esta perspectiva se insta a no desechar embriones humanos ni aceptar cualquiera de las técnicas que impliquen hacerlo. Se constata una impaciencia por probar estas técnicas en embriones humanos, generándolos para experimentar y negándoles desarrollarse.

Conviene resaltar las alternativas que nos dan otros enfoques basados en estas mismas técnicas: la edición del ADN y el ARN, y la regulación de la expresión genética. Todas ellas presentan una capacidad de curar igual o superior a la edición (Shevidi, Uchida, Schudrowitz, Wessel, & Yajima, 2017) y además con posibilidad de ser reversibles, no permanentes y, por tanto, no heredables. La plataforma CRISPR para diagnóstico puede ser revolucionaria y detectar anomalías con gran precisión y poca cantidad de muestra. La investigación de cada uno de estos enfoques debe ser fomentada.

Resulta evidente la falta de consenso sobre el uso de estas técnicas, cada comité opina de forma diferente y son muchos los artículos que comentan estas técnicas sin llegar a conclusiones firmes. Se hacen recomendaciones que no son vinculantes y, por tanto, no penalizan el uso incorrecto de estas técnicas. Desde el personalismo no se determina ilícita la técnica sino el mal uso de ella.

Se percibe también una falta de información en el público general respecto a lo que son las técnicas de edición y lo que implican (Uchiyama, Nagai, & Muto, 2018). Es necesario hacer partícipe y concienciar a la sociedad en la edición génica para que puedan conocer los avances y discernir y opinar con criterio sobre los mismos. Para ello la comunidad científica debe esforzarse en hacer llegar la información a la ciudadanía. Así, poder instaurar una regulación que promueva un progreso humano y justo, que conduzca a un desarrollo verdadero. Es necesario un esfuerzo informativo por parte de la comunidad científica para el público pueda participar en el debate con criterio. Así mismo esto implica una mayor reflexión filosófica en la ciencia. No solo una comparación entre opiniones sino un diálogo con criterio que pueda establecer valores de referencia inamovibles que no se sustente en un consenso relativista.

## 6. CONCLUSIONES

1. Es necesario un acuerdo legal internacional, que respete la dignidad del ser humano en todas las etapas de su desarrollo, ya que la edición génica del genoma humano concierne a toda la humanidad.
2. Es necesario implicar a la sociedad en el tema de la edición génica para que puedan conocer los avances y discernir y opinar con criterio sobre los mismos. Para ello la comunidad científica debe esforzarse en hacer llegar la información a la ciudadanía.
3. Desde el punto de vista ético la edición genética genera cuestiones respecto a la capacidad de decisión de los embriones, la integridad del genoma humano, la generación de desigualdades o su aplicación más allá de la terapia.
4. Pese a los avances logrados la edición génica de la línea germinal no es a día de hoy una posibilidad éticamente aceptable por los riesgos que conlleva para el embrión y para las generaciones futuras.
5. Es necesario garantizar la protección de los seres humanos que se deban someter a estas terapias para que no se den relaciones de instrumentalización y dominio.
6. El genoma humano no debe manipularse ni con fines transhumanistas ni para generar '*subhumanos*'.
7. Los términos curar o reestablecer la salud son más apropiados que editar, manipular o reparar al referirse a lo que se hace en edición génica cuando se habla de aplicarlo en clínica con personas. No hay que olvidar que la edición génica es una herramienta destinada a curar o reestablecer la salud. El uso aislado de los términos editar, manipular o reparar al referirse

a lo que se hace en edición génica cuando se habla de aplicarlo en clínica con personas contribuyen a cosificar a las personas, por lo que es más apropiado combinar el uso de herramienta y aplicación. Por ejemplo, la curación mediante edición génica.

8. La aplicación clínica de la edición génica somática será éticamente aceptable siempre que el balance riesgo-beneficio sea favorable. Los ensayos clínicos deben realizarse con precaución y una vez estén disponibles todas las evidencias preclínicas necesarias.
9. Desde el punto de vista del personalismo la edición sólo sería contemplable desde el punto de vista terapéutico y si no afectara a las futuras generaciones.

## Bibliografía

- Abudayyeh, O. O., Gootenberg, J. S., Essletzbichler, P., Han, S., Joung, J., Belanto, J. J., & ... & Lander, E. S. (2017). RNA targeting with CRISPR–Cas13. *Nature*, *550*(7675), 280.
- Ayllón, J. R. (1992). *Entorno al hombre*. RIALP.
- Ayllón, J. R. (2006). *Introducción a la ética. Historia y fundamentos*. Madrid: Ediciones Palabra S.A.,
- Aznar, J. (2007). *La vida humana naciente. 200 preguntas y respuestas*. Madrid: BAC.
- Barrangou, R., & Doudna, J. A. (2016). Applications of CRISPR technologies in research and beyond. *Nature biotechnology*, *34*(9), 933.
- Bioética Wiki*. (2018). Recuperado el 11 de junio de 2018, de <https://www.bioeticawiki.com>
- Bjørn Hofmann. (2018). The gene-editing of super-ego. *Medicine, Health Care and Philosophy* .
- Bolotin, A., Quinquis, B., & Sorokin, A. E. (2005). Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin. *Microbiology*, *151*(8), 2551-2561.
- Bonas, U., & Boch, J. (2010). Xanthomonas AvrBs3 family-type III effectors: discovery and function. *Annu Rev Phytopathol*, *48*, 419-436.
- Bostrom, N. (2003). Human genetic enhancements: a transhumanist perspective. *The Journal of Value Inquiry*, *37*(4), 493-506.
- Bostrom, N., & Roache, R. (2008). Ethical issues in human enhancement. *New waves in applied ethics*, 120-152.
- Brown, K. V. (18 de enero de 2018). The First US Human CRISPR Trials Could Start Any Day Now. *GIZMODO*. Obtenido de <https://gizmodo.com/the-first-us-human-crispr-trials-could-start-any-day-no-1822201067>
- Burgos, J. (2010). *Antropología Breve. Manuales de Filosofía*. Palabra. Colección Albatros.



- Burgos, J. (Enero de 2013). ¿Qué es la bioética personalista? Un análisis de su especificidad y sus fundamentos teóricos. *Cuadernos de Bioética*, XXIV, 17-30.
- Burgos, J. M. (2012). *Introducción al Personalismo*. Madrid: Ediciones Palabra, S. A. doi:ISBN: 978-84-9840-646-7
- Capecchi, M. (1989). Altering the genome by homologous recombination. *Science*(244), 1288-1292.
- Chen, J. S., Ma, E., Harrington, L. B., Da Costa, M., Tian, X., Palefsky, J. M., & Doudna, J. A. (2018). CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science*, 6245.
- Cong, L., Ran, F., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, N., . . . Jiang, W. M. (2013). Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*(339), 819–823.
- Consejo de Europa. (1982). *Recomendación 934 relativa a la Ingeniería Genética*.
- Convenio de Oviedo. (1997). Convenio relativo a los derechos humanos ya la biomedicina. *Cuadernos de Bioética*,.
- Cox, D. B., Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Franklin, B., Kellner, M. J., Joung, J., & Zhang, F. (2017). ). RNA editing with CRISPR-Cas13. *Sciencw*, 358(6366), 1019-1027.
- Cyranoski, D. (2016). CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature*, 539(7630).
- de Galarreta, M. R., & Lujambio, A. (2017). Therapeutic editing of hepatocyte genome in vivo. *Journal of Pathology*, 67(4), 818-828.
- Deltcheva, E., Chylinski, K., Sharma, C., Gonzales, K., Chao, Y., Pirzada, Z., . . . Charpentier, E. (2011). CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature*, 471, 602–607.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, E. (2014). Informed consent and the use of gametes and embryos for research: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 101(2), 332-335.
- Filonzi, L., Franchini, N., Vaghi, M., Chiesa, S., & Marzano, F. N. (2015). The potential role of myostatin and neurotransmission genes in elite sport performances. *Journal of biosciences*, 40(3), 531-537.
- Fonfara, I., Richter, H., Bratovič, M., Rhun, A. L., & Charpentier, E. (2016). The CRISPR-associated DNA-cleaving enzyme Cpf1 also processes precursor CRISPR RNA. *Nature*, 532, 517–521.
- Gaj, T., Gersbach, C. A., & Barbas, C. F. (2013). ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends in biotechnology*(31(7)), 397-405.
- García, J. J. (2013). BIOÉTICA PERSONALISTA Y BIOÉTICA PRINCIPALISTA. *Cuadernos de Bioética*.

- Garneau, J. E., Dupuis, M. È., Villion, M., Romero, D. A., Barrangou, R., Boyaval, P., & ... & Moineau, S. (2010). The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. *Nature*, *468*(7320), 67.
- Gasiunas, G., Barrangou, R., Horvath, P., & Siksnys, V. (2012). Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*(109), E2579–E2586.
- Gaskell, G., Bard, I., Allansdottir, A., da Cunha, R., Eduard, P., Hampel, J., . . . Meijknecht, A. (2017). Public views on gene editing and its uses. *Nature biotechnology*, *35*(11), p.1021.
- Gaudelli, N. M., Komor, A. C., Rees, H. A., Packer, M. S., Badran, A. H., Bryson, D. I., & Liu, D. R. (2017). Programmable base editing of A• T to G• C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature*, *551*(7681), 464.
- Gersbach, C. A., Gaj, T., & Barbas III, C. F. (2014). Synthetic zinc finger proteins: the advent of targeted gene regulation and genome modification technologies. *Accounts of chemical research*, *47*(8), 2309-2318.
- Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Kellner, M. J., Joung, J., Collins, J. J., & Zhang, F. (2018). Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6. *Science*, *360*(6387), 439-444.
- Grady, J. (4 de diciembre de 2008). *Parents Torn Over Fate of Frozen Embryos*. Recuperado el junio de 2018, de <https://www.nytimes.com/2008/12/04/us/04embryo.html>
- Haapaniemi, E., Botla, S., Persson, J., Schmierer, B., & Taipale, J. (2018). CRISPR–Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nature Medicine*.
- Habermas, J. (2002). *El futuro de la naturaleza humana. ¿Hacia una eugenesia liberal?* Ediciones Paidós.
- Hanson, R. W., & Hakimi, P. (2008). Born to run; the story of the PEPCK-Cmus mouse. *Biochimie*, *90*(6), 838-842.
- Harrison, P. T., & Hart, S. (2017). A beginner's guide to gene editing. *Experimental physiology*.
- Humanos, C. A. (1969). Pacto de San José da Costa Rica.
- Huxley, A. (1932). *Un mundo feliz*.
- Ihry, R. J., Worringer, K. A., Salick, M. R., Frias, E., Ho, D., Theriault, K., . . . Reece-Hoyes, J. (2018). p53 inhibe la ingeniería de CRISPR-Cas9 en células madre pluripotentes humanas. *Nature Medicine*.
- International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, *409*(6822), 860.
- Jansen, R., Embden, J., Gaastra, W., & Schouls, L. (2002). Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Molecular microbiology*, *43*(6), 1565-1575.

- Jinek, M. C., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*.
- Kampmann, M. (2017). CRISPRi and CRISPRa screens in mammalian cells for precision biology and medicine. *ACS Chemical Biology*.
- Klug, W. S., Cummings, M., Spencer, C., & Palladino, A. (2013). *Conceptos de genética* (Décima ed.). Pearson Educación.
- Komor, A., Kim, Y. B., Packer, M. S., Zuris, J. A., & D., R. L. (2016). Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature*, 533(7603), 420.
- Krishan, K., Kanchan, T., Singh, B., Baryah, N., & Puri, S. (2018). Germline Editing: Editors Cautionary. *La Clinica Terapeutica*, 169(2), 58-59.
- Lander, E. S. (2016). The heroes of CRISPR. *Cell*, 164(1-2), 18-28.
- Lanphier, E., Urnov, F., Haecker, S. E., Werner, M., & Smolenski, J. (2015). Don't edit the human germ line. *Nature News*, 519(7544), 410.
- Li, L., Krymskaya, L., Wang, J., Henley, J., Rao, A., Cao, L. F., . . . Kim, K. (2013). Genomic editing of the HIV-1 coreceptor CCR5 in adult hematopoietic stem and progenitor cells using zinc finger nucleases. *Molecular Therapy*, 21(6), 1259-1269.
- Li, M., Zhao, W., Xue, X., Zhang, S., Shi, W., & Shi, J. (2015). Three pro-nuclei (3PN) incidence factors and clinical outcomes: a retrospective study from the fresh embryo transfer of in vitro fertilization with donor sperm (IVF-D. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(8), 13997.
- Liang, P., Ding, C., Sun, H., Xie, X., Xu, Y., Zhang, X., & ... Wang, Y. (2017). Correction of  $\beta$ -thalassemia mutant by base editor in human embryos. *Protein & cell*, 8(11), 811-822.
- Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., . . . Sun, Y. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & cell*, 6(5), 363-372.
- Liao, H. K., Hatanaka, F., Araoka, T., Reddy, P., Wu, M. Z., Sui, Y., & ... Guillen, P. (2017). In vivo target gene activation via CRISPR/Cas9-mediated trans-epigenetic modulation. *Cell*, 171(7), 1495-1507.
- Liu, Q., Segal, D. J., Ghiara, J. B., & Barbas, C. F. (1997). Design of polydactyl zinc-finger proteins for unique addressing within complex genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*(94), 5525-5530.
- Losada, A. (2009). "El embrión es una persona". *Comunicación pronunciada en las V Jornadas de la Asociación Española de Personalismo*. Madrid.
- Ma, H., Marti-Gutierrez, N., Park, S. W., Wu, J., Lee, Y., Suzuki, K., . . . Darby, H. (2017). Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*, 548(7668), 413-419.

- MacIntyre, A. (1966). *Historia de la ética*.
- Maeder, M. L., & Gersbach, C. A. (2016). Genome-editing technologies for gene and cell therapy. *Molecular Therapy*, 24(3), 430-446.
- Marchione, M. (15 de Noviembre de 2017). AP Exclusive: US scientists try 1st gene editing in the body. *Associated Press News*. Recuperado el 8 de Mayo de 2018, de <https://www.apnews.com/4ae98919b52e43d8a8960e0e260feb0a>
- Marías, J. (2000). La Persona. Madrid. Obtenido de <http://www.hottopos.com>
- McCaughey, T., Sanfilippo, P. G., Gooden, G. E., Budden, D. M., Fan, L., Fenwick, E., & Liang, H. H. (2016). A global social media survey of attitudes to human genome editing. *Cell stem cell*, 18(5), 569-572.
- Ministerio de Sanidad, S. S. (2017). *Interrupción Voluntaria del embarazo. Datos definitivos 2016*.
- Mojica, F. J., Juez, G., & Rodríguez-Valera, F. (1993). Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. *Molecular microbiology*, 9(3), 613-621.
- Mojica, F., Díez-Villasen, C., García-Martínez, J., & Soria, E. (2005). Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J. Mol. Evol.*(60), 174–182.
- Moscou, M., & Bogdanove, A. (2009). A simple cipher governs DNA recognition by TAL effectors. *Science*(326), 1501.
- Mundial, A. M. (2009). Declaración de Helsinki. Relaciones Internacionales.
- Mussolino, C., & Cathomen, T. (2012). TALE nucleases: tailored genome engineering made easy. *Current opinion in biotechnology*, 23(5), 644-650.
- Nelson, E., Mykitiuk, R., Nisker, J., Christilaw, J., Corey, J. A., Heaman, M., & Sherwin, S. (. (2008). Informed consent to donate embryos for research purposes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 30(9), 824-829.
- Niu, J., Zhang, B., & Chen, H. (2014). Applications of TALENs and CRISPR/Cas9 in human cells and their potentials for gene therapy. *Molecular biotechnology*, 56(8), 681-688.
- Nordberg, A., Minssen, T., Holm, S., Horst, M., Mortensen, K., & Møller, B. L. (2018). Cutting edges and weaving threads in the gene editing (Я) evolution: reconciling scientific progress with legal, ethical, and social concerns. *Journal of Law and the Biosciences*, 5(1), 35-83.
- ONU, L. A. (2005). Declaración de las Naciones Unidas sobre la Clonación Humana .
- Organización de las Naciones Unidas, O. (1948). Declaración Universal de Derechos Humanos. Obtenido de [https://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR\\_Translations/spn.pdf](https://www.ohchr.org/EN/UDHR/Documents/UDHR_Translations/spn.pdf)

- Ormond, K. E., Mortlock, D. P., Bombard, Y., Brody, L. C., Faucett, W. A., & Musunuru, K. (2017). Human germline genome editing. *The American Journal of Human Genetics*, *101*(2), 167-176.
- Ousterout, D. G., & Gersbach, C. A. (2016). The development of TALE nucleases for biotechnology. *Humana Press*, 27-42.
- Pascual, F. (12 de Junio de 2017). Discriminaciones genéticas y aborto selectivo. *ForumLibertas*. Obtenido de <http://www.forumlibertas.com/discriminaciones-geneticas-aborto/>
- Perera, J., Tormo, A., & García, J. (2002). *Ingeniería Genética, Preparación, Análisis, Manipulación y Clonaje de ADN*. España: Editorial Síntesis.
- Pierce, B. A. (2009). *Genética: Un enfoque conceptual*. Médica Panamericana.
- Pintado, Á. G. (15 de Octubre de 1980). Paul Berg, Walter Gilbert y Frederick Sanger, más cerca del control genético. *EL PAÍS*. Obtenido de <https://elpais.com>
- Potter, V. R. (1970). Bioethics, the science of survival. *Perspectives in biology and medicine*, *14*(1), 127-153.
- Pourcel, C., Salvignol, G., & Vergnaud, G. (2005). CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies. *Microbiology*, *151*(3), 653-663.
- Qasim, W., Zhan, H., Samarasinghe, S., Adams, S., Amrolia, P., Stafford, S., & Ghorashian, S. (2017). Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Science translational medicine*, *9*(374).
- RAE, R. A. (2018). *Diccionario*. Recuperado el junio de 2018, de <http://dle.rae.es>
- Reardon, S. (2015). Global summit reveals divergent views on human gene editing. *Nature*, *528*(7581), 173.
- Reardon, S. (2016). First CRISPR clinical trial gets green light from US panel. *Nature News*.
- Rehmann-Sutter, C. (2018). Why Human Germline Editing is More Problematic than Selecting Between Embryos: Ethically Considering Intergenerational Relationships. *The New Bioethics*, *24*(1), 9-25.
- Resolución del Parlamento Europeo. (1989). *SOBRE LOS PROBLEMAS ÉTICOS Y JURÍDICOS DE LA MANIPULACIÓN GENÉTICA*.
- Rouet, P., Smih, F., & Jasin, M. (1994). Introduction of double-strand breaks into the genome of mouse cells by expression of a rare-cutting endonuclease. *Mol. Cell. Biol*(14), 8096-8106.
- Sander, J. D., & Joung, J. K. (2014). CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nature biotechnology*, *32*(4), 347.

- Scheufele, D. A., Xenos, M. A., Howell, E. L., Rose, K. M., Brossard, D., & Hardy, B. W. (2017). US attitudes on human genome editing. *Science*, *6351*, 553-554.
- Sgreccia, E. (2009). *Manual de Bioética, tomo I. Fundamentos y ética biomédica*. BAC.
- Shevidi, S., Uchida, A., Schudrowitz, N., Wessel, G. M., & Yajima, M. (2017). Single nucleotide editing without DNA cleavage using CRISPR/Cas9-deaminase in the sea urchin embryo. *Developmental Dynamics*, *246*(12), 1036-1046.
- Solana, E. P. (29 de nov de 2011). Tema 14 BIOÉTICA, CONCEPCIONES ANTROPOLÓGICAS Y CORRIENTES ACTUALES. Obtenido de <http://dspace.ceu.es>
- Talbot, M. (2015). *Bioethics: an introduction* (Tercera ed.). Cambridge University Press.
- Tang, L., Zeng, Y., Du, H., . . . Liu, J. (2017). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Molecular Genetics and Genomics*, *292*(3), 525-533.
- Tebas, P., Stein, D., Tang, W. W., Frank, I., Wang, S. Q., Lee, G., & Holmes, M. C. (2017). Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *New England Journal of Medicine*, *370*(10), 901-910.
- Uchiyama, M., Nagai, A., & Muto, K. (2018). Survey on the perception of germline genome editing among the general public in Japan. *Journal of human genetics*, *1*.
- Urnov, F., Rebar, E. J., Holmes, M. C., Zhang, H. S., & Gregory, P. D. (2010). Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nature Reviews Genetics*, *11*(9), 636-646.
- Vassena, R., Heindryckx, B., Peco, R., Pennings, G., Raya, A., Sermon, K., & Veiga, A. (2016). Genome engineering through CRISPR/Cas9 technology in the human germline and pluripotent stem cells. *Human reproduction update*, *22*(4), 411-419.
- Watson James, D. (2000). *La doble hélice*.
- Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953). Molecular structure of nucleic acids. *Nature*, *171*(4356), 737-738.
- Wikipedia. *La enciclopedia libre*. (2018). Recuperado el 4 de Junio de 2018, de [https://es.wikipedia.org/wiki/Prueba\\_de\\_concepto](https://es.wikipedia.org/wiki/Prueba_de_concepto)
- Wikipedia. *La enciclopedia libre*. (2018). Recuperado el 2018 de Mayo de 21, de [https://es.wikipedia.org/wiki/Un\\_mundo\\_feliz](https://es.wikipedia.org/wiki/Un_mundo_feliz)
- Winblad, N., & Lanner, F. (2017). Biotechnology: At the heart of gene edits in human embryos. *Nature*, *548*(7668), 398.
- Zhang, Y., Long, C., Li, H., McAnally, J. R., Baskin, K. K., Shelton, J. M., & Olson, E. N. (2017). CRISPR-Cpf1 correction of muscular dystrophy mutations in human cardiomyocytes and mice. *Science advances*, *3*(4). doi:10.1126/sciadv.1602814

## ANEJO I Tabla Estudios preclínicos representativos de edición de genes para terapia génica y celular

Tabla Estudios preclínicos representativos de edición de genes para terapia génica y celular (Maeder & Gersbach, 2016)

<i>Diana</i>	<i>Estrategia</i>
<b>Infecciones virales</b>	
<i>VIH</i>	Inactivar receptores del HIV (CCR5, CXCR4) Bloqueo de factores del huésped esenciales (LEDGF/p75) Eliminar el genoma viral Integración dirigida de factores antivirales
<i>Virus de la Hepatitis B</i>	Inhibir replicación viral
<i>Virus Herpes simplex</i>	Inhibir replicación viral
<i>Virus del Papiloma humano</i>	Inactivar genes virales esenciales
<i>Inmunoterapia con células T</i>	Noquear receptores de células T endógenos Noquear antígenos propios Noquear el receptor de glucocorticoides Noquear inhibidores de puntos de control
<b>Desordenes hematológicos</b>	
<i>X-SCID</i>	en células T y CD34+ HSCs
<i>ADA-SCID</i>	Modificación gen en líneas celulares
<i>RS-SCID</i>	Corregir el gen en iPSCs del paciente
<i>Anemia falciforme y <math>\beta</math>-talasemia</i>	Corrección de las mutaciones de $\beta$ -globina en iPSCs Corrección de las mutaciones de $\beta$ -globina en CD34+ HSCs Inactivación del potenciador de BCL11A
<b>Edición génica dirigida en hígado</b>	
<i>Hemofilia</i>	Adición dirigida de cDNA en un gen endógeno
<i>Reemplazo enzimático</i>	Adición dirigida de un gen al locus albumina locus para la hemofilia y desordenes de almacenamiento lisosomal
<i>Tirosinemia tipo I</i>	Corrección génica en el hígado de ratones
<i>PCSK9</i>	Disrupción génica en hígado de ratón para bajar el colesterol
<i>deficiencia <math>\alpha</math>-1-antitripsina</i>	Corrección génica en iPSCs humanas y diferenciadas en células hepáticas
<b>Desordenes neuromusculares</b>	
<i>Distrofia muscular de Duchenne</i>	Inserción dirigida ex vivo de los exones faltantes Inserción dirigida ex vivo de un mini gen terapéutico Corrección ex vivo con NHEJ de una mutación con desplazamiento de la pauta de lectura Restauración ex vivo de la pauta de lectura por delección de un exón Restauración in vivo de la pauta de lectura por delección de un exón
<b>Desordenes epiteliales</b>	
<i>Epidermolisis bullosa</i>	Corrección génica en fibroblastos y iPSCs
<b>Desordenes oculares</b>	
<i>Amaurosis Congenita de Leber</i>	Delección de un sitio de <i>splicing</i> aberrante
<b>Desordenes respiratorios</b>	
<i>Fibrosis cística</i>	Corrección génica en células madre Corrección génica en epitelio de pulmón de ratón
<b>Antimicrobiales</b>	
<i>Infección bacteriana</i>	Reducción de infección bacteriana en modelos Eliminar las bacterias usando sistema CRISPR tipo I

## ANEJO II. LICENCIAS DE FIGURAS

Figura 1.

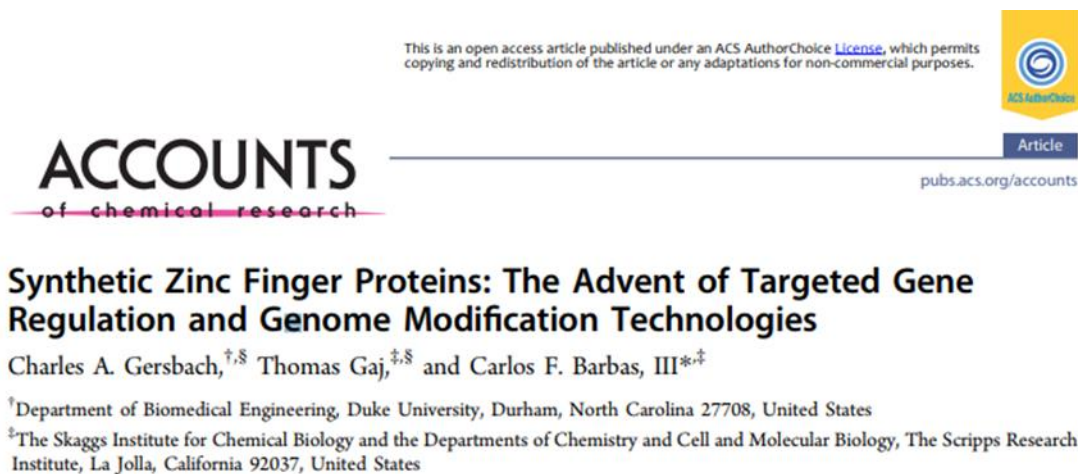


Figura 2.

License Number	4355230765941
License date	May 24, 2018
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature Reviews Genetics
Licensed Content Title	Genome editing with engineered zinc finger nucleases
Licensed Content Author	Fyodor D. Urnov, Edward J. Rebar, Michael C. Holmes, H. Steve Zhang, Philip D. Gregory
Licensed Content Date	Sep 1, 2010
Licensed Content Volume	11
Licensed Content Issue	9
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	no
Title	EDICIÓN GÉNICA EN HUMANOS
Instructor name	Jaime Cebolla
Institution name	Universitat Politècnica de València
Expected presentation date	Jun 2018
Order reference number	10.1038/hrg2842
Portions	Figure 3: Types of genome editing made possible using zinc finger nucleases
Requestor Location	Universitat Politècnica de València



Figura 3.

License Number	4355340216098
License date	May 24, 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Current Opinion in Biotechnology
Licensed Content Title	TALE nucleases: tailored genome engineering made easy
Licensed Content Author	Claudio Mussolino, Toni Cathomen
Licensed Content Date	Oct 1, 2012
Licensed Content Volume	23
Licensed Content Issue	5
Licensed Content Pages	7
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of translations	1
Languages	Spanish
Original figure numbers	Figure 1
Title of your thesis/dissertation	EDICIÓN GÉNICA EN HUMANOS
Publisher of new work	Universitat Politecnica de València
Author of new work	Jaime Cebolla
Expected completion date	Jun 2018
Estimated size (number of pages)	1
Requestor Location	Universitat Politecnica de València

Figura 4.

License Number	4355460175308
License date	May 24, 2018
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature Biotechnology
Licensed Content Title	Applications of CRISPR technologies in research and beyond
Licensed Content Author	Rodolphe Barrangou, Jennifer A Doudna
Licensed Content Date	Sep 8, 2016
Licensed Content Volume	34
Licensed Content Issue	9
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-commercial (non-profit)
Format	electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	no
Title	EDICIÓN GÉNICA EN HUMANOS
Instructor name	Jaime Cebolla
Institution name	Universitat Politècnica de València
Expected presentation date	Jun 2018
Portions	Figure 5 Genome editing redefined
Requestor Location	Universitat Politècnica de València

Tabla 1.

License Number	4355860607506
License date	May 25, 2018
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Journal of Hepatology
Licensed Content Title	Therapeutic editing of hepatocyte genome in vivo
Licensed Content Author	Marina Ruiz de Galarreta, Amaia Lujambio
Licensed Content Date	Oct 1, 2017
Licensed Content Volume	67
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	11
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Languages	Spanish
Original figure numbers	Table 1
Title of your thesis/dissertation	EDICIÓN GÉNICA EN HUMANOS
Publisher of new work	Universitat Politècnica de València
Author of new work	Jaime Cebolla
Expected completion date	Jun 2018
Estimated size (number of pages)	1
Requestor Location	Universitat Politècnica de València

## Tabla ANEJO I.

*review*

Official journal of the American Society of Gene &amp; Cell Therapy

**MTOpen****Genome-editing Technologies for Gene and Cell Therapy**Morgan L Maeder<sup>1</sup> and Charles A Gersbach<sup>2-4</sup>

## Figura 5.

License Number	4355860395382
License date	May 25, 2018
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature
Licensed Content Title	Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage
Licensed Content Author	Alexis C. Komor, Yongjoo B. Kim, Michael S. Packer, John A. Zuris, David R. Liu
Licensed Content Date	Apr 20, 2016
Licensed Content Volume	533
Licensed Content Issue	7603
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-commercial (non-profit)
Format	electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Will you be translating?	yes, without original language
Number of languages	1
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	no
Title	EDICIÓN GÉNICA EN HUMANOS
Instructor name	Jaime Cebolla
Institution name	Universitat Politècnica de València
Expected presentation date	Jun 2018
Portions	Figure 1
Specific Languages	Spanish
Requestor Location	Universitat Politècnica de València

Figura 6.

License Number	4355860972076
License date	May 25, 2018
Licensed Content Publisher	The American Association for the Advancement of Science
Licensed Content Publication	Science
Licensed Content Title	CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity
Licensed Content Author	Janice S. Chen,Enbo Ma, Lucas B. Harrington, Maria Da Costa, Xinran Tian, Joel M. Palefsky, Jennifer A. Doudna
Licensed Content Date	Apr 27, 2018
Licensed Content Volume	360
Licensed Content Issue	6387
Volume number	360
Issue number	6387
Type of Use	Thesis / Dissertation
Requestor type	Scientist/individual at a research institution
Format	Print and electronic
Portion	Figure
Number of figures/tables	1
Order reference number	
Title of your thesis / dissertation	EDICIÓN GÉNICA EN HUMANOS
Expected completion date	Jun 2018
Estimated size(pages)	1
Requestor Location	Universitat Politecnica de València C/Csta Godofredo Buenosaires n24  Castellón de la Plana, Castellón 12005 Spain Attn: Universitat Politecnica de València
Billing Type	Invoice
Billing address	Universitat Politecnica de València C/Camí de Vera, s/n