

USO DE LAS TÉCNICAS DE EDICIÓN DEL GENOMA EN LA LÍNEA GERMINAL. CUESTIONES CIENTÍFICAS, ÉTICAS Y JURÍDICAS

Joaquín
Jiménez González

Médico Adjunto. Servicio de Urgencias. H.U. Rafael Méndez-Lorca (Murcia)
Doctor en Derecho. Centro de Estudios en Bioderecho, Ética y Salud
Universidad de Murcia

SUMARIO

1. Introducción: definición y uso actual de las técnicas de edición del genoma. 2. Aspectos científicos. 3. Aspectos jurídicos. 3.1 Normativa nacional. 3.2 Normativa supranacional. 3.2.1. Declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos, de 11 de noviembre de 1997. 3.2.2. Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina, o Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, de 4 de abril de 1997. 3.2.3. Otras normativas supranacionales. 3.3 Normativa internacional. **4. Aspectos éticos.** 4.1 Evolución de la opinión de la comunidad científica. 4.2 del genoma para eliminar un gen mutado que ocasiona una enfermedad genética grave 4.3 Mejora genética. **5. Conclusiones. 6. Bibliografía.**

RESUMEN

Las técnicas de edición del genoma ya son empleadas en la medicina, la biología y las ciencias de la salud. Su asombrosa precisión para eliminar un gen, alterado o no, para sustituirlo por otro a un costo asequible para muchos laboratorios, y las extraordinarias posibilidades que ofrece, suponen un punto de inflexión en la biomedicina. Sin duda, la aplicación más controvertida es su uso para modificar el genoma de la línea germinal humana, que actualmente está en debate. En este artículo describiremos la técnica y su uso en la actualidad. Posteriormente analizaremos los aspectos científicos, jurídicos y éticos implicados, y estudiaremos la viabilidad de la técnica para prevenir una enfermedad genética grave, el tratamiento de las enfermedades raras y la mejora genética.

PALABRAS CLAVE

Técnicas de edición del genoma, línea germinal, células somáticas, CRISPR, genoma, CAR-T, Convenio de Oviedo.

ABSTRACT

Genome editing techniques are already used in medicine, biology and health sciences. Its amazing precision in eliminating a gene, altered or not, to replace it with another at an affordable cost for many laboratories, and the extraordinary possibilities it offers, represent a turning point in biomedicine. By far the most controversial application is its use to modify the human germline genome, which is currently under debate. In this article we will describe the technique and its use today. Later we will analyze the scientific, legal and ethical aspects involved, and we will study the feasibility of the technique to prevent a serious genetic disease, the treatment of rare diseases and genetic improvement.

KEYWORDS

Genome editing techniques, germline, somatic cells, CRISPR, genome, CAR-T, Oviedo Convention.

1. INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN Y USO ACTUAL DE LAS TÉCNICAS DE EDICIÓN DEL GENOMA

Las técnicas de edición del genoma realmente han convivido con el ser humano desde sus orígenes. Efectivamente, el sistema CRISPR-Cas9 es un mecanismo de defensa que poseen algunas bacterias para reconocer virus invasores, trocearlos y utilizar esos fragmentos para inmunizarlas frente a ellos¹.

Hoy día se emplean en agricultura, botánica, zoología y, por supuesto, en humanos, tanto en investigación como en la aplicación de tratamientos y medidas preventivas. Ejemplo de ello es la modificación genética de vectores transmisores de enfermedades, como la introducción de mosquitos macho estériles en poblaciones, para controlar enfermedades como la malaria², o la modificación en animales para crear resistencia a enfermedades, mejorar el bienestar animal o incrementar su valor productivo. En agricultura se aplica en productos o alimentos destinados al consumo animal o humano³. En

1 El CRISPR es una cadena de secuencias repetidas de ADN perteneciente al genoma de la bacteria, que están separadas entre sí por secuencias espaciadoras de unos 36 genes. De ahí la denominación, “*clustered regularly interspaced short palindromic repeats* » (CRISPR), esto es, «repeticiones palindrómicas breves, agrupadas y espaciadas de forma regular”. Estas secuencias se acompañan de un grupo de genes que se les denominó *Cas* (de la inicial *CRISPR-associated*). Esa información genética es capaz de transcribirse y procesarse en una molécula de ácido ribonucleico (ARN) acompañada de la proteína *Cas*. Cuando la bacteria es infectada por un virus reconoce el ADN de éste, ya que la secuencia CRISPR es un recuerdo genético de una infección anterior, producida en una bacteria antecesora suya. Así, la molécula CRISPR-Cas se unirá al ADN del virus por complementariedad, y esto será el detonante para que la proteína *Cas* corte el ADN con absoluta precisión, provocando su inactivación. Para más información, se puede consultar The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. *Human Genome Editing. Science, ethics and governance*, The National Academies Press, Washington DC, 2017, pp 218-224, y TORRES, S. «Desafíos éticos y jurídicos de las nuevas tecnologías genómicas “reescribir el genoma: un sueño al alcance de la mano”», en la página web Studylib: <https://studylib.es/doc/7747586/desaf%C3%ADos-%C3%A9ticos-y-jur%C3%ADdicos-de-las-nuevas-tecnolog%C3%ADas> (consultado 27/07/2022).

2 HAMMOND, A. et al, “A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*”, *Nature Biotechnology*, 2016, vol. 34, n.º1, pp 78-83.

3 Un ejemplo de ello fue el desarrollo de trigo bajo en gluten mediante técnica CRISPR por el Instituto de Agricultura sostenible del CSIC en Córdoba. Finalmente el Tribunal de Justicia de la Unión Europea impidió en 25 de julio de 2018 (asunto C-528/18) el cultivo de este trigo, al equipararlo a organismos genéticamente modificados (OMG). Se puede consultar PAYAN ELLACURÍA, E., “la multidisciplinariedad de las Ciencias Jurídicas, una reflexión interdisciplinar sobre el futuro de la edición genética alimentaria ante el principio de precaución”. En Valencia Sáiz, A. /dir.); Sánchez-Archidona Hidalgo, G. (coord.); Pastor García, A. (coord): *Desafíos Actuales del Derecho. Aportaciones presentadas al II Congreso Nacional de Jóvenes Investigadores en Ciencias Jurídicas*, EUMED, Málaga, 2020, pp. 216-218.

humanos se han conseguido xenotrasplantes (trasplantes de tejido animal a personas) con resultados esperanzadores⁴, se han creado modelos celulares que nos permiten conocer los mecanismos implicados en la aparición de enfermedades oncológicas⁵, y sistemas de transporte que conducen el sistema CRISPR a células específicas para combatir diversas enfermedades, como las cataratas congénitas, la enfermedad de Huntington, la demencia frontotemporal e incluso la esclerosis lateral amiotrófica. El tratamiento CAR-T es el más conocido y se emplea en patología oncológica⁶.

Parece que para estas aplicaciones no se suscita duda. Sin embargo, sí que plantea debate su uso en la línea germinal humana, esto es, en embriones y gametos sexuales humanos. Analizaremos la cuestión desde el punto de vista del bioderecho, exponiendo los aspectos científicos, jurídicos y éticos implicados, para finalmente llegar a unas conclusiones.

2. ASPECTOS CIENTÍFICOS

Toda modificación genética en la línea germinal es susceptible de ser transmitida a las siguientes generaciones. No ocurre así cuando se aplica la edición genética en células somáticas, salvo que se realizara una transferencia nuclear con ADN editado a un ovocito. Este axioma es uno de los principales motivos por los que se cuestiona la edición genética en la línea germinal.

La técnica tiene un costo relativamente bajo y el procedimiento es sencillo, por lo que podría ser realizada sin dificultad por muchos laboratorios. Todavía existe escaso control sobre la reparación del ADN tras la aplicación de la técnica, y no puede garantizarse la eficacia y seguridad necesaria para aplicarla en la línea germinal. Además, la mayoría

4 En 14 de enero de 2022, la revista *Nature* publicó el primer trasplante de un corazón modificado de cerdo en una persona. En REARDON, S. “First pig-to-human heart transplant: What can scientists learn?”, *Nature*, 2022, vol. 601, pp 305-306. También puede consultarse RYCZEK, N. et al, “CRISPR/Cas Technology in Pig-to-Human Xenotransplantation Research”, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol.22, n.º6, 3196.

5 Como el sistema generado en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas para generar un modelo celular de sarcoma de Ewing, en TORRES-RUIZ, R., «Efficient Recreation of t(11;22) EWSR1-FLI1+ in Human Stem Cells Using CRISPR/Cas9», *Stem Cell Reports*, 2017, vol. 8, n.º 5, pp 1408–1420.

6 El tratamiento CAR-T consiste en la modificación de las células T, del sistema inmune del organismo, para que ataquen de forma dirigida a las células cancerosas, mediante la creación de un receptor especial (CR, receptor de antígeno quimérico o *chimeric antigen receptor*), que se une de forma específica a éstas.

de la población tiene inmunidad humoral y tumoral frente a la proteína *Cas9*, ya que es obtenida de bacterias comunes en infecciones respiratorias altas que ha padecido casi toda la población, como el *streptococcus aureus* o el *streptococcus piogenes*⁷.

Luego a nivel científico sería necesario controlar la prueba para aplicarla sobre la línea germinal.

Ello no ha impedido la aprobación de la técnica en diversos países para la investigación de la línea germinal. En España, la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA) autorizó en 2020 el proyecto del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), liderado por la Dra. Anna Veiga, que consistió en la silenciación de genes específicos en fases tempranas, para estudiar las fases del desarrollo en 40 embriones que posteriormente fueron eliminados⁸.

En Reino Unido, el Comité de Licencias de la HFEA (*Human Fertilisation and Embryology Authority*) aprobó una solicitud en febrero de 2016 del Instituto Francis Crick por el que se autorizó una licencia de investigación, que profundizó en el papel clave del gen OCT4 en las primeras etapas de desarrollo embrionario⁹.

3. ASPECTOS JURÍDICOS

3.1 Normativa nacional

En España la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (LTRHA), tuvo la previsión de articular criterios respecto a la aplicación de *técnicas terapéuticas en el embrión*. Si bien en el momento de publicación de la ley no existían las técnicas de edición genómica, actualmente el artículo 13 podría responder a ellas. Podemos decir que la LTRHA fue novedosa en este aspecto y respecto a otras normas de carácter internacional. No obstante, la realización en nuestro país de estas técnicas está impedida por la posible contradicción con el artículo 13 del Convenio del Consejo

7 MONTOLIU, L., *Editando genes: recorta, pega y colorea*, 3ª ed., Next-Door Publishers, Pamplona, 2021, pp 221-224.

8 ANSEDE, M. "Autorizada la modificación de los genes de 40 embriones humanos en España", publicado el 10 de febrero de 2020, en la web de El País: https://elpais.com/elpais/2020/02/10/ciencia/1581359329_317929.html#:~:text=E1%20equipo%20de%20Veiga%2C%20del,del%20%C3%B3vulo%20y%20el%20espermatozoide (consultado el 27/07/2022).

9 FOGARTY, N.M.E., et al., «Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis», *Nature*, 2017, vol. 550, n.º 7674, pp 67-73.

de Europa sobre Derechos Humanos y Biomedicina (CDHB), de 4 de abril de 1997, comúnmente denominado *Convenio de Oviedo*, que más adelante analizaremos, y por ser necesaria la autorización de centros sanitarios y equipos cualificados por real decreto, actualmente no realizado y según dispone el apartado 13.2.d) LTRHA. Así mismo, el artículo 26.2.c.10.ª LTRHA considera infracción grave la intervención genética con "fines no terapéuticos o terapéuticos no autorizados".

La prohibición de estas técnicas parece más condicionada por la normativa supranacional que por la española. Así, el Código Penal en su artículo 159.1 desautoriza las prácticas que manipulen genes humanos, de manera que se altere el genotipo, "con finalidad distinta a eliminar o disminuir taras o enfermedades graves", pero precisamente el fin médico de las técnicas de edición del genoma es suprimir un gen mutado que produce una enfermedad. Y el artículo 1.1.b) LTRHA, establece como uno de sus fines la regulación la práctica de las técnicas de reproducción humana asistida en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético.

Luego puede entenderse que la normativa española podría aceptar la posibilidad de editar genes humanos si la legislación supranacional a la que se debe por ratificación en sus criterios fuera modificada.

Analizando detenidamente el artículo 13 LTRHA, el apartado 13.1 permite la intervención del preembrión para tratar una enfermedad o impedir su transmisión cuando sea de un "diagnóstico preciso, grave o muy grave, con posibilidades razonables de mejoría o curación" (Art.13.2.b), lo cual abre la posibilidad de emplear las técnicas sin esperar que se eliminara la patología, lo que en medicina se denomina remisión de enfermedad, pudiéndose aplicar pues para la disminución de síntomas. Además faculta el uso aun existiendo terapias alternativas, ya que no se hallan criterios legales que lo prohíban¹⁰. Ello nuevamente se enfrenta a criterios supranacionales, ya que la Recomendación 1046 (1986) del Consejo de Europa dispone con claridad la inexcusable condición de no ser posible otro tratamiento¹¹.

10 Al contrario que en el caso del test genético preimplantacional, para el que el artículo 12 LTRHA establece la posibilidad de uso únicamente cuando no haya posibilidad de tratamiento postnatal.

11 Anexo de la Recomendación 1046 (1986) del Consejo de Europa sobre el Uso de los Embriones y Fetos Humanos con Fines Diagnósticos, Terapéuticos, Científicos, Industriales y Comerciales, de 24 de septiembre de 1986, apartado B: "No se permitirá la terapia en embriones *in-vitro* o *in-utero*, en el feto *in-utero*, salvo que sea por enfermedades embriónicas muy claras y diagnosticadas con precisión, con pronóstico grave o extremadamente malo, cuando no sea posible otra solución, y la terapia ofrecerá garantías razonables de un tratamiento que se pueda realizar con éxito".

El artículo 13 LTRHA desautoriza además estas técnicas cuando puedan modificar “los caracteres hereditarios no patológicos” o se busque “la selección de individuos o de la raza”. El primer criterio impediría la edición del genoma para la mejora de las cualidades humanas, pero no imposibilita su uso para evitar una enfermedad genética grave. Por otro lado, la modificación de la línea germinal en ese caso no significa una intención de seleccionar personas; es un medio para evitar una enfermedad, aunque conlleve la transmisión a generaciones futuras de un gen que ha sustituido a otro alterado por una mutación. Para muchos este pequeño cambio en el modelo genético es inadmisibles; podría entenderse si la sustitución genética conlleva una modificación real de otras funciones del individuo, no solo la eliminación de padecer la enfermedad. Pero si el objetivo cumplido es únicamente éste o paliar sus síntomas, sin duda se trata de un beneficio tanto para la persona que va a nacer como para su descendencia. La reticencia es sobre todo ética y cultural, porque desde la perspectiva actual, muchos entienden que una modificación genética conduce a la creación de élites sociales por causa genética. Pero es dudoso que pueda entenderse así cuando el resultado es la curación o mejoría de una enfermedad genética grave. La aceptación en igualdad del otro no depende de la técnica en sí, sino del respeto a la dignidad de toda persona. Si la sustitución de un gen mutado es excusa para afirmar la creación de una raza es evidencia de los problemas que hoy día existen de una parte de la sociedad para aceptar estas nuevas técnicas.

3.2 Normativa supranacional

3.2.1. Declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos, de 11 de noviembre de 1997

El artículo 1 de la declaración establece, en sentido simbólico, que el genoma humano es patrimonio de la humanidad. Con ello se quiso construir un muro de contención frente a los recientes avances en el campo de la biotecnología genética humana, y en defensa del genotipo de las futuras generaciones. Pero el desarrollo de nuevos tratamientos sobre las enfermedades genéticas pasa por la investigación del ADN y ello indefectiblemente aboca a su intervención, aunque sea de modo experimental. Por tanto, la afirmación del artículo 1 parece precipitada y poco reflexionada, quizás llevada por un justificable principio de precaución ante el desconocido desarrollo de las técnicas de reproducción humana asistida en aquel entonces, y es posible que dicho artículo no sea modificado.

3.2.2. Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina, o Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, de 4 de abril de 1997.

Sin duda es la norma que ha conseguido mayor cohesión respecto a la Biomedicina a nivel internacional. Fue firmada y ratificada por España en 23 de julio de 1999, por lo que es vinculante respecto a la intervención del ADN y las técnicas de reproducción humana asistida. Su capítulo IV establece criterios relacionados con el genoma humano, siendo los artículos 11 y 14 los que principalmente afectan a las técnicas de edición genética.

Artículo 11 CDHB

Este artículo prohíbe toda discriminación de la persona por causa de su patrimonio genético, entendiendo tanto de la derivada de una intervención embrionaria como de las personas de su entorno. De acuerdo con el apartado 76 del Informe Explicativo del CDHB, el convenio establece el deber de garantizar los derechos y libertades derivados, por lo que podemos afirmar que el CDHB incorpora nuevos derechos al marco jurídico establecido previamente.

Algunas aplicaciones podrían derivar con mayor probabilidad en situaciones de discriminación, como una mejora genética. De hecho es uno de los principales obstáculos para la aceptación de la edición genómica en este caso¹².

Sin embargo, como se expuso previamente, la eliminación de un gen mutado que origina una enfermedad genética grave no debería causar situaciones de discriminación. Más al contrario, la propia enfermedad es la que podría producir el rechazo social y la falta de oportunidades de la persona afectada.

Artículo 13 CDHB.

Este controvertido artículo determina las intervenciones sobre el genoma humano y en su lectura rápida parece contundente. Admite la intervención del genoma por razones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, especificando “sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia”.

12 CAMPS, V., “¿Qué hay de malo en la eugenesia?”, *Isegoría: Revista de filosofía moral y política*, 2022, n.º27, p 61, por la comentada creación de élites genéticas, mejoradas respecto a sus congéneres, y que conduciría irremediabilmente a un desigualdad social.

Pero ello constituye una incongruencia ampliamente debatida, como a continuación expondremos. Para algunos autores el art. 13 CDHB impone una prohibición absoluta a la intervención de la línea germinal¹³, mientras que otros afirman que el convenio dejó conscientemente la posibilidad de intervenirla en determinadas situaciones¹⁴.

Partamos de lo que parece obvio. El art. 13 CDHB pretende como objetivo la protección del embrión y el patrimonio genético humano, estableciendo los límites de intervención¹⁵. Por ello parece obvio que autoriza la edición genética en células somáticas, esto es, cualquiera que no pertenezca al tejido embrionario, como piel, músculo, tejido adiposo y otros. Esta intervención no modifica el genoma de la descendencia, y cumple los criterios del convenio mientras que esté relacionada al tratamiento, diagnóstico o prevención de una enfermedad. Un buen ejemplo es el empleo de células CAR-T, anteriormente expuesto, para combatir patologías de tipo oncológico¹⁶.

Según expone el apartado 90 del Informe Explicativo del CDHB, el art. 13 CDHB prohíbe las intervenciones dirigidas “a la modificación de características genéticas que no están asociadas a una enfermedad”. Por tanto, este criterio impediría la mejora genética, pero autoriza la modificación cuando se persigue un fin médico, y posiblemente la eliminación de genes mutados que impiden el desarrollo de capacidades habitualmente propias de las personas. Ello abre un complejo debate ético, porque podría entenderse que se está equiparando *discapacidad* y *enfermedad*, que no son lo mismo, en una situación en la que podría eliminarse la posibilidad de padecer

13 Como RAPOSO, V.L., “The convention of human rights and biomedicine revisited: Critical assessment”, *The International Journal of Human Rights*, 2016, vol. 20 n.º 8, p 129, ANDORNO, R., “The Oviedo Convention: A European Legal Framework at the Intersection of Human Rights and Health Law”, *Journal of International Business and Law*, 2005, vol. 2, n.º 4, p 140, o BELLVER CAPELLA, V., “Los Diez Primeros Años del Convenio Europeo sobre Derechos Humanos y Biomedicina: Reflexiones y Valoración”, *Cuadernos de Bioética*, 2008, vol. 19, n.º 3, p 408.

14 DE MIGUEL, I., LAZCOZ, G., «El Convenio de Oviedo, veinte años después de su firma. Algunas sugerencias de enmienda», *Quaestio Iurus*, 2018, vol. 11, n.º 1, p 450.

15 Así, el apartado 89 del Informe Explicativo del CDHB afirma que «mientras que los avances en este campo pueden proporcionar un gran beneficio a la humanidad, su empleo abusivo puede poner en peligro no sólo al individuo, sino a la especie en sí misma», expresando el temor a la modificación intencionada «para producir individuos o grupos» con ciertas características o cualidades seleccionadas.

16 De hecho, el apartado 92 del Informe Explicativo del CDHB manifiesta que «el artículo no prohíbe las intervenciones de tipo somático que podrían tener efectos secundarios no deseados en la línea germinal».

una limitación de una enfermedad que la mayoría de las personas seguramente desearían no tener¹⁷.

Así mismo, el apartado 91 del Informe Explicativo prohíbe la intervención que introduzca cualquier cambio en el genoma de los descendientes, pero lo particulariza en la modificación de espermatozoides u óvulos destinados a la fecundación, y la autoriza en investigaciones sin ánimo de realizar un embarazo¹⁸. Es llamativo que este apartado no aluda a las modificaciones genéticas del embrión. Y es que, como mencionamos anteriormente, parece que hubiera una clara intencionalidad para dejar abierta la puerta a la una futura intervención del genoma embrionario.

Por otro lado, si se realiza una interpretación abierta del art. 13 CDHB, deberían prohibirse otras técnicas que modifican el genoma de la descendencia, como la donación mitocondrial¹⁹ o el test genético preimplantacional, que mediante la selección embrionaria realiza una intervención indirecta de la herencia genética. De hecho, podemos considerar que el TGP introduce una mejora genética en las siguientes generaciones, al evitar la transmisión de enfermedades genéticas de carácter grave, como la espina bífida o el síndrome de Down, cuya incidencia va disminuyendo con los años y tienen tendencia a desaparecer²⁰. Sin embargo, la legislación del TGP es ampliamente aceptada entre la comunidad científica y expertos en bioética y bioderecho; incluso las

17 Ateniéndonos a la subjetividad del concepto de salud de las definiciones de la OMS o del Informe Hastings Center de Nueva York, descrita como «la experiencia de bienestar e integridad del cuerpo y la mente. La salud se caracteriza por la ausencia de males de consideración y, por tanto, por la capacidad de una persona para perseguir sus metas vitales y desenvolverse adecuadamente en contextos sociales y laborales habituales», en *Los fines de la medicina* (traducción al español de *The goals of medicine. Setting new priorities*. Hastings Cent Rep, 1996, vol. 26, n.º 6, supl., pp S1-S27, 2ª ed, Fundació Grifols y Lucá, Barcelona, 2007, p 35).

18 Apartado 91 del Informe Explicativo del CDHB: “Se prohíben las intervenciones que traten de introducir cualquier modificación en el genoma de los descendientes. Así pues, no se permiten en particular la modificación de espermatozoides u óvulos para la fecundación. La investigación médica dirigida a introducir modificaciones en los espermatozoides u óvulos destinados a la fecundación sólo se permitirá *in vitro* y con la aprobación de la correspondiente institución ética o legal”.

19 La donación mitocondrial tiene como objetivo evitar enfermedades genéticas graves provocadas por un gen mutado que se encuentre en el ADN de la mitocondria, un orgánulo del citoplasma celular, externo al núcleo. Para ello puede transferirse el núcleo del embrión alterado a otro embrión sano, tras haber extraído previamente su propio núcleo (*maternal spindle transfer*, MST), o bien transferir el huso mitótico del gameto femenino alterado a otro gameto femenino sano, tras extraer su propio huso mitótico (*pronuclear transfer*, PNT). Para más información puede consultarse JIMÉNEZ GONZÁLEZ, J., *Selección de embriones y mejora genética*, Ed Aranzadi, Cizur Menor, 2020, pp 71-72

20 NOGUÉS, R.M., «Eugenesia en humanos: delicada e inevitable», *Bioética & Debat*, 2009, vol. 15, n.º 56, p 9.

religiones no cristianas y protestantes la aceptan sin disimulo²¹. Es notoria la falta de precisión del art. 13 CDHB en este aspecto.

Por último, la finalidad médica de las técnicas de edición del genoma en la línea germinal, no es modificar el ADN de la descendencia, sino prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad genética grave que va a padecer el individuo, mediante el reemplazo de un gen mutado. La modificación del genoma de la descendencia es un *medio* que persigue un fin, consecuencia inevitable que tiene como objetivo la prevención terapéutica del individuo que va a nacer²².

En definitiva, tras el análisis realizado del art. 13 CDHB podemos concluir que las técnicas de edición genética están autorizadas en células somáticas, sin asegurar que las prohíba de forma categórica en la línea germinal humana. De hecho hemos expuesto diversas líneas actuales de su investigación sobre la línea germinal. Concluyendo, convendría valorar la revisión de los criterios del art. 13 CDHB de cara a una posible y necesaria actualización.

3.2.3. Otras normativas supranacionales

La prohibición de toda forma de discriminación por causa del patrimonio genético es tratada por normativas como la Declaración de la UNESCO sobre Genoma y Derechos Humanos de 1997²³, o la mencionada Recomendación 1046 (1986) del Consejo de Europa²⁴.

Mención aparte merece la Carta de los Derechos Fundamentales de la Unión Europea, que en su artículo 3.2.b) dispone “la prohibición de las prácticas eugenésicas, y en particular las que tienen por finalidad la selección de las personas”. El criterio se presta a debate; podría entenderse que técnicas como

21 JIMÉNEZ GONZÁLEZ, J. *Selección de embriones y mejora genética*, cit., pp 120-149.

22 En ese sentido, DE MIGUEL, I., LAZCOZ, G., «El Convenio de Oviedo, veinte años después de su firma. Algunas sugerencias de enmienda», cit., p 450, respecto a las técnicas de edición del genoma manifiestan que es un tanto exagerado afirmar que el fin es modificar el genoma de la descendencia cuando se actúa en el embrión intervenido.

23 Artículo 6 de la Declaración de la UNESCO sobre Genoma y Derechos Humanos de 1997: «nadie podrá ser objeto de discriminaciones fundadas en sus características genéticas, cuyo objeto o efecto sería atentar contra sus derechos humanos y libertades fundamentales y el reconocimiento de su dignidad».

24 Anexo de la Recomendación 1046 (1986) del Consejo de Europa sobre el Uso de los Embriones y Fetos Humanos con Fines Diagnósticos, Terapéuticos, Científicos, Industriales y Comerciales, de 24 de septiembre de 1986, apartado B: «la terapia en embriones y fetos nunca debe influenciar las características hereditarias no patológicas ni tener como meta la selección racial».

el test genético preimplantacional (TGP) deberían estar prohibidas, dado su componente eugenésico al ser una prueba que selecciona embriones. Sin embargo, el TGP es legal en casi todos los países de la Unión Europea (excepto Malta). Por tanto, debemos concluir que el sentido jurídico del art. 3.2.b) está relacionado con la investigación y la discriminación de personas.

3.3 Normativa internacional

Actualmente no hay una normativa internacional que autorice las técnicas de edición del genoma. Sin embargo, la Ley de Fertilización y Embriología de Reino Unido (LFEH) ofrece un modelo flexible y permisivo para la investigación. Así, el apartado 3.1.b) del Anexo 2 de la LFEH permite la conservación y utilización de embriones para fines de investigación, siempre que el embrión que haya sido usado o creado no se utilice para provocar un embarazo²⁵.

4. ASPECTOS ÉTICOS

4.1 Evolución de la opinión de la comunidad científica

Resulta interesante comprobar cómo la posición de la comunidad científica ha ido inclinándose en favor de valorar el uso de la edición del genoma en la línea germinal.

Así, en 2015 Lanphier y Baltimore plantearon una moratoria voluntaria que desalentara la intervención de la línea germinal²⁶. Meses más tarde, en la *International Summit on Human Gene Editing*, celebrada en Washington, se recomendó promover la investigación si no se generara un embarazo²⁷.

Dos años más tarde, la *National Academies of Sciences Engineering Medicine* de Estados Unidos,

25 Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), *Code of Practice*, 9ª ed, 2019. Interpretation of mandatory requirements 22A, p 211: «(f) embryos intended for a research project being used for any purposes other than those of that research project; (g) an embryo created or obtained for research being placed in a woman».

26 LANPHIER, E., et al., «Don't edit the human germ line», *Nature*, 2015, vol. 519, n.º 7544, pp 410-411 y BALTIMORE, D., et al., «A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification», *Science*, 2015, vol. 348, n.º 6230, pp 36-38.

27 International Summit on human gene editing, *On Human Gene Editing: International Summit Statement*, 1-3 de diciembre de 2015, en la página web de The National Academies of Sciences Engineering Medicine: <https://www.nationalacademies.org/news/2015/12/on-human-gene-editing-international-summit-statement> (consultado 27/07/2022).

en su informe *Human Genome Editing*, recomendó la investigación en células somáticas y germinales para la prevención y tratamiento de enfermedades graves y discapacitantes, y prohibirla para estudiar la mejora genética²⁸.

En 2018, la *Nuffield Council on Bioethics*, de Reino Unido, manifestó que la actuación en embriones podría ser aceptable si es acorde con el bienestar de la persona que va a nacer y mientras se mantengan los principios de justicia y solidaridad, y el *Second International Summit on Human Genome*, celebrado en Hong Kong, afirmó que modificar el ADN de embriones o gametos de padres portadores de enfermedades genéticas graves podría ser aceptable si se eliminan los riesgos de la técnica²⁹.

Finalmente, la *National Academies of Sciences Engineering Medicine* publicó en 2020 el informe *Heritable Human Genome Editing*, actualización del previo, declarando que el uso en la línea germinal debe limitarse a enfermedades genéticas graves. Especifica además que deberá introducirse la secuencia de ADN común en la población pertinente y que no cause la enfermedad, y aplicarse en padres que no tienen posibilidad, o muy baja (25%), de tener un hijo sano. Por último, aconseja la creación de un organismo internacional que evalúe y haga recomendaciones acerca de cada nueva propuesta, y establecer un mecanismo de discusión acerca de usos fuera de los estándares establecidos³⁰.

4.2 Edición del genoma para eliminar un gen mutado que ocasiona una enfermedad genética grave

La eliminación de un gen transmisor de una enfermedad genética grave no puede ser una modificación inadmisibles. Dicho de otra manera, se generaliza el punto de vista respecto a las técnicas de edición del genoma y necesitamos un cambio de paradigma. Realizar la técnica con este fin médico no es atacar el patrimonio genético de las futuras

generaciones, porque lo que es anormal no es la modificación genética, sino el genoma que está dañado.

No obstante, no toda eliminación de un gen que transmita una enfermedad genética es éticamente aceptable. Aparte de los problemas actuales de control de la técnica, se debe actuar únicamente sobre el gen que causa la enfermedad, la enfermedad deber ser grave y sin tratamiento aceptable y curativo en la actualidad. Otra cuestión es la ya abordada respecto a la aceptación como enfermedad de trastornos discapacitantes. Si el gen alterado va a limitar las capacidades humanas habituales, debería permitirse cuando quienes ejercen la tutoría o representación legal de la persona que va a nacer lo decidan, siempre que se den las circunstancias éticas, científicas y legales³¹.

Las enfermedades raras son padecidas por 3 millones de personas en nuestro país, un 7% de la población, por lo que en su conjunto es un problema sanitario de primer nivel. Los ingentes recursos económicos necesarios para la investigación y tratamiento de estas enfermedades, que observándolas individualmente son padecidas por escasas personas, deben ser causa de profunda preocupación en los sistemas nacionales de salud, que tienen la obligación de distribuir los recursos de forma justa, ofreciendo a cada paciente lo que en equidad necesita en el momento que le es necesario.

El paciente con una enfermedad genética rara e incurable requiere un trato de excelencia por parte de la profesión médica y la administración pública, que debe facilitarle de inicio el acceso a las técnicas de reproducción humana asistida para evitar que su enfermedad sea padecida por las siguientes generaciones. En ocasiones, el test genético preimplantacional es el único recurso disponible para evitar una enfermedad, y será necesario informarlo claramente a progenitores o representantes, en un proceso deliberativo en el que la autonomía del paciente jugará un papel esencial. Las personas tienen derecho a rechazar el tratamiento, en base a información propia y sus valores personales, y los profesionales sanitarios tienen la obligación de aceptar su decisión y ofrecer las alternativas paliativas o terapéuticas posibles.

A medio plazo, una de esas alternativas podría ser la edición del genoma, si se consiguieran las adecuadas condiciones de seguridad de la prueba y un consenso internacional, donde se concrete en qué

28 The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. *Human Genome Editing. Science, ethics and governance*, The National Academies Press, Washington DC, 2017, pp 134-135.

29 DRABIÁK, K., "The Nuffield Council's green light for genome editing human embryos defies fundamental human rights law", *Bioethics*, 2020, vol. 34, n.º3, pp 223-227, y *Second International Summit on Human Genome Editing: Continuing the Global Discussion. Proceedings of a Workshop in Brief*, 2019, disponible en PDF en la web de The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine: https://nap.nationalacademies.org/login.php?record_id=25343 (consultado 27/07/2022).

30 The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, *Heritable Human Genome Editing*. The National Academies Press, Washington DC, 2020, pp 3.6.

31 Por analogía, en el conocido caso Duchesneau-McCullough, ambas sordomudas, decidieron tener un hijo sordomudo mediante un test genético preimplantacional, y posteriormente rechazaron el tratamiento cuando se detectó en el hijo cierto nivel de audición. Para más información se puede consultar SPRIGGS, M., "Lesbian couple create a child who is deal like them", *Journal of Medical Ethics*, 2002, vol. 28, n.º5, p 283.

situaciones de enfermedad puede aplicarse la prueba. Además, a nivel ético, la edición del genoma es una opción con menos carga moral en padres que no aceptan un test genético preimplantacional, ya que consideran al embrión como persona desde el momento de su concepción, y el TGP implica una selección de embriones.

4.3 Mejora genética

Con motivo de la conocida experimentación del investigador chino He Jiankui, que originó el nacimiento de tres bebés inmunes al contagio por VIH en 2018, y que causó un enorme impacto en la comunidad científica internacional por la falta de necesidad y las condiciones de inseguridad en que se realizó, el Comité de Bioética de España emitió un informe sobre la edición genómica en humanos reprobando su uso con fines médicos o indirectos de mejoramiento, al constituir “un mero programa eugenésico”³².

Aunque es francamente entendible el contexto en el que fue realizado el informe, se puede considerar exagerada dicha afirmación, ya que si bien el fin con el que se realizó el experimento es absolutamente execrable, es éticamente aceptable debatir sobre la aceptación de la modificación genética de la línea germinal con fines de mejora, ya que mejorar forma parte de nuestra condición humana. La condición inexcusable para hacerlo es el respeto hacia ella, al principio de justicia y al bien común.

Por tanto, la primera pregunta que debemos hacernos es si es viable. Plantea un intenso debate el acceso indiscriminado a la técnica, por perjudicar a las personas con menos recursos económicos y favorecer un mejor estado de salud, más si cabe, a quien tiene mayor poder adquisitivo. Por otro lado deben seleccionarse las mejoras genéticas adecuadas mediante un debate internacional y multidisciplinar. Además, es necesaria una fecundación *in vitro* para realizar una primera modificación, y la aceptación por la opinión pública de que la mejora será transmitida a las generaciones de esa primera edición genética.

Por supuesto, no todas las personas querrían acceder a la mejora, en base a su derecho de tomar la decisión más acorde a sus valores personales. No debe admitirse en nuestros sistemas democráticos una aceptación impuesta por una norma. Y eso supone la convivencia de personas genéticamente modificadas con otras que no, o que han accedido a una mejora genética diferente.

32 Comité de Bioética de España, *Declaración del Comité de Bioética de España sobre la edición genómica en humanos*, 16 de enero de 2019, apartado 4º.

En conclusión, tal como entendemos la sociedad parece actualmente inviable la aplicación de las técnicas de edición para una mejora genética. Se necesitaría un cambio de valores a nivel ético, social y cultural, además de una legislación que estableciera criterios específicos y garantías de derechos tanto para los que accedieran a la mejora como para los que no. Este hecho, sin embargo, convendría no descartarlo. De hecho, como expusimos anteriormente, la tendencia de la comunidad ética y científica es la de explorar posibilidades.

En primer lugar, habría que consensuar qué es lo normal para establecer qué es una mejora³³. Es recomendable que la mejora sea medible, evitando de inicio una mejora cualitativa, y que no afecte de forma morbosa a la condición fenotípica de las personas. Además sería aconsejable que fuera reconocida como mejora por cualquier cultura o sociedad. A nivel genético debería modificarse un solo gen, o varios si están perfectamente identificados. Además, es sabido que la inactivación de algunos genes podrían afectar otras funciones de las personas o incluso perjudicar su salud de forma colateral³⁴.

En segundo lugar, el acceso a una mejora genética es más propio de sociedades desarrolladas que de otras donde las necesidades sanitarias son diferentes. Según algunos autores, el concepto de normalidad en el campo de la salud es problemático, pero también necesario, porque toda situación física o psíquica que no llegara a ese estándar de normalidad quedaría excluida del ámbito de mejora³⁵.

Antes de finalizar, una importante reflexión. Cuando decimos que es éticamente aceptable reflexionar acerca de la aplicación de las técnicas de edición genética con ánimo de una mejora, es conveniente apuntar que la naturaleza ya emplea la selección y mejora genética para modificar y seleccionar

33 Un ejemplo clásico es la talla de las personas. Para las personas nacidas en Países Bajos, con una talla media de 1,84 m para hombres y 1,70 para las mujeres, con probabilidad no supone tanto una mejora como para los habitantes de Timor Oriental, cuya talla es de 1,59 m y 1,52 m respectivamente.

34 Por ejemplo, el gen CCR5, que fue inactivado mediante CRISPR.Cas9 en la mencionada experimentación del investigador chino He Jiankui, es un regulador de la respuesta inmune cuya inactivación, además de impedir la entrada al virus VIH, tiene otras consecuencias no deseadas como infecciones por otros virus como el de la gripe o el del Oeste del Nilo. En MONTOLIU, L., *Editando genes: recorta, pega y colorea*, cit., p 364-365.

35 Como dice GONZÁLEZ MORÁN, L., «Implicaciones éticas y jurídicas de las intervenciones de mejora en humanos. Reflexión general», en Romeo Casabona, C.M. (ed.): *Más allá de la Salud: intervenciones de mejora en humanos*, Comares, Bilbao-Granada 2012, p 4, para lograr una mejora genética, es necesario que la población general haya alcanzado sin exclusión esa situación de normalidad, porque “antes de perfeccionar habría que luchar por alcanzar un estado general de normalidad, exigencia que vendría requerida por el principio de justicia.

especies, en el contexto de la *evolución natural*, y el ser humano, evidentemente, no es ajeno a ello. La misma naturaleza realiza una selección genética natural que se traduce en un 50-70% de abortos espontáneos o subclínicos³⁶, y a casi nadie le sorprende que el ser humano en su origen tuviera sensibles diferencias genéticas respecto al actual. Forma parte de la evolución de las especies, y es condición humana la de explorar la mejora de su calidad de vida utilizando todos los recursos de los que dispone.

5. CONCLUSIONES

Las técnicas de edición del genoma ya forman parte del saber humano y son aplicadas con ánimo de aumentar la calidad de vida de las personas. Actualmente su empleo en la ciencia animal y vegetal no causa importantes conflictos éticos, ni tampoco su uso en células somáticas humanas en búsqueda de nuevas terapias.

Más compleja es la posibilidad de emplearlas en la línea germinal, más cuando se trata de una mejora genética. Sin embargo, la eliminación de un gen transmisor de una enfermedad genética grave debe ser considerada una modificación éticamente aceptable, ya que lo anormal no es esa actuación, sino el gen mutado, y la herencia generada en las siguientes generaciones es la de un gen normal, libre de enfermedad. Los condicionantes principales son que la técnica sea segura y que la modificación del gen no perjudique a otras funciones vitales de la persona. Mientras que no se pueda garantizar los requisitos esenciales de seguridad y eficacia, es preciso acudir a métodos conocidos y sobradamente contrastados para eliminar la posibilidad de padecer una enfermedad genética grave, como el test genético preimplantacional.

La mejora genética, entendida como la modificación de genes no patológicos con ánimo de mejorar la calidad de vida, actualmente se encuentra en fase de reflexión científica, ética y social, en la que es necesaria la participación e información a la ciudadanía, un debate abierto, multidisciplinar y democrático, explorando necesidades e inquietudes morales. Solo así sería posible un cambio de valores que hicieran posible la aplicación en este supuesto.

La legislación no permite la edición genómica en la línea germinal. La normativa nacional está vinculada a las leyes supranacionales, concretamente al CDHB. Hemos comprobado su ambigüedad,

intencionada o no, respecto a la prohibición de técnicas que tengan como *finalidad* la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia, que tampoco resuelve el Informe Explicativo del CDHB. Como expusimos, la modificación es a lo sumo un medio que persigue su finalidad, que es evitar una enfermedad genética grave. Será interesante observar si la biotecnología genética humana consigue que el legislador decida disipar dudas y modificar los criterios actualmente establecidos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- ANDORNO, R., “The Oviedo Convention: A European Legal Framework at the Intersection of Human Rights and Health Law”, *Journal of International Business and Law*, 2005, vol. 2, n.º 4, pp 133-143.
- BALTIMORE, D., et al., «A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification», *Science*, 2015, vol. 348, n.º 6230, pp 36-38.
- BELLVER CAPELLA, V., “Los Diez Primeros Años del Convenio Europeo sobre Derechos Humanos y Biomedicina: Reflexiones y Valoración”, *Cuadernos de Bioética*, 2008, vol. 19, n.º 3, pp 401-421.
- CAMPS, V., “¿Qué hay de malo en la eugenesia?”, *Isegoría: Revista de filosofía moral y política*, 2022, n.º 27, pp 55-71.
- Comité de Bioética de España, *Declaración del Comité de Bioética de España sobre la edición genómica en humanos*, 16 de enero de 2019.
- DE MIGUEL BERIAIN, I., LAZCOZ, G., “El Convenio de Oviedo, veinte años después de su firma. Algunas sugerencias de enmienda”, *Quaestio Iurus*, 2018, vol. 11, n.º 1, pp 445-460.
- DRABIJAK, K., “The Nuffield Council’s green light for genome editing human embryos defies fundamental human rights law”, *Bioethics*, 2020, vol. 34, n.º 3, pp 223-227.
- FOGARTY, N.M.E., et al., «Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis», *Nature*, 2017, vol. 550, n.º 7674, pp 67-73.
- GONZÁLEZ MORÁN, L., «Implicaciones éticas y jurídicas de las intervenciones de mejora en humanos. Reflexión general», en Romeo Casabona, C.M. (ed.): *Más allá de la Salud: intervenciones de mejora en humanos*, Comares, Bilbao-Granada 2012, pp 1-26.

³⁶ SADLER, T.W., *Embriología médica de Langman*, 12ª Edición (edición en español), Wolters Kluwer, Barcelona, 2013, p 43.

- HAMMOND, A. et al., "A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*", *Nature Biotechnology*, 2016, vol. 34, n.º1, pp 78-83.
- Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), *Code of Practice*, 9ªed, 2019.
- JIMÉNEZ GONZÁLEZ, J., *Selección de embriones y mejora genética*, Ed Aranzadi, Cizur Menor, 2020.
- LANPHIER, E., et al., «Don't edit the human germ line», *Nature*, 2015, vol. 519, n.º 7544, pp 410-411.
- Los fines de la medicina (traducción al español de *The goals of medicine. Setting new priorities*). *Hastings Cent Rep*, 1996, vol. 26, n.º 6, supl., pp S1-S27, 2ª ed., Fundació Grifols y Lucá, Barcelona, 2007.
- National Academics of Sciences, Engineering and Medicine. Human Genome Editing. Science, ethics and governance, *The National Academies Press*, Washington DC, 2017.
- MONTOLIU, L., *Editando genes: recorta, pega y colorea*, 3ª ed., Next-Door Publishers, Pamplona, 2021.
- NOGUÉS, R.M., «Eugenesia en humanos: delicada e inevitable», *Bioética & Debat*, 2009, vol. 15, n.º 56, pp 6-11.
- PAYÁN ELLACURÍA, E., "la multidisciplinariedad de las Ciencias Jurídicas, una reflexión interdisciplinar sobre el futuro de la edición genética alimentaria ante el principio de precaución". En Valencia Sáiz, A. /dir.); Sánchez-Archidona Hidalgo, G. (coord.); Pastor García, A. (coord): *Desafíos Actuales del Derecho. Aportaciones presentadas al II Congreso Nacional de Jóvenes Investigadores en Ciencias Jurídicas*, EUMED, Málaga, 2020.
- REARDON, S. "First pig-to-human heart transplant: What can scientists learn?", *Nature*, 2022, vol. 601, pp 305-306.
- RAPOSO, V.L., "The convention of human rights and biomedicine revisited: Critical assessment", *The International Journal of Human Rights*, 2016, vol. 20 n.º 8, pp 1277-1294.
- RYCZEK, N. et al, "CRISPR/Cas Technology in Pig-to-Human Xenotransplantation Research", *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol.22, n.º6, 3196.
- TORRES-RUIZ, R., «Efficient Recreation of t(11;22) EWSR1-FLI1+ in Human Stem Cells Using CRISPR/Cas9», *Stem Cell Reports*, 2017, vol. 8, n.º 5, pp 1408–1420.
- SADLER, T.W. *Embriología médica de Langman*, 12ª Edición (edición en español), Wolters Kluwer, Barcelona, 2013, p 43.
- SPRIGGS, M., "Lesbian couple create a child who is deal like them", *Journal of Medical Ethics*, 2002, vol. 28, n.º5, p 283.