



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Revista de Bioética y Derecho

Perspectivas Bioéticas

www.bioeticayderecho.ub.edu – ISSN 1886 –5887

ARTÍCULO

Consideracions ètiques sobre CRISPR/Cas9: Ús terapèutic en embrions i futura governabilitat

Ethical considerations on CRISPR/Cas9: Therapeutic use in embryos and future governance

Consideraciones éticas sobre CRISPR/Cas9: Uso terapéutico en embriones y futura gobernabilidad

* Karen Ayelén Ferreyra. Departamento de Filosofía, Facultad de Filosofía y Letras, Universidad de Buenos Aires (Argentina). Email: ayeferr@gmail.com.



Resum

La tècnica d'edició genètica CRISPR-Cas9 ha fet una revolució dins de la ciència i també ha generat discussions sobre el seu ús en humans, tant a nivell de seguretat com ètic i polític. En aquest treball, argument que no és possible realitzar edicions genòmiques per a un ús terapèutic de la tècnica CRISPR-Cas9 en embrions amb malalties monogèniques que es convertiran en futurs nens o nenes fins que no es garanteixi major seguretat i eficàcia. Per a això, considero que ha d'haver-hi un balanç entre la prevenció en el seu ús terapèutic i el seu ús en recerca. En primer lloc, explico els diferents possibles usos de la tècnica CRISPR-Cas9 diferenciant el seu ús terapèutic, (pràctica validada i pràctica no validada); el seu ús per a millorament i el seu ús en recerca. En segon lloc, analitzo quals són els riscos de realitzar edicions genòmiques per a ús terapèutic. A més, enumero una sèrie de consideracions ètiques a tenir en compte en el futur en cas que aquesta tècnica sigui aprovada. En tercer lloc, avaluo els consensos internacionals daus fins al moment i descripc el cas de l'Argentina, la seva prohibició i els problemes que genera a l'hora de fer recerques. En quart lloc, analitzo les diferents alternatives reproductives existents i realitzo una anàlisi de risc/benefici per al seu possible ús. Finalment, avaluo una possible objecció al meu treball explicant que aquest no contempla la llibertat reproductiva dels futurs pares/mares. En resposta a això, considero que es genera un conflicte entre els principis d'autonomia i no maleficència.

Paraules clau: CRISPR-Cas9; ús terapèutic; malalties monogèniques; riscos; consens global; futurs nens i nenes.

Abstract

The CRISPR-Cas9 gene editing technique has made a revolution in science and has also generated discussions about its use in humans, both at the safety, ethical and political levels. In this paper, I argue that it is not possible to perform gene editing for therapeutic use of the CRISPR-Cas9 technique in embryos with monogenic diseases that will become future children until greater safety and efficacy are guaranteed. To this end, I consider that there must be a balance between prevention in its therapeutic use and its use in research. First, I explain the different possible uses of the CRISPR-Cas9 technique, differentiating its therapeutic use (validated practice and non-validated practice), its use for improvement and its use in research. Secondly, I analyze the risks of performing gene editing for therapeutic use. In addition, I list a series of ethical considerations to be considered in the future in case this technique is approved. Thirdly, I evaluate the international consensus reached so far and describe the case of Argentina, its prohibition and the problems it generates at the time of doing research. Fourthly, I analyze the different existing reproductive alternatives and perform a risk/benefit analysis for their possible use. Finally, I evaluate a possible objection to my work by explaining that it does not contemplate the reproductive freedom of prospective parents. In response, I consider that a conflict between the principles of autonomy and non-maleficence is generated.

Keywords: CRISPR-Cas9; therapeutic use; single-gene diseases; risks; global consensus; future children.

Resumen

La técnica de edición genética CRISPR-Cas9 ha hecho una revolución dentro de la ciencia y también ha generado discusiones sobre su uso en humanos, tanto a nivel de seguridad como ético y político. En este trabajo, argumento que no es posible realizar ediciones genómicas para un uso terapéutico de la técnica CRISPR-Cas9 en embriones con enfermedades monogénicas que se convertirán en futuros niños o niñas hasta que no se garantice mayor seguridad y eficacia. Para ello, considero que debe haber un balance entre la prevención en su uso terapéutico y su uso en investigación. En primer lugar, explico los diferentes posibles usos de la técnica CRISPR-Cas9 diferenciando su uso terapéutico, (práctica validada y práctica no validada); su uso para mejoramiento y su uso en investigación. En segundo lugar, analizo cuales son los riesgos de realizar ediciones genómicas para uso terapéutico. Además, enumero una serie de consideraciones éticas a tener en cuenta en el futuro en caso de que esta técnica sea aprobada. En tercer lugar, evalúo los consensos internacionales dados hasta el momento y describo el caso de Argentina, su prohibición y los problemas que genera a la hora de hacer investigaciones. En cuarto lugar, analizo las diferentes alternativas reproductivas existentes y realizo un análisis de riesgo/beneficio para su posible uso. Por último, evalúo una posible objeción a mi trabajo explicando que este no contempla la libertad reproductiva de los futuros padres/madres. En respuesta a ello, considero que se genera un conflicto entre los principios de autonomía y no maleficencia.

Palabras clave: CRISPR-Cas9; uso terapéutico; enfermedades monogénicas; riesgos; consenso global; futuros niños y niñas.

1. Introducción

El gran avance de la ciencia en materia biotecnológica de estas últimas décadas ha dado lugar a importantes innovaciones dentro de la genética; una de ellas, es el sistema de edición genómica. Este sistema permite editar una parte del patrón de la cadena de ADN y reemplazarla por otro. Marfany (2019) expone que las primeras técnicas que se han desarrollado fueron las mega nucleasas de ZINC y las endonucleasas TALEN, las cuales se basan en el uso de proteínas diseñadas para reconocer la secuencia del ADN y cortarla. Sin embargo, estos métodos tienen dos problemas: primero, su alto costo económico lleva a que pocas personas puedan acceder a ella; y, segundo, tienen una alta probabilidad de realizar ediciones no intencionales fuera del objetivo¹ y una muy baja efectividad.

El sistema CRISPR-Cas9 se considera un avance muy prometedor dentro del ámbito de la edición genética ya que hay mayor especificidad en el corte de la cadena de ADN y tiene un bajo costo, lo cual permite un mayor acceso. No obstante, sigue habiendo dificultades en los mecanismos de reparación². Gracias a este método, hoy en día es posible realizar ediciones genéticas en humanos, esto lleva a una serie de problemas técnicos, éticos y jurídicos. En efecto, este trabajo se centrará en dilucidar las dificultades éticas que se pueden generar a la hora de realizar ediciones genéticas para un uso terapéutico con el sistema CRISPR-Cas9 en embriones con enfermedades monogénicas.

La estructura del artículo será la siguiente. En la sección 2 explico en qué consiste el sistema de CRISPR, con qué fines puede utilizarse (mejoramiento, terapia o investigación), a quienes puede ir dirigido y finalmente en qué tipo de células puede aplicarse (somáticas o germinales). En la sección 3, analizo los riesgos que implica efectuar terapias de edición genética en embriones; y sugiero una serie de consideraciones éticas a tener en cuenta en caso de que se efectúen. En la sección 4, evalúo los consensos nacionales e internacionales y planteo una serie de puntos a tener en cuenta en caso de que efectivamente se realicen las terapias de edición genética en embriones. En la sección 5, expongo los métodos de reproducción alternativos a la terapia génica y examino el problema de la evaluación de riesgo/beneficio en este tipo de terapias. En la sección 6, evalúo y respondo una posible objeción a este trabajo.

1 Modificaciones fuera del objetivo: Introducción de cambios no deseados en otras partes del genoma en el momento en que se realizan los cambios deseados en la secuencia objetivo prevista (ICCUHGGE 2020, p.56).

2 Los problemas en los mecanismos de reparación serán explicados en la segunda sección de este trabajo.

2. Breve explicación y posibles usos de la técnica de CRISPR/Cas9: mejoramiento, terapia e investigación

En el año 2012, las genetistas Emmanuelle Charpentier y Jennifer Douna emplearon por primera vez la técnica de CRISPR-Cas9 para cortar una cadena de ADN de forma dirigida *in vitro* y demostraron que los dos ADNs necesarios para la función de Cas9 podían unirse en un único ARN guía (Gómez-Tatay y Aznar, 2019). A partir de este hecho, aparece la posibilidad de realizar ediciones en seres humanos, la cual genera discusión a nivel ético en base a la seguridad, los objetivos y la posibilidad de acceso.

La técnica de CRISPR-Cas9 consiste en cortar y reparar las hélices de la cadena de ADN. La enzima Cas9 corta el ADN y la secuencia de ARN guía indica donde se debe realizar el corte. La reparación se realiza mediante dos tipos de mecanismos o vías de reparación. El primero de ellos es la Unión de Extremos No Homólogos (en inglés *non-homologous end joining* o NHEJ), que lo que hace es unir los extremos de la cadena que se ha roto pudiendo añadir o eliminar al azar secuencias de ADN en el lugar de la rotura. El segundo mecanismo, es la Reparación Dirigida por la Homóloga (en inglés *homology-directed repair* o HDR) la cual es una plantilla que copia una secuencia de ADN en el lugar de la ruptura. Sin embargo, existen dificultades en estos mecanismos de reparación. En el mecanismo NHEJ, los cambios hechos en la cadena de ADN no pueden ser controlados pudiendo alterar la función normal del ADN si se codifica una proteína. En caso que se produzcan múltiples roturas en una sola célula, el ADN puede sufrir reordenamientos que pueden tener consecuencias para la función de los genes. En el caso del mecanismo HDR, aunque el corte es altamente eficiente en algunas partes del ciclo celular, los resultados son difíciles de controlar. (ICCUHGGE, 2020, p. 54-55).

Las ediciones se pueden llevar a cabo tanto en células somáticas, las cuales sólo afectaría al individuo en el cual se produce la edición, como también así en células germinales que afecta tanto al individuo como a las futuras generaciones. Esto último genera grandes discusiones en el ámbito científico y ético sobre el peligro de realizarlo en la actualidad.

Al mismo tiempo, se debe diferenciar el uso de esta técnica definiendo cuál es su objetivo, ya que no se aplican las mismas consideraciones éticas si se usa para el mejoramiento humano, para investigación científica, o si se emplea con una intención terapéutica para el tratamiento o prevención de enfermedades, ya sean multifactoriales o monogénicas. Abajo se caracteriza brevemente cada tipo de uso:

2.1 Uso para mejoramiento

Santa María D'Angelo *et al.* (2020) definen el mejoramiento humano como la modificación del material genético con el fin de perfeccionar a un individuo otorgándole características específicas. Según los autores, este mejoramiento se puede dar de dos formas. Por un lado, se pueden mejorar las características biológicas ya existentes (p.e. realizar la edición con el fin de aumentar la altura, inteligencia, etc. por encima de un cierto estándar de funcionamiento normal de la especie); y por el otro, se puede conferir particularidades adicionales a la especie humana.

2.2 Uso terapéutico (práctica validada y no validada)

Santa María D'Angelo *et al.* definen a la terapia génica por su intención terapéutica, es decir, la cual se orienta a tratar o prevenir enfermedades en beneficio del paciente. Por ejemplo, modificaciones que permiten desarrollar resistencia a enfermedades o virus (uso preventivo) (Santa María D'Angelo *et al.*, 2020, p. 345) o modificaciones de genes que pueden generar enfermedades. La Comisión Internacional sobre el Uso Clínico de la Edición del Genoma de la Línea Germinal Humana (ICCUHGGE por sus siglas en inglés) analiza cuáles podrían ser los límites en caso de un posible uso de la edición genómica. Basado en los criterios del equilibrio entre riesgos y beneficios; maximizar la seguridad en la edición y minimizar los posibles daños en la edición deseada y no intencional, establece seis categorías:

En la categoría A, se considera los casos de enfermedades monogénicas graves, en los cuales el 100% de los embriones tendrían la enfermedad. Esto sucede en una enfermedad autosómica dominante, en que uno de los padres es portador de los dos alelos que causa la enfermedad, y en una enfermedad autosómica recesiva en donde ambos padres son portadores de los dos alelos que causan la enfermedad.

En la categoría B, también se coincidirían los casos de enfermedades monogénicas graves en la que algunos de los embriones tendrían la enfermedad. Los casos en donde esto sucede es en las enfermedades autosómicas dominantes, en que uno de los padres es portador un alelo que causa la enfermedad, en que serían afectados un 50% de los embriones. En la enfermedad autosómica recesiva, ambos padres son portadores heterocigotos no afectados de alelos que causan la enfermedad, un 25% de los embriones heredarían el genotipo que causa la enfermedad.

En la categoría C entran las enfermedades menos graves que en las categorías anteriores, por ejemplo, hipercolesterolemia familiar. Además, entran las enfermedades monogénicas que puedan afectar la calidad de vida del individuo, por ejemplo la sordera hereditaria. Aquí se plantea el dilema de si se debería o no considerar realizar ediciones en este grupo ya que algunos

individuos de esta comunidad plantean la sordera como una afección grave que debe evitarse y otros como una forma de vida.

La categoría D son las enfermedades poligénicas en las hay un gran número de variantes genéticas que contribuyen al riesgo de la enfermedad. El factor de medio ambiente es el que influye para el desarrollo de la enfermedad. La categoría E no tratan de cambios por enfermedades sino por otros factores. Como por ejemplo, mejorar rasgos humanos o crear nuevos. Y la categoría F son las condiciones monogénicas que causan enfermedad. Concluyó que, si se realizaran las ediciones en la actualidad, sólo debería hacerse en la primera categoría y en parte de la segunda según los criterios antes mencionados. (ICCUHGGE, 2020, p. 100-108)

A su vez es útil distinguir el uso terapéutico suficientemente validado (práctica validada) y el uso terapéutico no suficientemente validado (práctica no validada) (Mastroleo y Holzer, 2020), y no confundir el uso terapéutico no validado con el uso de investigación que se analiza abajo. En este trabajo se asume que la seguridad de la técnica CRISPR-Cas9 no se encuentra suficientemente validada por la investigación científica para su uso terapéutico regular en embriones. Por lo tanto, cualquier uso terapéutico hasta la fecha sería una práctica nueva no validada (Holzer y Mastroleo, 2019, p. 149-150). La presente distinción se basa en el Informe Belmont que distingue entre (i) investigación, (ii) práctica no validada (“innovación”) (Beauchamp y Saghai, 2012).

2.3 Uso para investigación

Por último, es necesario analizar el uso para investigación, que se distingue de los dos anteriores porque su objetivo principal es la obtención de conocimiento generalizable y el mejoramiento de las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas para el bien común, es decir, que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. (AMM, 2013, art.6). A su vez, si las intervenciones son éticamente permisibles, la investigación en seres humanos es necesaria para alcanzar un uso terapéutico suficientemente validado (AMM, 2013, art. 5 y art. 37).

Por razones de espacio, este artículo sólo se enfocará en analizar las consideraciones éticas en el uso terapéutico de las ediciones genéticas en embriones que de otra manera desarrollarían una enfermedad monogénica.

3. Uso terapéutico de CRISPR-Cas9 en enfermedades monogénicas en embriones: consideraciones éticas

Las enfermedades monogénicas son aquellas enfermedades hereditarias que se producen por una alteración en la secuencia del ADN en un solo gen, como lo son la fibrosis quística, hemofilia A, enfermedad de Huntington, neurofibromatosis entre otras. Estas, enfermedades solo tienen tratamientos para aliviar los síntomas, pero no una cura.

Es por esta razón, que a partir de las ediciones CRISPR se ha empezado a pensar en la posibilidad de realizar terapias de edición en embriones con el fin de que las generaciones futuras no tengan este tipo de enfermedades. Aun así, hay que tener en cuenta los riesgos que conlleva realizar dichas ediciones. La Comisión Internacional sobre el Uso Clínico de la Edición del Genoma de la Línea Germinal Humana (ICCUHGGE por sus siglas en inglés) afirma que, en la actualidad, en las investigaciones preclínicas en embriones, sólo se analiza la posibilidad de llevar a cabo ediciones en cigotos³; por un lado, introduciendo las enzimas en el ovocito al mismo tiempo que los espermatozoides y, por el otro, introduciendo las enzimas en los pronúcleos o citoplasma del ovocitofecundado. Aunque se han hecho avances en el sistema de CRISPR al realizar la edición, todavía no se han implementado mecanismos de reparación suficientemente seguros ya que esto depende de consideraciones técnicas como “las características celulares, incluida la etapa del ciclo celular, los componentes de la respuesta al daño del ADN presentes, otros factores que influyen en la reparación del ADN y, potencialmente, los antecedentes genéticos.” (ICCUHGGE, 2020, p. 63), así como consideraciones éticas, como el balance de riesgos y beneficios potenciales en cada situación particular. Así, la ICCUGHHE señala que uno de los riesgos más importantes del uso actual de CRISPR son las modificaciones fuera del objetivo que podrían causar otra enfermedad:

“Basándonos en una experiencia muy limitada, el proceso de HDR no es eficiente en los cigotos humanos. El resultado más común de realizar una rotura de doble cadena es la introducción de inserciones y deleciones de secuencias (indels) a través de la unión de extremos no homólogos (NHEJ), y también pueden producirse cambios. Esto podría dar lugar a la sustitución de una mutación causante de la enfermedad por otra mutación, cuya naturaleza no se puede especificar de antemano.” (Kosicki, et al., 2018; Lea y Niakan, 2019, como se citó en ICCUHGGE, 2020 p. 65)⁴

3 Cigoto: m. célula resultante de la fusión de los dos gametos, un ovocito y un espermatozoide. Como los dos gametos son haploides (con una sola dotación de cromosomas), el cigoto es diploide, igual que las otras células del organismo. Por extensión, también se suele llamar cigoto al embrión hasta que tiene lugar la anidación en la mucosa uterina. Universidad de Navarra. (2021).

4 “Based on very limited experience, the process of HDR is not efficient in human zygotes. The more common result of making a double-

Existen métodos que buscan evitar realizar ediciones génicas fuera del objetivo, en el caso de CRISPR se complementa el ARN guía con el ADN diana. Sin embargo, surge el problema de la capacidad de poder detectar los cambios fuera del objetivo para realizar las ediciones en embriones humanos ya que todos los métodos de detección de ediciones fuera del objetivo no son viables en embriones. Además, antes de realizar ediciones en embriones humanos es necesario hacer una cuidadosa experimentación y optimización para seleccionar las enzimas que proporcionen mayor especificidad (ICCUHGGE, 2020 p.68). Por lo tanto, existe todavía un alto riesgo de realizar ediciones en embriones.

Otro riesgo identificado es el mosaïcismo, una modificación desigual en las células del embrión.⁵ En caso de que exista mosaïcismo, se generarían cambios previstos en la secuencia de algunas células del embrión mientras que en otras células no. Estas células no editadas, podrían contribuir a la causalidad de la enfermedad, lo que haría que la enfermedad prevalezca y la edición no sea efectiva. Por lo tanto, hasta no contar con herramientas de reparación más eficientes no se tendrá la seguridad suficiente de que las ediciones se realicen en el objetivo sin modificaciones fuera del objetivo, ni mosaïcismo.

En consecuencia, la ICCUHGGE concluye que el conocimiento sobre la técnica de CRISPR-Cas9 que existe en la actualidad limita las posibles aplicaciones para su uso clínico o terapéutico en embriones humanos. Además, considera la necesidad de realizar investigaciones para perfeccionar esta técnica (ICCUHGGE, 2020, p. 89-90).

En el futuro, cuando las técnicas de edición sean lo suficientemente seguras y eficientes, las consideraciones éticas principales que se deberían tener en cuenta son las siguientes:

- (1) *Control de por vida*. Debería haber un control de por vida de los niños o niñas con el fin de detectar anomalías debido a la edición.
- (2) *Control intergeneracional*. Ese control será intergeneracional, es decir, se deberá controlar a las generaciones futuras de esas personas. (Gómez-Tatay y Aznar, 2019, p. 177)
- (3) *Consentimiento informado de las personas gestantes*. Durante el periodo de gestación, las personas gestantes deberán dar su consentimiento para dichos controles, también lo harán hasta que los futuros niños o niñas cumplan su mayoría de edad. En principio, se debe informar a las personas gestantes sobre el desconocimiento de los riesgos en un futuro.

strand break is the introduction of sequence insertions and deletions (indels) via non-homologous end joining (NHEJ), and larger changes can occur as well (Kosicki, Tomberg, and Bradley, 2018; Lea and Niakan, 2019). This could result in replacing a disease-causing mutation with another mutation, the nature of which cannot be specified in advance." (ICCUHGGE, 2020, p.65)

⁵ Mosaïcismo: Variación entre las células, de modo que no todas son iguales, por ejemplo, en un embrión cuando no todas las células están editadas. (ICCUHGGE) (2020) p. 205.

También las alternativas terapéuticas, los riesgos, los beneficios potenciales y las limitaciones al realizar la edición genética y la posibilidad de interrumpir un embarazo en caso de detectar alguna anomalía. Más adelante, se debe considerar que el niños/as deben estar informados de su condición, por esa razón los médicos deben adecuar el lenguaje a utilizar según el rango de edad. (ICCUHGGE, 2020, p.80-81)

(4) *Consentimiento informado del paciente.* A partir de su mayoría de edad, el consentimiento solo lo da el individuo en cuestión⁶. Estos controles se dan a raíz de la falta de previsibilidad en la edición ya que, por lo explicado en el principio de este apartado, se corre el riesgo de crear nuevas enfermedades desconocidas que, en algunos casos, podrían ser más graves que la enfermedad que se eliminó. (ICCUHGGE, 2020, p.80-81)

4. Gobernanza de CRISPR: el caso argentino y posibles pautas para futuros consensos globales

Actualmente, no se considera éticamente posible realizar ediciones genéticas en embriones por los riesgos que ello conlleva. Aun así, en el caso de empezar a evaluar un posible uso terapéutico del sistema de edición CRISPR en seres humanos, hay que tener en cuenta tanto los consensos nacionales como internacionales.

Cada Estado, deberá evaluar, según sus leyes, si es correcto o no realizar las ediciones, y en caso de que haya un acuerdo entre las instituciones científicas y la sociedad, se tendrá que analizar la posibilidad de cambiar sus normas jurídicas.

En el caso de los Estados, cada sociedad deberá debatir sobre el uso posible de esta técnica, se les deberá brindar la información correspondiente sobre el funcionamiento de la misma, cuál es el fin de esta, es decir, si es para uso terapéutico, de mejoramiento o investigación, y analizar quiénes tendrán acceso, evitando la creación o agravamiento de inequidades de salud (Organización Panamericana de la Salud, 2017). La ICCUHGGE, quien realizó un análisis sobre la utilización de la edición genética en las células germinales, entiende que:

"Entre las cuestiones que deberá debatir un país se encuentran el potencial de la Edición Hereditaria del Genoma Humano (EHGE) para prevenir la transmisión de enfermedades, las implicaciones de la EHGE para exacerbar las inequidades y los problemas de justicia social, el valor que se da al parentesco genético de un niño o a la

⁶ Tanto las personas gestantes como el individuo pueden decidir sobre si dar su consentimiento o no para dichos controles.

libertad de los padres para seguir sus preferencias reproductivas, las posibles consecuencias sociales y psicológicas para los padres, los niños y la familia en general, las consideraciones sobre la privacidad, y otras.” (ICCUHGGE, 2020, p.150).⁷

Además, afirman que se debe tomar en cuenta las opiniones de los miembros de las comunidades de enfermedades genéticas y/o discapacidades ya que estas difieren sobre si corresponde o no llevar a cabo las ediciones. (ICCUHGGE 2020, p.149)

Por ejemplo, en el caso de Argentina, el artículo 57 del código civil y comercial, que entró en vigor en el año 2015 y sigue vigente, establece: “Está prohibida toda práctica destinada a producir una alteración genética del embrión que se trasmite a su descendencia.” (Código Civil y Comercial de la Nación 2014, art 57.7)

Basado en la definición de Salvador Berguel, el Diccionario Enciclopédico de la Legislación Sanitaria (DELS) define “alteración genética” como lo contrario al desarrollo natural del genoma, que en principio debería permanecer inmutable cualquiera fuese su finalidad perseguida. Según el DELS estas acciones en los individuos significarían actuar sobre el patrón genético de la humanidad (Diccionario Enciclopédico de la Legislatura Sanitaria, 2017).

Palmero (2019) realiza un análisis sobre el artículo 57 del Código Civil y Comercial, ya que este no considera la posibilidad de realizar investigaciones de edición genética en embriones para el tratamiento o prevención de enfermedades. En principio, el proyecto original permitía las prácticas de alteración genética a fin de prevenir enfermedades genéticas o la predisposición a ellas. Sin embargo, la edición genética en embriones quedo prohibida en base al consenso global que decidió no permitir esta práctica (Palmero, 2019).

La autora considera que la prohibición absoluta de la edición genética no sería la mejor opción y por ello considera que un enfoque de precaución para las tecnologías emergentes sería más efectivo.⁸ Es por eso, que citando el Informe del Comité sobre Edición de Genes Humanos, recomienda “que los ensayos de investigación sobre la edición de la línea germinal puedan permitirse, pero solo después de que se haya investigado mucho más para cumplir con los estándares apropiados de riesgo/beneficio para autorizar los ensayos clínicos”⁹ (Academia

⁷ “Issues that will need to be debated by a country include the potential for HHGE to prevent disease transmission, the implications of HHGE for exacerbating inequities and social justice concerns, the value placed on genetic relatedness of a child or on parental freedom to pursue reproductive preferences, potential social and psychological consequences for parents, children and the wider family, privacy considerations, and others.” (ICCUHGGE 2020, p.150)

⁸ “El principio de precaución se estableció para orientar la adopción de medidas de precaución para las tecnologías emergentes en las que las pruebas científicas sobre la salud humana para las generaciones presentes y futuras y los daños ambientales son todavía inciertas. (Palmero, 2019)

⁹ “that germline editing research trials might be permitted, but only after much more research to meet appropriate risk/benefit

Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina, 2017 como se citó en Palmero, 2019). Estos ensayos serían solo con el fin de validar la seguridad y eficacia del uso terapéutico de tratar y prevenir enfermedades graves.

Con respecto al plano internacional, es necesario que exista un acuerdo entre las diversas naciones y las organizaciones internacionales correspondientes al uso de CRISPR. Todos los países que tengan el avance tecnológico necesario para realizar las ediciones deben garantizar que los individuos de otros países también tengan acceso al sistema de CRISPR (ICCUHGGE, 2020 p.159). Por otro lado, también es necesario evitar la creación o agravamiento de inequidades y tratar las cuestiones de justicia social, así como también el respeto a las normas de las organizaciones de los derechos humanos. Sin embargo, todavía, no se ha llegado a un consenso internacional. Gómez-Tatay y Aznar señalan que en el año 2017 se elaboraron dos informes: el primero, a raíz de una cumbre internacional convocada por la Academia Nacional de Ciencias y la Academia de Medicina de Estados Unidos; y el segundo, por parte de once organizaciones lideradas por la Sociedad Americana de Genética Humana (ASHG). El informe de la Academia Nacional de Ciencias, concluyó que la posibilidad de realizar ediciones genéticas para uso clínico (uso terapéutico) es una idea prematura y que, en caso de autorizar ensayos clínicos, previamente sería bueno que haya una amplia participación pública. Igualmente, sostienen que, si se realizan la cantidad suficiente de investigaciones, en un futuro, las ediciones genéticas con CRISPR serán posibles (ICCUHGGE, 2020 p.20).

La ASHG no considera la posibilidad de que en el día de hoy sea viable realizar las ediciones genéticas, ya que sigue habiendo cuestiones científicas, éticas y políticas por resolver. Sin embargo, aprueban que se realicen investigaciones con la perspectiva que en un futuro se autorice su uso clínico. (Gómez- Tatay y Aznar 2019 p.175)

En el año 2018, en Hong-Kong, se celebró la segunda Cumbre Internacional de Edición del Genoma Humano¹⁰, allí el comité declaró que todavía es irresponsable el uso clínico de la edición de la línea germinal. Sin embargo, el comité aseguró que:

“la edición del genoma germinal podría llegar a ser aceptable en el futuro si se abordan estos riesgos y si se cumplen una serie de criterios adicionales. Estos criterios incluyen una estricta supervisión independiente, una necesidad, médica imperiosa, la

standards for authorizing clinical trials.” (Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina, 2017 como se citó en Palmero, 2019)
10 La primer Cumbre Internacional de Edición del Genoma Humano se celebró en el año 2015 en Washington DC.

ausencia de alternativas razonables, un plan de seguimiento a largo plazo y la atención a los efectos sociales.” (Tuerlings, 2019 p.19)¹¹

He Jiangkui se presentó en esta Cumbre Internacional de Edición del Genoma Humano en Hong Kong para explicar y defender el caso que llevo a cabo (Cyranoski, 2018). He Jiangkui es un científico investigador de la Universidad de Ciencia y Tecnología del Sur de Shenzhen, China; que llevó a cabo la primera edición conocida en embriones humanos con el sistema de CRISPR/Cas9. De allí nacieron dos gemelas en el año 2018 y un niño en el año 2019 modificados genéticamente. El objetivo de Jiangkui era crear humanos que no fueran susceptibles de ser infectados por el virus del VIH, que causa el SIDA. El gen modificado fue CCR5 que "codifica para el correceptor de la entrada del virus en los linfocitos T" (Marfany, 2019, p. 27). En el caso de las gemelas, el resultado fue que ambas son mosaico con "distintas mutaciones en cada cromosoma y en distintas células, que continúan presentando células infectables por el virus VIH, y que, posiblemente, puedan también ser más sensibles y menos resistentes a infecciones por otros virus" (Marfany, 2029, p. 27). Con respecto al tercer bebe no hay ninguna información sobre su salud (Houser, 2019)

El investigador actuó de manera irresponsable rompiendo toda norma ética y científica y dejando de lado el acuerdo internacional sobre la prohibición del uso de CRISPR para fines terapéuticos y de mejoramiento.

En marzo del 2019 se reunió el comité asesor de expertos de la Organización Mundial de la Salud sobre Gobernanza y Supervisión de la Edición del Genoma Humano, este comité se encargó de asesorar y recomendar sobre los mecanismos institucionales, nacionales, regionales y mundiales adecuados para realizar la edición genética y además tratar cuestiones científicas, éticas y sociales. (Tuerlings, 2019)

Para esta reunión, se redactó un documento de referencia a cargo de Dr. Emmanuelle Tuerlings en el que se analizan los informes existentes sobre la edición del genoma y su gobernabilidad y concluye que la edición en la línea germinal humana y en embriones es controvertida, ya que en algunos países se prohíbe enfáticamente el uso, en otros solo permitirán la edición una vez que haya conocimientos más eficientes de la eficacia y los riesgos al aplicar este método. Por último, una tercera posición argumenta que la aceptación no solamente depende de los riesgos, sino que además, depende de un consenso político y social (Tuerlings, 2019 p.15)

11 "Nevertheless, germline genome editing could become acceptable in the future if these risks are addressed and if a number of additional criteria are met. These criteria include strict independent oversight, a compelling medical need, an absence of reasonable alternatives, a plan for long-term follow-up, and attention to societal effects." (Tuerlings, 2019 p.19)

5. Alternativas reproductivas con el fin de evitar una futura enfermedad y el balance de riesgo-beneficio

Más allá de los riesgos que todavía conlleva realizar ediciones en embriones, algunas de las personas que deseen ser padre o madre y que podrían transmitir algún tipo de enfermedad monogénica a su descendencia¹², acaso considerarían injusto que existiendo una tecnología de fácil acceso no se haga uso de ella con el fin de mejorar la calidad de vida de sus potenciales futuros hijos/as genéticamente relacionados.

A pesar de esto, hay que tener en cuenta que existen otros tipos de técnicas de reproducción asistida como lo son la fertilización *in vitro* seguida de un test genético preimplantacional; este último, detecta la existencia de alguna anomalía en el embrión antes de realizar la transferencia embrionaria y su eventual implantación. Otras opciones pueden ser la donación de ovocitos, espermatozoides o embriones dependiendo de cuál sea el individuo que haya heredado la enfermedad, y la adopción. Hay que tener en cuenta que cada persona que decida tener un hijo/a tomara la mejor opción según sus deseos y/o creencias, dependiendo del acceso económico, político y jurídico. (ICCUHGGE, 2020 p.42)

Un posible balance de riesgos y beneficios sobre el uso del sistema CRISPR en embriones para uso terapéutico, podría señalar los siguientes beneficios potenciales:

- (1) Dar la posibilidad a los futuros padres de tener un hijo genéticamente compatible que no herede una enfermedad monogénica.
- (2) Ese futuro niño no va a tener que sufrir una enfermedad monogénica las cuales en su mayoría no tiene tratamiento eficaz.
- (3) Tampoco deberá lidiar con los síntomas los cuales les causan malestar y sufrimiento. Por ejemplo, la fibrosis quística que si no se diagnostica a tiempo causa daños en los pulmones, el

12 En su artículo, Dominic Wilkinson plantea diferentes posiciones sobre si es moralmente correcto o no seleccionar embriones con el fin de prevenir futuros niños/as con alguna discapacidad. Por un lado, señala la posición de Julián Savulescu que es Principio de Beneficencia Procreativa en el que define que “Las parejas (o reproductores solteros) deben seleccionar al hijo, de los posibles hijos que podrían tener, que se espera que tenga la mejor vida, o al menos tan buena como los demás, según la información relevante disponible.” Savulescu, J. (2001). Por otro lado, Tom Shakespeare argumenta en contra de esta idea de determinismo genético explicando que no necesariamente esos futuros niños/as con alguna discapacidad deben ser infelices o tengan una mala vida, y que en parte eso depende del contexto social. De esta idea, Wilkinson plantea dos alternativas más cercanas a Shakespeare. La primera, la llama No Maleficencia Procreativa la cual la única razón moral para elegir a un niño sobre otro sería que si la futura vida de este sea tan corta y miserable que lo mejor sería que no existiera. La segunda, la llama Satisficencia procreativa, la cual al considerar los diferentes niños posibles y basándose en la información disponible la pareja debe seleccionar al niño que se espera que tenga una vida suficientemente buena y no al niño que se espera que tenga la mejor vida. (Wilkinson, D 2016)

sistema digestivo y otros órganos del cuerpo¹³; o la enfermedad de Huntington la cual provoca una degradación progresiva de las células nerviosas del cerebro que genera un deterioro físico, mental y de comportamiento asociado a la afección.¹⁴

No obstante, hay que tomar en cuenta los riesgos que conlleva realizar ediciones genéticas en embriones:

- (1) Se corre el riesgo de realizar ediciones fuera del objetivo y también de generar mosaicismo los cuales podría causar efectos graves y desconocidos.
- (2) La falta de previsibilidad en el futuro. Existe el peligro de crear nuevos tipos de enfermedades incontrolables con la posibilidad de que no tengan cura.
- (3) Además, hay que tener en cuenta que la edición génica en un embrión humano es hereditario, y en caso de que la edición se efectúe de manera desfavorable, existe el riesgo de afectar a toda una descendencia con una enfermedad desconocida.

A mi parecer, el balance de riesgos y beneficios es negativo en este momento ya que hay un alto nivel de peligrosidad si se efectúan las ediciones que puedan afectar a los embriones y a las futuras generaciones. Como expliqué más arriba, los futuros padres tienen otras alternativas para concebir un hijo/a sin una enfermedad monogénica.

6. Objeciones y respuestas: libertades reproductivas, impedimentos biológicos y riesgos

Una objeción que se podría hacer a la posición defendida en este trabajo es que no se contempla la libertad reproductiva de los futuros padres/madres que desean tener un hijo 100% genéticamente relacionado, que por cuestiones biológicas no pueden elegir ninguna de las opciones reproductivas antes mencionadas. Existen casos extremadamente raros en que la fertilización *in vitro* seguida del test genético preimplantacional se ve limitada, ya que el 100% los embriones producidos serán portadores del genotipo de una enfermedad monogénica. Además, podría suceder que haya una baja probabilidad de que se obtengan embriones no afectados mediante ciclos de fertilización *in vitro* seguido del test genético preimplantacional. Para estas personas, la y su única opción de concebir un hijo no afectado por una enfermedad monogénica sería el uso del sistema CRISPR/Cas9. También, hay que tener en cuenta a aquellos futuros

13 Véase definición de fibrosis quística y sus respectivos síntomas. Mayo Clinic. (2020)

14 Véase enfermedad de Huntington y sus respectivos síntomas en Mayo Clinic. (2020)

padres/madres que no desean adoptar un hijo o hija, ni tampoco la donación de embriones, ovocitos o esperma. (ICCUHGGE, 2020, p. 48-49)

Sin embargo, como se ha explicado anteriormente, estos padres deben tomar en cuenta los riesgos desconocidos a los que se enfrentará su futuro hijo y la humanidad en general si en la actualidad se permite realizar estas prácticas. Beauchamp y Childress (1999) exponen un sistema de cuatro principios de la ética biomédica: respeto a la autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. Estos principios son *prima facie*, es decir, son obligaciones que deben cumplirse salvo que algunos de estos principios entren en conflicto. En este trabajo se está hablando de un posible uso terapéutico con la técnica CRISPR-Cas9 en embriones con enfermedades monogénicas, que se convertirán en futuros niños o niñas. Si bien, los futuros padres tienen derecho a decidir cuál sería la técnica de reproducción más conveniente para ellos, también se deben tener en cuenta cuales son los límites en las decisiones de esos futuros padres si en la actualidad se utilizara la técnica CRISPR. Ello es debido a que ésta podría generar daños irreversibles en el futuro niño o niña y también en la humanidad, ya que estos cambios son hereditarios. Por lo tanto, considero que hay un conflicto entre los principios de autonomía y no maleficencia ya que se contraponen la decisión de los padres con los posibles daños futuros. En este caso, debe primar el principio de no maleficencia, es decir, no causar daño, por sobre el de autonomía, puesto que, por el momento, el sistema CRISPR no posee la suficiente seguridad para garantizar un posible uso en embriones y esto limita la autonomía y libertad reproductiva de estos futuros padres.

No obstante, no se debe descartar la posibilidad de que, después de realizar una cantidad de ensayos de investigación suficientes, las prácticas no suficientemente validadas de edición genética como CRISPR se aprueben para su uso regular y se puedan llevar a cabo las ediciones genéticas de forma éticamente permisible.

7. Conclusión

En este trabajo se ha visto, en primer lugar, los diferentes posibles usos de la técnica CRISPR-Cas9: uso terapéutico, mejoramiento e investigación. En segundo lugar, los riesgos que todavía implica realizar terapias de edición genómica en embriones con la técnica CRISPR-Cas9. En tercer lugar, los consensos de gobernabilidad nacionales, sociales e internacionales sobre el posible uso. En cuarto lugar, se analizaron las diferentes alternativas de técnicas de reproducción asistida opcionales a quienes desean tener futuros hijos/as sin una enfermedad monogénica. Por último, se realizó un balance de riesgo/beneficio sobre el uso de esta técnica, y se evaluó una posible

objección a este trabajo basada en la libertad reproductiva la cual se argumentó que quedaría limitada por consideraciones de no maleficencia.

Hay que tener en cuenta que, en caso de que se mejoren las técnicas de reparación con CRISPR, y se satisfaga el principio de proporcionalidad, se podría empezar a tomar en cuenta realizar terapias génicas bajo este método tras discusiones internacionales, sociales y de las organizaciones correspondientes previas. Además, se debe empezar a considerar la posibilidad de que se permitan las investigaciones en embriones, ya que para que exista un uso terapéutico suficientemente validado para tratamiento o prevención de enfermedades, las investigaciones son necesarias y deberían estar reguladas dentro de un marco apropiado. Para ello debe haber un acuerdo global sobre cuáles serían los métodos y regulaciones apropiadas con el fin de poder proteger a los sujetos y a la humanidad. Como defiende Palmero (2019), se debe tener un enfoque de precaución para este tipo de tecnologías en los que los resultados son altamente inciertos pero que, a la vez, permita la exploración mediante una investigación bien regulada. Este trabajo busca contribuir a la tarea social de encontrar el balance adecuado entre precaución y exploración en el uso de CRISPR-Cas9.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Ignacio Mastroleo y la Dra. Laura Belli por sus valiosos comentarios y sugerencias.

Referencias bibliográficas

- ◆ Asociación Médica Mundial (AMM). (2013). *Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
- ◆ Beauchamp, T., Childress, J. (1999) *Principios de ética biomédica*. Masson, S.A. (4º edición).
- ◆ Beauchamp, T. L., & Saghai, Y. (2012). The historical foundations of the research-practice distinction in bioethics. *Theoretical Medicine and Bioethics*, 33(1), 45-56. <https://doi.org/10.1007/s11017-011-9207-8>.
- ◆ Constitución de la Nación Argentina. Ley N° 26.994, Código Civil y Comercial de la Nación. Art. 57. 7 de octubre del 2014.

- ◆ Cyranoski, D. (30 de diciembre de 2019). El científico de CRISPR-Baby no logra satisfacer a los científicos. *Revista Nature*. <https://www.nature.com/articles/d41586-018-07573-w>.
- ◆ D'Angelo Santa María, R., Quiceno Osorio, J., Torres Flor, A., Perochena Escalante, A. (2020). Las técnicas CRISPR/Cas9 aplicadas al mejoramiento genético humano: un dialogo biotecnológico, antropológico, filosófico y jurídico en *Cuadernos de Bioética*. 31(103) p.343-355.
- ◆ Diccionario Enciclopédico de la Legislatura Sanitaria, (2019). Alteración genética. En Ministerio de Salud de la Nación. Recuperado el 14 de abril de 2021, de <https://salud.gob.ar/dels/entradas/practicaprohibidasalteraciongenetica>.
- ◆ Gómez Tatay- Aznar, Justo. (2019). *CRISPR-Cas9*. El mayor avance en técnicas de edición genética requiere una reflexión ética, en *Cuadernos de Bioética* 30(99). Valencia, España. Universidad Católica de Valencia., p. 171-185.
- ◆ Holzer, F., & Mastroleo, I. (2019). Innovative Care in Latin America: Definition, Justification and Ethical Principles. En E. Rivera-López & M. Hevia (Eds.), *Controversies in Latin American Bioethics* (pp. 145–176). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-17963-2_9.
- ◆ Houser, K. (30 de diciembre de 2019). China confirma silenciosamente el nacimiento de un tercer bebé editado genéticamente. *Neoscope*. <https://futurism.com/neoscope/china-confirms-birth-third-gene-edited-baby>.
- ◆ International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing (ICCUHGGE). (2020). *Hereditable Human Genome Editing*, The National Academies Press, USA. Washington, DC.
- ◆ Marfany, G. (2019). Interrogantes y retos actuales de la edición genética, en *Revista de Bioética y Derecho*. Num.47, p. 18-31, España. Barcelona.
- ◆ Mastroleo, I., & Holzer, F. (2020). New non-validated practice: An enhanced definition of innovative practice for medicine. *Law, Innovation and Technology*, 12(2), 318–346. <https://doi.org/10.1080/17579961.2020.1815405>.
- ◆ Mayo Clinic. (2020). Enfermedad de Huntington. En *Atención al paciente e información médica*. Recuperado en 21 de marzo 2021, de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/huntingtons-disease/symptoms-causes/syc-20356117>.
- ◆ _____ (2020). Fibrosis quística. En *Atención al paciente e información médica*. Recuperado en 21 de marzo 2021, de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cystic-fibrosis/symptoms-causes/syc-20353700>.
- ◆ Organización Panamericana de la Salud. (2017). *Agenda de salud sostenible para las Américas 2018-2030* en https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13282:developing-sustainable-health-agenda-americas-20182030&Itemid=42350&lang=es.
- ◆ Palmero, A. (2019, November 12). *Guidance and policy paper: Is prohibition a solution? A reflection on embryo gene editing in the Civil and Commercial Code of Argentina*. Genome Editing for Human Benefit: Ethics, Engagement and Governance. Global Forum on Bioethics in

Research, Singapore. <https://www.gfbr.global/wp-content/uploads/2019/12/T2.-Ana-Palmero.pdf>.

- ◆ Tuerlings, E. (2019). *WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome* <https://www.who.int/ethics/topics/human-genome-editing/WHO-Commissioned-Governance-1-paper-March-19.pdf>.

Universidad de Navarra. (2021). Cigoto. En *Diccionario médico*. Recuperado en 20 de febrero 2021, de <https://www.cun.es/diccionario-medico>.

- ◆ Wilkinson, D. (2016) *Vidas suficientemente buenas: satisfacción procreativa*, en *Ética Practica. Ética en las noticias*, Oxford, Reino Unido. Universidad de Oxford <https://www.who.int/ethics/topics/human-genome-editing/committee-members/en/>.

Fecha de recepción: 9 de agosto de 2021

Fecha de aceptación: 4 de enero de 2022