

## La ética del CRISPR

### The CRISPR ethic

Villanueva-Cañadas E.

Catedrático Emérito de la Universidad de Granada. Académico de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental

En la segunda cumbre internacional sobre la edición del genoma humano en Hong-Kong en Noviembre de 2018, el joven profesor de 34 años, He Jiankui, anunciaba que había tratado los embriones de dos gemelas con la técnica de CRISPR/CAS9, el llamado vulgarmente 'corta y pega', con el fin de hacerlas inmunes al virus del SIDA que porta su padre. El mundo científico se horrorizó ante esta revelación y rápidamente surgieron voces clamando por detener este tipo de pruebas e incluso propusieron medidas punitivas contra el investigador chino. ¿Por qué tanta alarma? El CRISPR se había transformado en un juguete en manos de todos los investigadores, desplazado a otros métodos de edición de genes, técnicamente más engorrosos y más caros. Los científicos han visto de inmediato las amplias posibilidades que esta técnica abre en diversos campos de la biología — tales como la medicina, la microbiología, o la agricultura — al permitir corregir mutaciones que son origen de enfermedades genéticas, hacer plantas resistentes a plagas o eliminar patógenos. Se podría decir que desde 1983, cuando Kary Mullis demostró el funcionamiento de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, de sus siglas en inglés, polymerase chain reaction) no se ha producido un acontecimiento científico de idéntica dimensión. La PCR y la CRISPR-cas9 son los dos descubrimientos más revolucionarios de la biología moderna, ambos son simplemente dos técnicas, pero para las personas de poyata, que son las que realmente hacen la investigación, unas técnicas tan poderosas como éstas son las que permiten un salto gigantesco en la aplicación práctica de la ciencia. Pero estas técnicas tan poderosas, tienen una doble faz. La positiva, en el caso de la PCR, revolucionó la criminalística forense, permitió sacar de la cárcel a muchos inocentes que habían sido injustamente acusados, e inculpar a otros, que sin ella habrían quedado impunes, pero desde el inicio, el carácter identificador infalible con la que nació, el pseudónimo con el que se la conoce, *la huella biológica*, fue su peor enemigo. La CRISPR tiene una faz positiva, que ha sido resaltada por todos los investigadores: es precisa, barata, fácil de ejecutar y muy versátil. Su faz negativa es que, precisamente por estas cualidades, se ha puesto a disposición de muchos; son legión los investigadores que han acudido en tropel a esta técnica, con fines muy distintos. Este es el problema: ya no es posible controlar a los usuarios, ni disciplinarlos con los múltiples acuerdos internacionales que han pretendido, sin éxito, controlar las investigaciones sobre el genoma. Dichos tratados incluyen la Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (1997), y el Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina (Convenio Europeo de Bioética o Convenio de Oviedo, 1997) el cual, en su Artículo 13, establece que "no podrá realizarse intervención alguna sobre el genoma humano si no es con fines preventivos,

diagnósticos o terapéuticos y a condición de que no tenga por objetivo modificar el genoma de la descendencia".

Heidi Ledford, en un artículo titulado *CRISPR: el disruptor*<sup>1</sup>, publicado en un número especial sobre CRISPR de la revista *Nature*, nos describe, a través de la historia personal de diversos investigadores — como Bruce Conklin en el instituto Gladstone en San Francisco, James Haber en Harvard o Bill Skarnes en el Institute Sanger en Reino Unido — lo que ha supuesto esta técnica en su trabajo comparativamente a lo que estaban haciendo antes. Cuando los acontecimientos se desarrollan a tanta velocidad, lo primero que se resiente es la seguridad, el control de los propios experimentos y este temor está justificado. Si a día de hoy consultamos en la base de datos pubmed las entradas con la palabra CRISPR, encontramos 15797, y con CRISPR-Cas9, 9600. Ledford incluye en su artículo una gráfica sobre la evolución de los fondos destinados por el instituto nacional de la salud americano (NIH, de sus siglas en inglés National Institute of Health) a proyectos que emplean CRISPR, así como del número de patentes que ya ha producido. A partir de ahora, lo que cabe esperar, es que voces procedentes de múltiples organismos, comités de ética, legislaciones nacionales e internacionales, códigos de deontología, llamen al control del uso de esta técnica, pero los científicos, como el Dr. He Jiankui y otros más, que sin duda surgirán, irán por otro camino.

El 18 de Abril de 2015, un equipo de investigación dirigido por Junjiu Huang, un investigador de la Universidad Sun Yat-Sen en Guangzhou, publicó un artículo en el que describía cómo utilizaron el entonces novedoso sistema de moléculas llamado CRISPR/Cas9 para modificar el ADN en embriones humanos y luego intentaron repararlo introduciendo nuevo ADN<sup>2</sup>. Para evitar los problemas éticos, los investigadores emplearon embriones no viables obtenidos de clínicas de fertilidad, en los cuales los óvulos habían sido fertilizados por dos espermatozoides. Más recientemente 2016, científicos del Francis Crick Institute en Londres han recibido permiso para editar genoma de embriones humanos, con fines de investigación.

#### *Un gran poder conlleva una gran responsabilidad*

La clásica pregunta que desde hace mucho tiempo se formula desde la ética: ¿Todo lo que es científicamente posible se debe hacer? No tiene una respuesta unívoca. Por un lado los que piensan como Ramón la Cadena, que existe un *imperativo tecnológico* y lo que es posible técnicamente debe hacerse porque la técnica es éticamente neutra. Por otro lado, se encuentran los que pensamos que la ciencia sí es neutra, pero el investigador, no. El investigador

es imparable en su deseo de progresar y todo lo que pueda hacer lo hará, orillando, si es necesario, pasos que garantizarían la seguridad, si ello va a suponer un retraso en la publicación.

En el 2015, Jennifer Doudna, una de las descubridoras de la técnica junto con Emmanuelle Charpentier, dio una conferencia TED Global en Londres sobre los aspectos bioéticos del uso de CRISPR. El testimonio de Doudna y sus serias preocupaciones sobre la seguridad son reveladores. Sus preocupaciones comenzaron en 2014, cuando en una presentación rutinaria, vio los resultados de un estudiante de postdoctorado que había diseñado un virus que podía introducir los componentes de CRISPR en ratones por inhalación, lo que permitió que el sistema CRISPR diseñara mutaciones y creara un modelo para el cáncer de pulmón humano. Según relata Ledford: *"Doudna sintió un escalofrío; un error menor en el diseño de la guía de ARN podría resultar en un CRISPR que también funcionara en los pulmones humanos. Parecía increíblemente aterrador que pudiera haber estudiantes que estuvieran trabajando con algo así"*. Es importante que las personas aprecien lo que esta tecnología puede hacer y que sean sus protagonistas los que nos pongan en la realidad de los hechos, como es el caso de Stanley Qi, biólogo de sistemas de la Universidad de Stanford en California. *"Este poder es tan fácilmente accesible por los laboratorios, no necesita un equipo muy costoso y la gente no necesita recibir muchos años de capacitación para hacer esto. Deberíamos pensar cuidadosamente sobre cómo vamos a usar ese poder."*

El foro de NAPA (2015), que convocó a los expertos más relevantes en este campo, tomó entre otros, los siguientes acuerdos: *"Desaconsejar activamente cualquier intento de modificación genómica de la línea germinal en investigación clínica humana hasta que las implicaciones sociales, ambientales y éticas de tal actividad sean discutidas entre las organizaciones científicas y gubernamentales. Esto permitirá identificar los usos responsables de esta tecnología, si los hubiera"*.

La ciencia es patrimonio de la Humanidad, no habrá ciencia sino hay financiación y serán los pueblos los que con sus votos elijan políticos responsables que piensen a largo plazo, aquello que puede ser mejor para la Humanidad. Esta es la razón de escribir — mejor reflexionar — sobre estos asuntos, que deberían ser de interés general, para que seamos conscientes de que, si bien sería improbable hoy un consenso entre los países más civilizados para preparar una bomba atómica y lanzarla sobre una nación como ocurrió en el pasado, otros proyectos más sutiles, e igualmente destructores, son posibles ante una falta total de transparencia.

En Marzo de 2019, 18 líderes mundiales del ámbito científico, entre ellos Charpentier, hicieron un llamamiento "a una moratoria global para todo uso clínico de manipulación genética de líneas germinales para crear niños modificados". Dicha moratoria no pretende ser una prohibición sino un aplazamiento hasta que se establezca una normativa internacional que regule la modificación genética fuera de una serie de condiciones<sup>3</sup>.

### Hitos en el desarrollo de la técnica CRISPR

La historia del CRISPR es larga y sumamente interesante para los jóvenes investigadores que se adentran en el mundo de la ciencia, y la atribución de su descubrimiento ha sido objeto de largas batallas legales. Las secuencias repetidas que luego se conocerían como CRISPR fueron identificadas por primera vez en bacterias por un grupo de científicos japoneses en 1987 (Yoshizumi Ishino), pero entre los padres de esta técnica — y el que le dio el nombre de CRISPR, del inglés clustered regularly interspaced short palindromic repeats — se encuentra un investigador de la Universidad de Alicante, el profesor Francisco Martínez Mojica, que sonó con fuerza entre los posibles premiados al Nobel de Medicina del 2018. Resultados posteriores establecieron que CRISPR forma parte del sistema inmune de ciertas bacterias, en las que trabaja como unas tijeras, cortando el material genético de organismos invasores tales como virus bacteriófagos. En 2012, Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier descubrieron que el componente Cas9 del complejo CRISPR era capaz de dirigir a las tijeras CRISPR a la secuencia genómica de interés.

¿Por que ha cruzado He Jiankui la línea roja?

Martínez Mojica, Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier recibieron en 2016 el Premio Fronteras de la Fundación BBVA. En la rueda de prensa que siguió a la entrega de este premio en Madrid, Charpentier dijo: *"Existe una línea roja que no debemos cruzar: CRISPR solo debe ser una herramienta terapéutica"*. ¿Cómo ha cruzado He esa línea? He ha empleado CRISPR para inactivar los receptores que permiten el paso del VIH a las células, le ha cerrado la puerta a la entrada del virus del SIDA, en teoría estas niñas no contraerán la enfermedad. De inmediato han saltado todas las alarmas y todos los científicos se han lanzado contra el profesor He Jiankui, entre ellos Doudna: *"Este es un avance verdaderamente inaceptable"*. ¿Es que lo que ha hecho He no es una medida terapéutica? Como ha ocurrido con todo lo relacionado con las modificaciones del genoma, el pensamiento se vuelve anfibiológico.

### IV Cuando las palabras suplantán los conceptos

Con terror advertimos que nos encontramos atrapados por el vocablo: *'terapéutico'*, dado que este tipo de experimento se admite para corregir enfermedades hereditarias, como Corea de Huntington, Tay Sach, fibrosis quística, o enfermedad de Duchenne. En España el código penal, prohíbe la manipulación genética ¿Se habría castigado al Dr. He en España? El código Artículo 159 del código penal afirma que:

*"Serán castigados con la pena de prisión de dos a seis años e inhabilitación especial para empleo o cargo público, profesión u oficio de siete a diez años los que, con finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o enfermedades graves, manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo."*

A tenor de este artículo, es muy posible que el Juez penal encargado de este caso pediría una prueba pericial, en la que no me gustaría participar. Si tuviese el encargo judicial diría, entre otras cosas, que el Dr He ha tratado a unas niñas que no estaban enfermas, quitando un receptor que no estaba alterado y que probablemente tenga otras funciones importantes en el sistema inmune. Añadiría que hay muchas maneras — accesibles y que no requieren manipulación genética — de evitar que esas niñas se contagien, pero lo que sí será una consecuencia segura e inevitable es que transmitirán esa manipulación y todos los posible efectos *off target*, aún desconocidos del CRISPR, a sus descendientes.

### Reflexiones éticas

He dicho en otros escritos que la tarea más importante que tiene la ética del siglo XXI es preservar al individuo de la ciencia y del Estado. Porque a la pregunta ¿Todo lo que es científicamente posible se debe hacer? El científico responderá "no", pero luego lo hará. Tras la barbarie de los experimentos de los nazis en Auschwitz, se promulgó el Código de ética médica de Núremberg y luego la Declaración de Helsinki. Gracias a este documentos, todos los trabajos científicos han de pasar el filtro ético, previo: este es el mejor freno a los científicos, ¡Si no hay publicación no tiene interés!. He, consciente de ello, no lo ha publicado, sabedor que ninguna de las revistas prestigiosas aceptarían su artículo, pero lo ha anunciado en una comunicación oral: ¡ya tiene la gloria!, aunque las censuras y las represalias no se han hecho esperar. Desde que la oveja Dolly entró en nuestras vidas, el tema de la clonación ha sufrido un intenso debate, con razones a favor y en contra. Muy pocas de esas argumentaciones se puede justificar desde una racionalidad ética. Los que opinan que se deben prohibir (bien porque no son seguras, o bien porque pueden dañar al embrión y tener consecuencias impredecibles) yerran, porque dentro de unos pocos años serán seguras. Los que argumentan que esos niños nacerán marcados y arrastrarán problemas psicológicos toda su vida, tampoco aciertan. Los que ponen sobre la mesa el beneficio de la eugenesia — la filosofía que defiende la aplicación de las leyes biológicas de la herencia para la mejora de la especie — yerran, aún más.

¿Qué es un buen patrimonio genético y por qué perseguirlo? Hans Jonas ha reclamado el derecho a la ignorancia, yo reclamo el derecho al don de nacer y aceptar como un don aquello que nos toque. Hans Jonas en su libro *Técnica, medicina y ética*, no incluyó las nuevas formas de procreación entre los ítems que deben estar prohibidos en el progreso de la ciencia y la biotecnología. En su libro *El principio de la responsabilidad* dice: "Si no hay poder, no hay responsabilidad", y fija el límite de ese poder en que no se puede manipular el ser humano para que genere otro tipo de ser humano, porque ello repercutiría sobre unos seres futuros que no se pueden defender: "¿Pero qué poder es este? El poder de los de ahora sobre los que vendrán, que son los objetos indefensos de las decisiones previas de los planificadores".

Los grandes filósofos del siglo XX se han preguntado ¿Dónde está la inmoralidad de usar esos avances de la ciencia? Michael Sandel en su libro *Contra la Perfección*, nos revela toda la problemática ético-mercantil en torno a los bancos de óvulos y esperma para crear hijos a la carta. Todo lo relativo a la actividad comercial de intermediarios, a la búsqueda de mujeres que prestan su útero por necesidad, sería inmoral. La enajenación de la mujer durante los meses del embarazo sometida a contratos que cosifican a la mujer, es inmoral. Todos aquellos contratos, o pactos o técnicas que impidan que el nacido pueda conocer o indagar su paternidad, son inmorales. En conclusión, salvo que admitamos una nueva ética que acepte a los hijos de diseño, la eugenesia liberal — preconizada por Robert Graham, creador de un banco de esperma para mejorar la raza, por el filósofo del derecho Ronald Dworkin o por el filósofo libertario Robert Nozick que propuso un supermercado genético, e incluso por mi querido John Rawls, el cual aprobó la eugenesia liberal en su prestigioso libro *Teoría de la Justicia*, aunque luego la rechazaría — sería inmoral. Habermas rechaza cualquier tipo de selección porque viola los principios liberales de la autonomía y la igualdad. No estoy de acuerdo con que estos sean los fundamentos para rechazar la eugenesia. Tan autónomo es un niño programado, que otro sometido al azar de la recombinación natural. Una ética de la autonomía y la igualdad no puede explicar lo que tiene de malo la eugenesia. El día que aceptamos las nuevas formas de procreación emprendimos un camino sin retorno. Cada año veo como la sociedad se decanta por una ética de orientación teleológica, es decir, utilitarista: el fin justificará la bondad de nuestros actos. En contraposición a la orientación deontológica de Kant: el deber. El hombre es un fin en sí mismo y no se puede manipular. Creo firmemente que sólo esta orientación ética puede salvar a la humanidad.

¿Está el hombre realmente amenazado? Albert Camus, pone en boca de Marta en su obra *Le malentendu*, lo siguiente "no hay más que un problema filosófico verdaderamente serio: El suicidio".

El progreso de la medicina nos ha puesto frente a dilemas, que creo superan la propuesta de Camus. La Medicina y sus protagonistas, los médicos, deciden hoy quien nace y cuando, con que sexo, cuando se muere y cómo, qué sufrimiento debe soportar una persona ¿Acaso vivimos en una época post-moral en la que basta el Derecho y la Política para resolver los problemas y conflictos surgidos en el ejercicio de la Medicina y de la Ciencia? ¿Será la eutanasia éticamente lícita porque una ley la legalice?

El médico necesita de propuestas éticas que lo defiendan: de sí mismo, de sus miedos, de sus complejos, de sus propios intereses no siempre legítimos, de los colegas, de los organismos corporativos, y de las estructuras de poder y de la ciencia.

Al decir esto, estoy planteando la necesidad de formular propuestas en libertad, que nazcan exclusivamente de una reflexión que recoja los intereses de los ciencia y de la sociedad, libre de presiones, de orientaciones ideológicas, de las servidumbres que nacen del corporativismo y de un liberalismo feroz al servicio del lucro y la codicia, y por supuesto con la audacia suficiente para romper con los inmovilismos que durante muchos años han amordazado a muchas instituciones libres llamadas a intervenir.

Urge reflexionar, es necesario, que aquellos que tienen capacidad para hacerlo lo hagan. Todo el mundo está legitimado para hacer propuestas éticas, pero cuando una niña de 16 años, Greta Thunberg, es la que ha levantado al mundo en un clamor contra el cambio climático, por encima de todos los científicos, es porque, paradójicamente en la sociedad más informada y mejor preparada de la historia, se cumplen los temores del conde de Gloster: *¡Calamidad de los tiempos cuando los locos guían a los ciegos!* ( Rey Lear, 4º Acto) .

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ledford, H. CRISPR, the disruptor. *Nature* 522, 20-24 (2015)
2. Liang, P. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygotes. *Protein Cell*. 6, 363-372 (2015)
3. Lander, E. S. Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature* 567, 165-168 (2019)