



PATENTS

La revolución de CRISPR-Cas9: una aproximación a la edición genómica desde la bioética y los derechos humanos

The CRISPR-Cas9 Revolution: an Approximation of Genome Editing from a Bioethical and Human Rights Perspective



M^a Ángela Bernardo-Álvarez

Programa de Doctorado en Derechos Humanos, Poderes Públicos, Unión Europea: Derecho Público y Privado, Facultad de Derecho (Leioa), Universidad del País Vasco

E-mail: maberalv@gmail.com



 **Resumen**

La llegada de la tecnología CRISPR-Cas9 abre nuevas posibilidades en el ámbito de la salud, la agricultura o el medio ambiente. Su introducción plantea al mismo tiempo diferentes conflictos entre derechos fundamentales, en los que la bioética puede servir como instrumento de análisis. En el presente artículo se analiza el impacto legal, social y ético de la edición genómica y los posibles mecanismos que el ordenamiento jurídico ofrece.

 **Abstract**

The introduction of CRISPR-Cas9 technology opens up new possibilities in the fields of health, agriculture and the environment. Its application generates unprecedented conflicts between fundamental rights, where bioethics could serve as an analytical tool. This article analyzes the legal, social and ethical impact of genome editing, along with the possible mechanisms offered by Spanish law to overcome these concerns.

 **Keywords**

Bioética, biotecnología, CRISPR-Cas9, derechos humanos, edición genómica, ingeniería genética.

Bioethics, biotechnology, CRISPR-Cas9, genetic engineering, genome editing, human rights.

 **Fechas**

Recibido: 21/6/2016. Aceptado: 21/12/2016



1. Introducción

Esta vinculación de la ciencia y el derecho ha cobrado especial relevancia con el auge de la biotecnología y la llegada de técnicas innovadoras como el sistema CRISPR-Cas9 de edición genómica.

La relación entre la ciencia y el derecho es recíproca e interdependiente. Los nuevos avances de la investigación plantean dilemas de carácter ético, jurídico y social a los que el derecho y la bioética deben dar respuesta, asegurando la protección de los derechos fundamentales y las libertades individuales. El ordenamiento jurídico en España regula la actividad investigadora ya que la Constitución reconoce el derecho fundamental a la producción y creación científica y técnica (20.1b), y establece que los poderes públicos promoverán la ciencia y la investigación científica y técnica en beneficio del interés general (44.2). Asimismo, el artículo 149.1.15 determina la competencia exclusiva del Estado en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica. Esta vinculación de la ciencia y el derecho ha cobrado especial relevancia con el auge de la biotecnología y la llegada de técnicas innovadoras como el sistema CRISPR-Cas9 de edición genómica. Sin embargo, la relación y los conflictos que pueden surgir no son del todo novedosos.

Desde la Ilustración, la mentalidad científica y la investigación influyeron en el pensamiento moderno y en la configuración de los derechos fundamentales. Peces Barba señalaba que, gracias a la ciencia, se hicieron equivalentes la naturaleza física y la naturaleza humana, lo que posibilitó la superación de las concepciones teístas y la formulación de la importancia que el Derecho otorga a la persona¹. El humanismo de la Ilustración supuso además la incorporación de la razón como componente clave², incentivando la autonomía personal. La ciencia ayudó a moldear el pensamiento humanista sobre el que luego se edificaría el sistema de derechos fundamentales, en cuya cúspide se sitúan la dignidad humana y el libre desarrollo de la personalidad.

En la actualidad, la libertad de investigación científica es concebida como un derecho fundamental. El impulso de conocer, sostiene Chueca, "presupone un dato histórico reciente en las sociedades humanas: el reconocimiento de la libertad ideológica o de pensamiento"³. El derecho a la libertad de investigación científica deriva del derecho a la libertad de expresión, aunque luego se configure como derecho autónomo y sustancial ya que la Constitución establece la investigación científica y técnica como un principio rector de la política social y económica cuya finalidad es el beneficio del interés general, y que para ser desarrollada necesita de un alto grado de especialización, laboriosidad y dedicación, además de requerir de un elevado coste en cuanto a infraestructuras,

- 1 Peces Barba, G. (2003). Tránsito a la modernidad y derechos fundamentales. En *Historia de los derechos fundamentales*. Madrid: Editorial Dykinson.
- 2 Núñez Rivero, C., Aular Viamonte, L. A. (2013). El Humanismo contemporáneo como fuente y fundamento de los derechos fundamentales. *Revista de Derecho UNED*, 12, 667-688.
- 3 Chueca, R. (2012). La investigación científica como espacio ius fundamental de normación. En *La investigación científica como derecho fundamental*. Granada: Editorial Comares.



instalaciones y recursos empleados^{4,5}. Se entiende, por tanto, el nexo de reciprocidad e interdependencia mencionado al principio, pues la ciencia fue clave en el desarrollo de los derechos fundamentales y éstos amparan hoy en día el libre ejercicio de la actividad investigadora.

Determinar cuál es el bien jurídico que debe protegerse y el complejo equilibrio de los derechos fundamentales involucrados corresponde, entre otros, al legislador y al Tribunal Constitucional, después de analizar los valores éticos, jurídicos y sociales que podrían verse afectados.

La relación entre la ciencia y el derecho ha adquirido recientemente una especial relevancia. La llegada de diversos avances biotecnológicos, que han permitido un progreso en ámbitos como la salud, la agricultura o el medio ambiente, pueden ocasionar un considerable impacto legal, social y ético, afectando o incluso limitando bienes jurídicos y derechos relacionados. En ese sentido, conviene recordar que el progreso científico presenta un carácter ambivalente, como describe Casado, “no sólo en el sentido de que puede ser positivo o negativo, sino porque cualquier enfoque bien intencionado puede devenir perverso”⁶. Ante el avance imparable de la investigación, se conciben dos perspectivas diametralmente opuestas. Según de Castro Cid, aparece “la ilusionada esperanza puesta en el permanente progreso de la calidad de vida y de su propia duración”; mientras que se manifiesta de manera simultánea “el temblor ante la posibilidad de que ciertos riesgos biológicos o éticos profundos y gravemente amenazadores del futuro de

la humanidad terminen haciéndose realidad”⁷. En ese marco, puede aparecer un conflicto entre derechos fundamentales cuando la libertad de investigación y, por ende, el progreso científico, choque con otros derechos. Ningún derecho fundamental es ilimitado, sino que se reconoce como una categoría jurídica configurada de forma que no ampare la posibilidad de desarrollar una determinada actividad, también la que concierne a la investigación, si ésta resulta incompatible con otro derecho fundamental⁸.

Determinar cuál es el bien jurídico que debe protegerse y el complejo equilibrio de los derechos fundamentales involucrados corresponde, entre otros, al legislador y al Tribunal Constitucional⁹, después de analizar los valores éticos, jurídicos y sociales que podrían verse afectados. Marcos del Cano, por ejemplo, enumera la vida humana, la autonomía individual, la dignidad humana, el bien común o la igualdad¹⁰. La bioética

4 BOE, Núm. 311, de 29 de diciembre de 1978.

5 Ruiz, R. (2012). Aspectos objetivos e institucionales de la investigación en el Estado social. En *La investigación científica como derecho fundamental*. Granada: Editorial Comares.

6 Casado, M. (2002). ¿Por qué bioética y derecho? *Acta Bioethica*, 8 (2).

7 Castro Cid, B. de (2011). Derechos humanos. Biotecnología. Derechos humanos: una compleja interacción circular. En *Bioética y derechos humanos*. Madrid: UNED.

8 El principio de ponderación ha sido utilizado en numerosas ocasiones por el Tribunal Constitucional para dirimir conflictos, por ejemplo, entre el derecho a la libertad de información o expresión y el derecho al honor (STC 104/1986); para resolver el enfrentamiento entre el derecho a la vida y la dignidad de la mujer frente al derecho a la vida del *nasciturus* (STC 53/1985) o para determinar si prevalecía el derecho a la huelga o el interés público en el mantenimiento de unos servicios mínimos (STC 53/1986).

9 Como plantea, por ejemplo, la STC 185/1989, de 13 de noviembre.

10 Marcos del Cano, A. M. (2011). La bioética y el bioderecho desde los derechos humanos. En *Bioética y derechos humanos*. Madrid: UNED.



puede así configurarse como herramienta de análisis sobre las implicaciones jurídicas, éticas y sociales de los hallazgos de la ciencia y sus aplicaciones, con el fin de “proponer pautas justas a su tratamiento”¹¹. Los estudios de este tipo deben fundamentarse en el respeto a la dignidad humana al constituir, como señala Romeo Casabona, “un *mínimum* invulnerable que todo estatuto jurídico debe asegurar”¹². En esa línea se desarrolló el Convenio de Oviedo¹³ para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, con rango de norma vinculante para los países firmantes –entre ellos España–, que señala en el artículo 3 que “el interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia”. La irrupción de avances como CRISPR-Cas9 plantea nuevos desafíos desde la perspectiva de la bioética y de los derechos humanos, que serán abordados en el presente artículo.

2. ¿Qué es la tecnología CRISPR-Cas9?

El sistema CRISPR-Cas9 es una herramienta de inmunidad adaptativa de los microorganismos para defenderse del ataque de virus.

El sistema CRISPR-Cas9 es una herramienta de inmunidad adaptativa de los microorganismos para defenderse del ataque de virus. El descubrimiento de unas secuencias de ADN repetidas en bacterias¹⁴ y arqueas¹⁵ a finales de la década de los ochenta abrió la puerta a esta tecnología capaz de editar el genoma¹⁶. La herramienta está compuesta por dos elementos: la parte CRISPR, una pequeña molécula de ARN que presenta una secuencia complementaria con la secuencia diana contra la que va dirigida; y la parte Cas9, una endonucleasa que corta el ADN en el lugar indicado por la molécula de ARN¹⁷. Gracias a los mecanismos de

reparación que presentan los microorganismos, las bacterias son capaces de “sellar” la zona de corte, aunque al hacerlo cometan errores. De este modo se pueden inducir alteraciones genéticas allí donde Cas9 había realizado su “incisión”. Si añadimos un tercer elemento al sistema CRISPR-Cas9, como una molécula de ADN que presente secuencias complementarias alrededor de la zona donde se hará el corte, el “bisturí”

11 Casado González, M. (2008). La bioética como soporte al derecho para regular la biotecnología. *Revista Catalana de Dret Públic*, 36, 55-78.

12 Romeo Casabona, C. M. (2002). La genética y la biotecnología en las fronteras del derecho. *Acta Bioethica*, 8 (2) 283-297.

13 BOE, Núm. 251, de 20 de octubre de 1999.

14 Ishino, Y., et al. (1987). Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *Journal of Bacteriology*, 169 (12) 5429-33.

15 Mojica, F. J., Juez, G., Rodríguez-Valera, F. (1993). Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. *Molecular Microbiology*, 9 (3) 613-21.

16 Jinek, M., et al. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 337 (6096) 816-21.

17 Mojica, F. J., Montoliu, L. (2016). On the origin of CRISPR-Cas technology: from prokaryotes to mammals. *Trends in Microbiology*, 24 (10) 811-20.



deberá usar dicha molécula como molde para la reparación, de forma que al hacerlo, cambiará o editará el genoma.

La llegada de la edición genómica puede provocar la aparición de diversos conflictos de derechos fundamentales, en los que la bioética juega un papel importante como herramienta de análisis. El objetivo, como señalábamos al principio, es garantizar la protección de los derechos fundamentales y las libertades individuales respetando el principio de la dignidad humana como valor jurídico supremo. En particular, nuestro estudio se centrará en los conflictos surgidos con el desarrollo del sistema CRISPR-Cas9 en relación a los derechos de propiedad intelectual y el derecho a gozar de los beneficios del progreso científico, el derecho a la vida y a la integridad física y moral, además de evaluar las consideraciones sobre el principio de precaución y el derecho a la salud y al medio ambiente.

El objetivo es garantizar la protección de los derechos fundamentales y las libertades individuales respetando el principio de la dignidad humana como valor jurídico supremo.

3. El impacto de las patentes de CRISPR-Cas9 sobre el derecho a gozar de los beneficios del progreso científico

La sencillez de la tecnología de la edición genómica y su potencial en biotecnología, con aplicaciones en medicina, medio ambiente, alimentación o industria, han desatado una auténtica guerra de patentes¹⁸. El interés económico sobre el sistema CRISPR-Cas9 es enorme y algunos análisis apuntan que el mercado estimado superará los 46.000 millones de dólares¹⁹. La nueva “mina de oro” biotecnológica reabre una vieja polémica: cómo garantizar los derechos de propiedad intelectual al mismo tiempo que se promueve el derecho a gozar de los beneficios del progreso científico.

18 La guerra de patentes ha enfrentado a los grupos de investigación de Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, descubridoras de la tecnología en la Universidad de California y la Universidad Viena, y el grupo de Feng Zhang, del Instituto Broad del MIT. Este científico logró aplicar la tecnología en células de mamífero, procedentes de ratones y de seres humanos. Sus resultados, publicados en la revista *Science* en febrero de 2013 (Cong, L., et al. (2013). Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science* 339 (6121), 819-823, demostraron que era posible utilizar la edición genómica en organismos más complejos, abriendo las puertas de futuras utilidades clínicas (Lander, E. S. (2016). The heroes of CRISPR. *Cell*, 164 (1-2), 18-28. Ambos equipos litigan desde hace meses por los derechos de la patente, inicialmente solicitada por Doudna y Charpentier el 15 de marzo de 2013, con el número 13/842,859 y fecha de prioridad del 25 de mayo de 2012, para así proteger mediante 152 reivindicaciones la edición de “células no humanas”. El documento de la Universidad de California (Berkeley) era demasiado complejo técnicamente y no cubría todas las posibles aplicaciones del sistema CRISPR-Cas9. Estos aspectos fueron aprovechados por los científicos del MIT al solicitar una segunda patente que sí englobaba la edición de células humanas y, por ello, las potenciales aplicaciones clínicas de la tecnología. Lo hicieron además aprovechando un procedimiento más rápido que la vía normal de tramitación, denominado *Accelerated Examination Request*. Solicitar una patente por este procedimiento obliga a realizar únicamente tres reivindicaciones para una única invención y anula cualquier posible recurso ante la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (Bernardo, Á. (2016). La próxima guerra de las biopatentes ya ha comenzado y tiene a CRISPR como protagonista. Recuperado el 22 de Enero de 2016 de: <http://hipertextual.com/2016/01/crispr-patentes-guerra-doudna-zhang>). Como resultado, mientras la patente original languidecía por cuestión de tiempo, el documento de Zhang y Church era aprobado el 15 de abril de 2014, fecha a partir de la cual el Instituto Broad del MIT comenzó a emitir licencias del sistema CRISPR-Cas9. Durante 2014, el equipo jurídico de la Universidad de California trató de enmendar su primera solicitud de patente, logrando el pasado 8 de enero de 2015 que las 152 reivindicaciones iniciales se convirtieran en nueve *claims*, cubriendo también la edición genómica de células eucariotas. En los meses posteriores, una misteriosa parte ha tratado de tumbar en los tribunales la nueva solicitud de Charpentier y Doudna, mientras que sus abogados decidieron solicitar un procedimiento de interferencia en relación a la invención de Zhang y Church. La polémica sigue aún pendiente de la resolución de los tribunales de Estados Unidos.

19 Van Erp, P. B. G., et al. (2015). The history and market impact of CRISPR RNA-guided nucleases. *Current Opinion in Virology*, 12, 85-90.



El primer conflicto surge con la disputa sobre los derechos de propiedad intelectual en relación a la invención de CRISPR-Cas9. En particular, plantea un dilema jurídico para reconocer la titularidad de la patente, definida como el “título que concede el Estado para la explotación en exclusiva, por un tiempo determinado, de una invención nueva y útil”²⁰. Este mecanismo, de acuerdo con la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes²¹, supone la concesión de un monopolio temporal para la explotación de la invención durante 20 años a cambio de su divulgación. El gran potencial de la edición genómica y el interés económico de dicha tecnología ha enfrentado de manera inédita a diversas instituciones académicas. Centrando nuestra exposición en el derecho español, el sistema CRISPR-Cas9 es patentable según los criterios que enumera el artículo 4 de la

El gran potencial de la edición genómica y el interés económico de dicha tecnología ha enfrentado de manera inédita a diversas instituciones académicas.

citada ley (novedad, actividad inventiva y aplicación industrial). Asimismo, y en el caso particular que nos ocupa en relación a una invención biotecnológica, conviene recordar que tanto el Derecho nacional como el europeo reconocen la patentabilidad de la materia biológica. En ese sentido, la Ley 10/2002, de 29 de abril, por la que se modifica la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes²², que incorpora al derecho español la Directiva 98/44/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de julio, relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas²³, delimita los criterios de patentabilidad y recoge los supuestos en los que la materia biológica sería objeto de patente. El análisis de dichos preceptos nos hace pensar que, en efecto, CRISPR-

Cas9 sería patentable. El primer conflicto, por lo tanto, no se referiría a la protección de la herramienta de edición genómica mediante este mecanismo del derecho de la propiedad intelectual, sino más bien al reconocimiento de la titularidad de la invención, en tanto en cuanto la patente ha de considerarse como un derecho subjetivo de naturaleza patrimonial, que presenta un carácter exclusivamente negativo como *ius prohibendi* que permite a su titular prohibir a terceros la explotación no consentida de su invención²⁴. Es razonable pensar, como explica Martín Uranga, que “los innovadores biotecnológicos tienen la expectativa de vender el producto a un precio que les permite recuperar los gastos de I+D. [...] Esta expectativa viene garantizada por el ordenamiento jurídico a través de la patente, el cual además de configurarse como un premio por el riesgo asumido, otorga a su titular la facultad de impedir la imitación de la invención”²⁵. La titularidad de la patente sobre CRISPR-Cas9, a pesar de referirse a un derecho de naturaleza patrimonial, está también vinculada con el enunciado del artículo 27.2 de

20 Grubb, P. W., Thomsen, P. R. (2010). *Patents for Chemicals, Pharmaceuticals, and Biotechnology. Fundamentals of Global Law, Practice and Strategy*. Nueva York: Oxford University Press.

21 BOE, Núm. 73, de 26 de marzo de 1986.

22 BOE, Núm. 103, de 30 de abril de 2002.

23 DOUE, L 213/13, de 30 de julio de 1998.

24 Massaguer, J. (2016). El contenido y alcance del derecho de patentes. Recuperado el 15 de junio de 2016 de: <http://www.uria.com/documentos/publicaciones/1632/documento/art12.pdf?id=2158>

25 Martín Uranga, A. (2003). *La protección jurídica de las innovaciones biotecnológicas. Especial consideración de su protección penal*. Bilbao-Granada: Cátedra de Derecho y Genoma Humano-Editorial Comares.



la Declaración Universal de Derechos Humanos, en el que se afirma que “toda persona tiene derecho a la protección de los intereses morales y materiales que le correspondan por razón de las producciones científicas, literarias o artísticas de que sea autora”. Este primer conflicto, pendiente de resolución por parte de los tribunales de Estados Unidos, afecta a la titularidad de la patente sobre la edición genómica, pero también se relaciona con la protección de los intereses morales y materiales que corresponden a los autores de la invención.

El segundo conflicto de derechos nace, precisamente, debido a la incertidumbre con respecto a la titularidad de la patente sobre CRISPR-Cas9. La inseguridad jurídica existente

Existe un conflicto de derechos debido a la incertidumbre con respecto a la titularidad de la patente sobre CRISPR-Cas9. La inseguridad jurídica existente puede limitar o incluso frenar el progreso científico.

puede limitar o incluso frenar el progreso científico, un problema que afectaría directamente al artículo 27.1 de la Declaración Universal de Derechos Humanos, según el cual “toda persona tiene derecho a tomar parte libremente en la vida cultural de la comunidad, a gozar de las artes y a participar en el progreso científico y en los beneficios que de él resulten”, y que fue desarrollado por el artículo 15 del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales²⁶. El contenido normativo de este derecho, de acuerdo con el Informe de la Relatora Especial sobre los derechos culturales²⁷ presentado ante Naciones Unidas, engloba el “acceso de todos, sin discriminación, a los beneficios de la ciencia y sus aplicaciones, incluido el conocimiento científico,

las oportunidades para todos de contribuir a la actividad científica y la libertad indispensable para la investigación científica, la participación de individuos y comunidades en la adopción de decisiones y el derecho conexo a la información y el fomento de un entorno favorable a la conservación, desarrollo y difusión de la ciencia y la tecnología”.

En este segundo caso, la incertidumbre sobre la titularidad de la patente no afecta directamente a la investigación académica, dado que universidades y centros de investigación públicos pueden obtener los reactivos a través de procedimientos establecidos de forma legal, con la firma del correspondiente “acuerdo de transferencia de material” (MTA, por sus siglas en inglés). Sin embargo, la inseguridad jurídica provocada por la llamada “guerra de las biopatentes” sí puede tener efectos sobre las investigaciones realizadas por la industria, dado que las compañías biotecnológicas privadas pueden rechazar licenciar los derechos al Instituto Broad del MIT mientras no se aclare quién es el titular de la patente, con el consiguiente riesgo de ralentizar o incluso frenar sus aplicaciones. En ese sentido, las limitaciones del sistema de patentes y la necesidad de estimular nuevos mecanismos que mejoren su configuración, como recuerda de Miguel Beriain²⁸, no debería hacernos olvidar el derecho que toda persona tiene sobre las invenciones de las que es autor. El caso que nos ocupa es además una buena muestra

26 BOE, Núm. 103, de 30 de abril de 1977.

27 Asamblea General de las Naciones Unidas. Informe de la Relatora Especial sobre los derechos culturales, Farida Shaheed. Consejo de Derechos Humanos, 20º período de sesiones.

28 Miguel Beriain, Í. de (2014). Biología sintética y sistemas de protección de la propiedad intelectual, ¿una relación compleja? En *Aspectos ético-jurídicos de las patentes biotecnológicas: la dimensión patrimonial de la materia viva*. Granada: Editorial Comares.



del impacto que puede tener el derecho de la propiedad intelectual o, más bien, la incertidumbre que genera un caso no resuelto todavía por los tribunales pertinentes, sobre la investigación y el progreso científico.

4. La edición genómica y la modificación de embriones humanos

La posibilidad de editar el genoma de embriones humanos ha pasado de la ficción a la realidad²⁹. La aplicación de CRISPR-Cas9 en embriones humanos ha llevado a una

Existe todavía una gran incertidumbre con respecto a los riesgos que entraña la modificación de la línea germinal y a los beneficios que podría suponer esta tecnología.

parte de la comunidad científica a reclamar una moratoria sobre CRISPR-Cas9, de forma similar a lo que ocurrió en la conferencia de Asilomar con la técnica del ADN recombinante. Un grupo de investigadores, liderado por la propia Jennifer Doudna, afirmó en la revista *Science*³⁰ que “la confianza pública en la ciencia requiere de transparencia y de un debate abierto”. En ese sentido, la edición genómica ha mejorado el desarrollo de modelos animales de enfermedades y podría impulsar la llegada de nuevas terapias frente a patologías de origen genético, diversos tipos de tumores o infecciones provocadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B o el virus del papiloma humano³¹, según los resultados obtenidos en ensayos

preclínicos. Sin embargo, conviene resaltar que existe todavía una gran incertidumbre con respecto a los riesgos que entraña la modificación de la línea germinal y a los beneficios que podría suponer esta tecnología³².

29 El 22 de abril de 2015, la revista *Nature* se hacía eco de una investigación china que había conseguido modificar embriones humanos mediante la edición genómica (Cyranoski, D., Reardon, S., Chinese scientists genetically modify human embryos. *Nature News*. Recuperado el 15 de abril de 2016 de: <http://www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically-modify-human-embryos-1.17378>. Los científicos publicaron en *Protein & Cell* (Liang, Puping, et al. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes. *Protein & Cell*, 6 (5) 363–372) la modificación del genoma de “embriones no viables”, término que utilizaron para disuadir de los posibles problemas éticos, con el fin de tratar la beta-talasemia, un trastorno sanguíneo potencialmente mortal. La edición de genes en embriones humanos demostró en aquel entonces contar todavía con serias dificultades para ser aplicada, de ser autorizado dicho tratamiento, en la línea germinal. Pero sobre todo provocó un intenso debate ético y moral. Meses más tarde, el Instituto Francis Crick de Reino Unido recibió la autorización del gobierno británico para estudiar el sistema CRISPR-Cas9 con fines de investigación durante los primeros siete días tras la fecundación. De forma posterior a esa fecha, la Autoridad de Fertilización Humana y Embriología (HEFA, por sus siglas en inglés) obliga a destruir dichos embriones (Callaway, E. (2016). UK scientists gain licence to edit genes in human embryos. *Nature News*. Recuperado el 15 de Abril de 2016 de: <http://www.nature.com/news/uk-scientists-gain-licence-to-edit-genes-in-human-embryos-1.19270>. Posteriormente, un segundo equipo de investigadores chinos publicó en la revista *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* (Kang, X., et al. (2016). Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33 (5) 581-588) que había editado el genoma de embriones humanos con el fin de conferir resistencia a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dichos embriones fueron destruidos tres días después del estudio, por lo que no fueron implantados en un útero y su desarrollo no llegó a término (Callaway, E. (2016). Second Chinese team reports gene editing in human embryos. *Nature News*. Recuperado el 15 de abril de 2016 de: <http://www.nature.com/news/second-chinese-team-reports-gene-editing-in-human-embryos-1.19718>.

30 Baltimore, D., et al. (2015). A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*, 348 (6230) 36–38.

31 Wang, H., La Russa, M., Qi, L. S. (2016) CRISPR/Cas9 in genome editing and beyond. *Annual Review of Biochemistry*, 85, 227-264.

32 Lanphier, E., et al. (2015). Don't edit the human germ line. *Nature*, 519 (7544) 410-1.



La aplicación del sistema CRISPR-Cas9 en embriones humanos genera, a nuestro juicio, dos conflictos diferentes. Por un lado, puede darse un choque entre el derecho a la libertad de investigación científica y la protección del derecho a la vida y a la integridad física y moral. Por otro lado, en relación al uso terapéutico de esta tecnología en embriones, podría plantearse una colisión entre diversos derechos, como gozar de los beneficios del progreso científico, y la protección del derecho fundamental a la vida y a la integridad física. A la hora de valorar ambas colisiones de derechos, conviene recordar que los problemas éticos y jurídicos de la aplicación de esta técnica llevan aparejados una importante carga ideológica³³: mientras que desde una posición se defiende la no modificación de embriones con argumentos de respeto al derecho a la vida y a la dignidad humana, otras perspectivas plantean que la protección de los pre-embryones y los embriones ha de ser diferente a la

Los problemas éticos y jurídicos de la aplicación de esta técnica llevan aparejados una importante carga ideológica.

del ser humano. La discusión social que se plantea, a menudo cargada de prejuicios ideológicos, debe ser apoyada por la evidencia científica y un debate sosegado desde el ámbito jurídico y ético. En ese sentido, el Tribunal Constitucional ha reconocido una concepción gradualista en relación a la protección del *nasciturus*^{34,35,36}. De acuerdo con las prescripciones del Código Civil³⁷ y las sentencias del TC, los pre-embryones³⁸ y embriones humanos³⁹ no serían titulares de derechos fundamentales al carecer de personalidad jurídica. Por eso autores como Romeo Casabona reivindican la construcción de otra categoría jurídica específica con el fin de proteger esta forma de vida humana que,

33 Casado, M. (2010). En torno a células madre, pre-embryones y pseudo-embryones: el impacto normativo de los Documentos del Observatorio de Bioética y Derecho de la UB. *Revista de Bioética y Derecho*, 19, 17-32.

34 En ese sentido, la STC 53/1985 (BOE, Núm. 119, de 18 de mayo de 1985) señala, por un lado, que “la vida humana es un devenir, un proceso que comienza con la gestación, en el curso de la cual una realidad biológica va tomando corpórea y sensitivamente configuración humana, y que termina en la muerte”. Por otro lado, el FJ 7 reconoce que “la vida del *nasciturus* es un bien jurídico constitucionalmente protegido por el art. 15 de nuestra norma fundamental”, aunque no le corresponda la titularidad del derecho a la vida.

35 La STC 212/1996 (BOE, Núm. 19, de 22 de enero de 1997) reitera que “en el caso de la vida del *nasciturus*, no nos encontramos ante el derecho fundamental mismo, sino, como veremos, ante un bien jurídico constitucionalmente protegido como parte del contenido normativo del art. 15 C.E.”, por lo que rechaza que el derecho fundamental de todos a la vida incluya, como titulares del mismo, a los no nacidos. Además reconoce que los embriones y fetos humanos “no viables” son aquellos en los que “no cabe otorgarles el carácter de *nascituri*” puesto “que nunca van a nacer, en el sentido de llevar una propia vida independiente de la madre”, aludiendo al FJ 5 de la STC 53/1985.

36 El FJ 5 de la STC 116/1999 (BOE, Núm. 162, de 8 de julio de 1999) recuerda que preembryones y embriones humanos cuentan con un “distinto estatus jurídico”, lo que implica que los no nacidos no pueden considerarse en nuestro ordenamiento constitucional como titulares del derecho fundamental a la vida que garantiza el art. 15 de la Constitución, lo que, sin embargo, no significa que resulten privados de toda protección constitucional”.

37 BOE, Núm. 206, de 25 de julio de 1889.

38 Según la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, el pre-embryón es “el embryón *in vitro* constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde”.

39 La Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica define embryón humano como la “fase del desarrollo embryonario que abarca desde el momento en el que el ovocito fecundado se encuentra en el útero de una mujer hasta que se produce el inicio de la organogénesis, y que finaliza a los 56 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener”.



hasta el nacimiento, se reconoce como “un continuo biológico en constante evolución y desarrollo”⁴⁰.

El primer conflicto surge entre el derecho a la libertad de investigación científica y la protección del derecho a la vida y a la integridad física y moral. La Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida⁴¹, a través de los artículos 14 y 15, autoriza el uso de gametos y pre-embiones humanos con fines de investigación siempre que, entre otros requisitos, no vayan a transferirse a la mujer, destinarse a la procreación y no se desarrollen *in vitro* más allá de 14 días después de la fecundación del ovocito –descontando el tiempo que haya podido permanecer criopreservado–. Las disposiciones de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica⁴²,

El segundo conflicto podría surgir con la introducción de la edición genómica como tratamiento en embriones o fetos vivos en el útero.

complementan estos requisitos al prohibir la creación de pre-embiones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación. Según el artículo 28, los embriones no viables y los embriones o fetos muertos podrán ser “donados con fines de investigación biomédica u otros fines diagnósticos, terapéuticos, farmacológicos, clínicos o quirúrgicos”. El estudio de pre-embiones y embriones, junto con la aplicación de CRISPR-Cas9, podría ser autorizada en España en base a lo señalado en los artículos 28-31, siempre y cuando dichos proyectos fueran autorizados por los Comités de Ética de los centros de investigación

correspondientes y contaran con el informe favorable de la Comisión de garantías para la donación y utilización de células y tejidos humanos. Estas disposiciones establecen los límites de la libertad de investigación científica en la defensa de la dignidad e identidad del ser humano, teniendo en cuenta la gradación de la protección que el ordenamiento jurídico confiere a los pre-embiones y embriones no viables, que no serían titulares de los derechos fundamentales mencionados pero sí han sido reconocidos como bienes jurídicos constitucionalmente protegidos.

El segundo conflicto podría surgir con la introducción de la edición genómica como tratamiento en embriones o fetos vivos en el útero. En este caso podría producirse una colisión entre el derecho a gozar de los beneficios del progreso científico, el derecho a la salud y la protección del derecho fundamental a la vida y a la integridad física. Aunque el uso de CRISPR-Cas9 con fines terapéuticos está lejos de ser una realidad, el artículo 30 autoriza intervenciones de este tipo siempre que cuenten con “un propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés, sin perjuicio de lo previsto legalmente sobre la interrupción voluntaria del embarazo”. El respeto a la dignidad humana se observa de nuevo en el artículo 13 del Convenio de Oviedo, al resaltar que únicamente podrá

40 Romeo Casabona, C. M. *El estatuto jurídico del embrión humano*. Recuperado el 15 de junio de 2016 de: http://perso.unifr.ch/derechopenal/assets/files/articulos/a_20151108_03.pdf.

41 BOE, Núm. 126, de 27 de mayo de 2006.

42 BOE, Núm. 159, de 4 de Julio de 2007.



realizarse una intervención⁴³ para modificar el genoma humano “por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia”. En este segundo caso, se observa de nuevo la dimensión garantista con el objetivo de proteger derechos fundamentales y bienes jurídicos sobre los que la sociedad confiere una especial relevancia, y en un marco en el que debe prevalecer el principio de precaución y el respeto a la dignidad humana por encima de cualquier otro interés, incluido el científico.

5. El impacto sobre la salud y el medio ambiente de la edición genómica

La utilización de la edición genómica con fines terapéuticos no se restringe únicamente a embriones humanos. Diversos estudios han mostrado el potencial de CRISPR-Cas9 para tratar la distrofia muscular de Duchenne^{44,45,46} y la retinosis pigmentaria⁴⁷ en modelos animales. Los resultados preliminares, que han de ser replicados en modelos animales y evaluados en los ensayos clínicos correspondientes, abren la puerta a una nueva e hipotética problemática. En ese conflicto podrían verse involucrados el derecho a la salud, la libertad de investigación científica o la protección de la dignidad e identidad del ser humano, entre otros aspectos. De nuevo se requiere valorar dicha situación aplicando el principio de precaución y una perspectiva garantista que asegure la suficiente evidencia de seguridad y eficacia de estas aproximaciones.

Con respecto a la introducción de CRISPR-Cas9 en biotecnología agrícola y medioambiental, varios estudios reconocen las posibilidades de la técnica para mejorar variedades y cultivos^{48,49}. La incertidumbre sobre la seguridad y eficacia de la edición genómica exige evaluar su potencial y utilidad aplicando, de nuevo, el principio de precaución. Las investigaciones con respecto a esta tecnología también plantean un importante debate jurídico y social al obligar a determinar las similitudes y diferencias entre la ingeniería genética y la edición genómica, para así establecer si son necesarios nuevos mecanismos para regular la investigación, utilización confinada, liberación voluntaria y, en su caso, comercialización de los productos desarrollados gracias a CRISPR-Cas9 y eva-

43 La eugenesia, según la acepción de la Real Academia Española, se orienta al “perfeccionamiento de la especie humana”, algo que no ocurre en este caso ya que nos referimos a intervenciones en el propio interés del embrión, sin que se modifique el genoma de su descendencia.

44 Nelson, C. E., et al. (2015). In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science*, 351 (6271) 403-407.

45 Tabebordbar, M., et al. (2015). In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells. *Science*, 351 (6271) 407-411.

46 Long, C., et al. (2015). Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. *Science*, 351 (6271) 400-403.

47 Suzuki, K., et al. (2016). In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. *Nature*, 540, 144-149.

48 Paul III, J. W., Qi, Y., (2016). CRISPR/Cas9 for plant genome editing: accomplishments, problems and prospects. *Plant Cell Reports*, 35 (7) 1417-27.

49 Khatodia, S.; et al. (2016). The CRISPR/Cas genome-editing tool: application in improvement of crops. *Frontiers in Plant Science*, 7 (506) 1-13.



luar el posible impacto sobre el medio ambiente o la salud de los consumidores, entre otros aspectos. La aplicación del principio de precaución, en todo caso, debe hacerse teniendo en cuenta la evidencia científica disponible y planteando las consideraciones sociales y económicas necesarias, con el fin de no realizar una interpretación dogmática y cerrada⁵⁰ que pueda menoscabar o frenar el progreso científico.

6. Conclusiones

La introducción de la tecnología CRISPR-Cas9 ha revolucionado el sector de la biotecnología. La edición genómica, con posibles aplicaciones en el campo de la salud, la agricultura o el medio ambiente, plantea diversos conflictos entre derechos fundamentales.

La protección de la actividad inventiva y el derecho de la propiedad intelectual pueden llegar a limitar los beneficios a gozar del progreso científico. Por otro lado, la investigación y uso terapéutico de esta técnica en embriones podría llegar a afectar principios como la dignidad e integridad del ser humano, cuyo impacto se agrava por la falta de una categoría jurídica específica para proteger esta forma de vida humana.

En el futuro, esta herramienta también podría emplearse en biomedicina o agricultura, con el fin de servir como terapia de diversas enfermedades o mejorar cultivos y variedades vegetales. Su uso también plantea un considerable debate en relación al derecho a la salud y al medio ambiente, que debe ser resuelto teniendo en cuenta la evidencia científica disponible, el respeto a la dignidad humana como valor jurídico supremo y las consideraciones éticas, sociales y económicas necesarias al respecto.

50 Delgado Martínez, A. *El principio de precaución y el progreso técnico científico*. *Noticias Jurídicas, Artículos Doctrinales (Civil)*. Recuperado el 16 de enero de 2015 de: <http://noticias.juridicas.com/conocimiento/articulos-doctrinales/4903-el-principio-de-precaucion-y-el-progreso-tecnico-cientific/>.