



# LA REVOLUCIÓN DE LA EDICIÓN GENÉTICA MEDIANTE CRISPR-Cas9 Y LOS DESAFÍOS ÉTICOS Y REGULATORIOS QUE COMPORTA

## CRISPR-Cas9 GENE EDITING REVOLUTION AND THE ITS ETHICAL AND LEGAL CHALLENGES

VICENTE BELLVER CAPELLA  
*Universitat de València (España)*  
*Vicente.Bellver@uv.es*

### RESUMEN:

**Palabras clave:**

Edición genética;  
CRISPR-Cas9; Línea  
germinal humana;  
Bioética; Derecho;  
Policies.

Recibido: 14/05/2016

Aceptado: 17/06/2016

---

Tras el descubrimiento del CRISPR-Cas9 como un método extraordinario de edición genética es necesario llevar a cabo una reflexión sobre los aspectos éticos, políticos y legales de esta tecnología. Este trabajo pretende hacer una consideración preliminar de estos problemas. No trata de dar cuenta del potencial del CRISPR-Cas9 en el ámbito de la salud y el medio ambiente, ni de identificar todos los problemas éticos, jurídicos y políticos que puede traer consigo y, menos aún, darles una respuesta. Se centra en identificar los problemas de la aplicación del CRISPR-Cas9 a la línea germinal humana. Para ello, se hace referencia a la regulación internacional que le es aplicable en estos momentos y a la posición que los científicos están adoptando sobre su uso, que en su mayoría se inclinan por la moratoria. El trabajo comienza explicando brevemente en qué consiste el CRISPR-Cas9.

### ABSTRACT:

**Keywords:**

Gene editing;  
CRISPR-Cas9; Human  
germ line; Bioethics;  
Law; Policies.

---

After discovering the CRISPR-Cas9 as an extraordinary method for Gene editing it is necessary to reflect on the ethical, political and legal impact of this technology. This work pretends to offer a preliminary consideration of these problems. I do not pay attention to the potential of CRISPR-Cas9 in the fields of health or environment, nor to all the ethical, legal and political challenges it involves. I principally focus the attention on the possibility of using CRISPR-Cas9 to alter the human germ line. There are some rulings on this topic delivered by intergovernmental organizations. There also are some statements from the scientific community on the matter. They are important in order to know the reasons why they propose a moratorium on the use of CRISPR-Cas9 for human germ line editing. I begin the paper with a short explanation on how CRISPR-Cas9 works.

## 1. Introducción

Durante los años noventa del pasado siglo y la primera década del XXI, al mismo tiempo que se lograba la completa secuenciación del genoma humano, se hacían notables avances en tecnologías que permitían una edición genética verdaderamente precisa e integral, y que no solo consistían en el rudimentario “cortar y pegar” de la tecnología del ADN recombinante. Se empezaron a utilizar enzimas de restricción artificiales que ganaban en precisión, como las meganucleasas artificiales, las nucleasas con dedos de zinc o las TALEN (*Transcription activator-like effector nuclease*). Tan prometedores parecían estos métodos de edición genética que la revista *Nature* los calificó en 2011 como el método del año<sup>1</sup>. En ese artículo, sin embargo, no se hacía referencia alguna a la herramienta de edición genética que se descubriría al año siguiente y que ha revolucionado este campo, el CRISPR (acrónimo de *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*). Desde hacía algunos años ya se conocía la existencia de esa secuencia de ADN y algunas de sus propiedades<sup>2</sup>, pero todavía no se había descubierto su extraordinario potencial como herramienta de edición genética.

En 2012 el grupo de la Universidad de Berkeley liderado por Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier logró editar ADN mediante el CRISPR-Cas9<sup>3</sup>. Al año siguiente, un equipo del Broad Institute, perteneciente a la Universidad de Harvard y al MIT, encabezado por

Feng Zhang demostró que esa herramienta podía aplicarse para editar el genoma de especies vivas<sup>4</sup>.

Se ha dicho que este método de edición genética es el “Ford T” de la genética<sup>5</sup>, es decir, el método que convierte la edición genética en una opción asequible para cualquier científico que quiera llevarla a cabo. No es la primera tecnología que permite la edición genética, como tampoco el Ford T fue el primer coche que se fabricó, pero sí la que consigue hacerla de manera precisa, económica y sencilla.

Tras los descubrimientos de la estructura del ADN, de las enzimas de restricción que permitían cortar secuencias de ADN para incorporar otras, y de la completa secuenciación del genoma humano, la irrupción del CRISPR-Cas9 en 2012 ha supuesto un salto cualitativo con respecto a las posibilidades que se abren de intervenir con efectividad en todas las formas de vida y, en particular, en la humana.

Este trabajo pretende ser una primera aproximación a los desafíos éticos y jurídicos que plantea el CRISPR-Cas9. No pretendo dar cuenta de su potencial, ni identificar todos los problemas que trae consigo y, menos aún, darles una respuesta. Me centro en su eventual aplicación a la línea germinal humana. Para ello, aludiré a la regulación que le es aplicable ahora mismo, a la posición que los científicos están adoptando sobre su uso, y a las posibles políticas públicas en torno a ella. En todo caso, conviene empezar explicando brevemente en qué consiste esta tecnología.

## 2. Pero, ¿qué es CRISPR-Cas9?

CRISPR es una curiosa región del ADN de algunas bacterias que actúa como un mecanismo inmunitario frente a los virus. Concretamente ese conjunto de secuencias de ADN tiene la capacidad de reconocer virus invasores en la bacteria. Al hacerlo, despliega sobre ellos un enzima especial que se encarga de trocearlos y utiliza esos fragmentos para inmunizar a la bacteria frente a tales virus.

1 Cfr. Editorial, “Method of the Year 2011”, *Nature Methods*, vol. 9, n. 1, 2012, doi:10.1038/nmeth.1852.

2 Precisamente fue un investigador de la Universidad de Alicante, Juan Francisco Martínez Mojica (quien firma sus publicaciones como Francis Mojica), quien descubrió que las bacterias tenían un sistema inmunológico que les permitía vacunarse frente a los virus, cortando segmentos de ADN de los virus invasores e incorporándolos a su propia secuencia de ADN. Ese descubrimiento hizo posible la posterior aplicación de CRISPR a la edición de cualquier genoma; cfr. Eric S. Lander, “The Heroes of CRISPR”, *Cell*, vol. 164, 2016, pp. 18-28. En la medida en que se contempla la posibilidad de que los investigadores asociados al descubrimiento del CRISPR sean galardonados con el Premio Nobel, Francis Mojica podría convertirse en el próximo Premio Nobel de Medicina español; Enrique Bolland, “¿Es este biólogo el próximo nobel español?”, *El País*, 27 de enero de 2016, [http://elpais.com/elpais/2016/01/22/ciencia/1453479692\\_403180.html](http://elpais.com/elpais/2016/01/22/ciencia/1453479692_403180.html) (Consulta: 10 de abril de 2016).

3 Cfr. Emmanuelle Charpentier, Jennifer A. Doudna et al., “A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity”, *Science*, vol. 337, n. 6096, 2012, pp. 816-821, doi: 10.1126/science.1225829.

4 Cfr. Feng Zhang, “Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems”, *Science*, vol. 339, n. 6121, 2013, pp. 819-823, doi: 10.1126/science.1231143.

5 Cfr. Michael Specter, “The gene Hackers”, *The New Yorker*, 16 de noviembre de 2015, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/11/16/the-gene-hackers> (Consulta: 10 de abril de 2016).

CRISPR-Cas9 consta de dos componentes básicos. Uno de ellos, que recibe el nombre de Cas9, es un enzima que actúa como un “escalpelo genético” (también ha recibido los nombres de “tijeras moleculares” o “enzima quirúrgico”), que corta y pega desde bases de nucleótidos hasta fragmentos de ADN con absoluta precisión. El otro componente (propriadamente el CRISPR) es una molécula de ARN, de las que actúan habitualmente como transmisoras de la información biológica dentro del genoma. Aquí ejerce de guía del “escalpelo genético”, conduciéndole exactamente hasta la base de nucleótidos que tiene que cortar. “Pronto los científicos se dieron cuenta de que si la naturaleza podía convertir esas moléculas en el equivalente a un GPS (*global positioning system*) también podrían hacerlo ellos. Los investigadores aprendieron a crear las versiones sintéticas del ARN guía y a programarlo para que pudiera cumplir su misión de guía en prácticamente cualquier célula. Una vez el enzima (el escalpelo) era situado frente a la secuencia de ADN podía cortar y pegar nucleótidos con la precisión con la que estamos acostumbrados a que un procesador de textos cumpla la función de buscar y reemplazar”<sup>6</sup>.

La precisión, la sencillez en el manejo y el bajo coste de esta técnica ha disparado el número de grupos que ha empezado a trabajar con esta técnica, no solo para aplicarla, sino también para mejorarla y hacerla más provechosa. Así, por ejemplo, el mismo equipo de Zhang consiguió en 2014 crear un ratón modificado genéticamente que llevaba en todas sus células el “escalpelo genético” Cas9<sup>7</sup>. Este ratón genéticamente modificado acelera toda la investigación dirigida a conocer las causas genéticas de las enfermedades y los medios para combatirlas, porque permite introducir en esos ratones manipulaciones genéticas y experimentar con ellos con gran sencillez y poco coste. Experimentos que antes se hacían a lo largo de una década y con la colaboración de varios grupos de investigación los puede hacer ahora una sola persona en pocos meses<sup>8</sup>. El

mismo Zhang descubrió en 2015 otro enzima, el Cpf1, también presente en algunas bacterias, que es más pequeño y fácil de transportar a células maduras, y más preciso en su funcionamiento que el Cas9<sup>9</sup>.

Probablemente no sea exagerado decir que, con CRISPR-Cas9 y los desarrollos que se están llevando a cabo para mejorar la edición genética, estamos irrumpiendo en una nueva etapa en la historia del dominio del ser humano sobre la vida. Las aplicaciones de ese dominio alcanzan a todas las formas de vida. Nadie duda de que la edición genética puede contribuir a mejorar sustancialmente la salud y las condiciones de vida de las personas así como el medio ambiente.

Pero a nadie se le escapa que las enormes posibilidades de intervención también pueden serlo para mal, o por errores e imprevistos o por un uso perverso de la técnica. Algunos comparan esta tecnología con la geoingeniería, en la medida en que puede tener unos efectos irreversibles y no deseados que resulten catastróficos para la humanidad o el ambiente. Otros hablan con temor de la futura producción de seres humanos genéticamente modificados por obra del CRISPR-Cas9. Ante las expectativas y temores que suscita esta herramienta de intervención sobre la vida, sus mismos precursores sienten un peso sobre sus hombros que les desborda: “desde que J. Robert Oppenheimer se diera cuenta de que la bomba atómica que había creado para proteger al mundo podía igualmente acabar con él, los científicos responsables de un descubrimiento no habían vuelto a tener la misma sensación de estar bajo sospecha por el uso que hagan con él”<sup>10</sup>, como la tienen ahora los descubridores e impulsores del CRISPR-Cas9<sup>11</sup>.

9 Cfr. Feng Zhang et al., “Cpf1 Is a Single RNA-Guided Endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas System”, *Cell*, vol. 163, 2015, pp. 759-771, doi: 10.1016/j.cell.2015.09.038; Heidi Ledford, “Alternative CRISPR system could improve genome editing”, *Nature*, vol. 526, 2015, doi:10.1038/nature.2015.18432.

10 Michael Specter, “The Gene Hackers”, *The New Yorker*, 16 de noviembre de 2015, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/11/16/the-gene-hackers> (Consulta: 2 de marzo de 2016).

11 Cfr. Alexandra Wolfe, “Jennifer Doudna: The Promise and Peril of Gene Editing”, *The Wall Street Journal*, 11 de marzo de 2016, <http://www.wsj.com/articles/jennifer-doudna-the-promise-and-peril-of-gene-editing-1457724836> (Consulta: 7 de abril de 2016).

6 Michael Specter, “The Gene Hackers”, *The New Yorker*, cit.

7 Cfr. Feng Zhang et al., “CRISPR-Cas9 Knockin Mice for Genome Editing and Cancer Modeling”, *Cell*, vol. 159, n. 2, 2014, pp. 440-455, DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.014.

8 Cfr. Michael Specter, “The Gene Hackers”, cit.

### 3. Ética de la edición genética en la línea germinal. De Asilomar a Wall Street y vuelta

Aunque la edición genética plantea muchos problemas éticos, el que más controversia pública ha suscitado y, con ella, la pronta respuesta por parte de los científicos y de las autoridades políticas, es el relativo a la edición genética de la línea germinal humana (EGLGH). Esta cuestión viene siendo objeto de discusión académica desde hace décadas, y hace tiempo que fue objeto de regulación por unos cuantos Estados y organizaciones intergubernamentales.

Sin embargo, el debate rebrotó con fuerza en 2015 tras el anuncio de que un grupo de investigadores de la Universidad Sun Yat-sen (Guangzhou, China) había editado genéticamente embriones humanos con el fin de eliminar el gen causante de la beta-talasemia, una enfermedad congénita muy grave que afecta a la sangre. El equipo recurrió a embriones triploides<sup>12</sup> sobrantes de clínicas de reproducción asistida<sup>13</sup>. Editaron 89 embriones y los dejaron crecer durante 48 horas, hasta alcanzar la fase de ocho células. No continuaron adelante por los pobres resultados alcanzados: solo en unos pocos embriones se logró el reemplazo del material genético y, por contra, se produjeron muchas mutaciones no deseadas. Concluyeron que la técnica no estaba todavía madura para ser empleada en embriones humanos y que iban a continuar utilizando modelos animales o células humanas adultas para ver el modo de reducir las mutaciones no deseadas.

Antes de la publicación del trabajo, cuando ya existían rumores de que varios grupos de investigación chinos estaban haciendo edición genética con embriones humanos, tanto *Nature* como *Science* publicaron sendos manifiestos firmados por investigadores relacionados con el CRISPR-Cas9, en los que abogaban por una moratoria en ese campo. De ello me ocupo más adelante.

12 Estos embriones presentan una anomalía frecuente que consiste en tener una copia más de todos los cromosomas, como consecuencia de que han sido accidentalmente fecundados por dos espermatozoides. Resultan inviables para el desarrollo.

13 Cfr. Junjiu Huang, "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes", *Cell&Protein*, vol. 6, n. 5, 2015, pp. 363-372.

El ambiente creado en torno a la edición genética es análogo al que se creó a mediados de los años setenta del pasado siglo con relación a las técnicas del ADN recombinante. Entonces, un grupo de jóvenes científicos implicados en este tipo de experimentos puso las bases para lo que se ha dado en llamar el pacto constitutivo de la biotecnología<sup>14</sup>. En 1974 Paul Berg dirigía la investigación de una estudiante de doctorado que pretendía introducir un virus patógeno de animal en la bacteria humana *Scherichia coli*. Ante la voz de alerta que algunos científicos dieron con relación a este trabajo, Berg decidió organizar una reunión de científicos para debatir sobre el modo de proceder. Concretamente acordaron dar publicidad a la investigación que estaban llevando a cabo y establecer una moratoria sobre aquellos experimentos que entrañaban riesgos biológicos. En una carta publicada en *Science* en 1974, un grupo de científicos encabezados por Paul Berg (de ahí que el documento haya pasado a la historia como la Berg Letter) hacía públicas una serie de recomendaciones: "la primera, y más importante, es que hasta que el riesgo potencial de las moléculas de ADN recombinante haya sido mejor evaluado, o hasta que se desarrollen los métodos adecuados para impedir su diseminación, los científicos de todo el mundo se unan a este Comité aplazando voluntariamente los siguientes experimentos [...]"<sup>15</sup>. Esta moratoria refleja el acuerdo al que se llegó en las Conferencias de Asilomar (California) celebradas entre 1973 y 1975, en las que los científicos apostaron por la autorregulación de sus actividades, así como por la transparencia y la participación del público en las políticas científicas.

Sin embargo, "las prescripciones de Asilomar se revelarían como un intento casi imposible de poner puertas al nuevo campo biotecnológico. La investigación en el ámbito de la nueva ingeniería genética, según habrían previsto algunos expertos y agentes industriales, sería enormemente rentable, atractiva y prometedora"<sup>16</sup>. La

14 Cfr. Michael Specter, "The Gene Hackers", *The New Yorker*, cit.

15 Paul Berg et al., «Potential Biohazards of Recombinant DNA Molecules», *Science*, 185 (1974), p. 303.

16 Jósean Larrión, "Historia de las reuniones de Asilomar. Éxitos y fracasos de la autorregulación en las comunidades tecnocientíficas", *Sociología y tecnociencia. Revista digital de sociología del sistema tecnocientífico*, N° 1, Vol. 1, 2011, pp. 63-82.

consecuencia fue que, de unos años setenta marcados por la prudencia científica, pasamos a los ochenta dominados por el afán de lucrarse por medio de la tecnología: “desde mediados de los años ochenta se habría pasado de la antigua fase de la autorregulación en Asilomar a la actual fase del *laissez faire* en Wall Street”<sup>17</sup>.

Frente a esas décadas de euforia, ahora se acepta de forma general que la edición genética entraña riesgos graves y que urge fijar unas directrices de actuación: no hay rechazos en bloque, pero tampoco una aceptación incondicional.

Los dos riesgos que más frecuentemente se mencionan con relación a la edición genética son la eugenesia (utilizar la edición genética para seleccionar características de los seres humanos) o la inseguridad de esta práctica (bien por desconocimiento de los efectos no deseados que podrían derivarse de ella, o bien por el uso maligno que se haga con ella). Mucha menor atención se ha prestado a los que tienen que ver con el medio ambiente, el incremento de las desigualdades sociales, el cambio de percepción del ser humano sobre sí mismo o sobre la naturaleza, o la fusión de material genético humano y animal. En lo que sigue únicamente me voy a referir a la cuestión acerca de los problemas éticos de la edición genética de la línea germinal humana (EGLGH) porque es la más grave de las que plantea la edición genética. Precisamente por ello está siendo objeto de un intenso debate en estos momentos.

#### 4. La reacción de los científicos

Casi simultáneamente, *Science* y *Nature* publicaron en 2015 sendos manifiestos firmados por científicos implicados en la edición genética, que subrayaban la necesidad de establecer un amplio diálogo sobre esta tecnología y señalaban las fronteras éticas que debían ser respetadas a la hora de utilizar el CRISPR-Cas9. Aunque tienen puntos en común, también existen diferencias entre ambos.

El manifiesto aparecido en *Nature* está firmado principalmente por investigadores dedicados a la aplicación

de la edición genética para conseguir terapias génicas en las células somáticas. En su opinión, “la edición del genoma de embriones humanos empleando las tecnologías actuales podría tener efectos impredecibles sobre las futuras generaciones. Por ello, resultan peligrosas y éticamente inaceptables. Además, esta investigación podría ser explotada para llevar a cabo modificaciones no terapéuticas. Nos preocupa que una eventual protesta de la opinión pública ante la violación de la ética en este campo, pudiera impedir el desarrollo de una prometedora área terapéutica”<sup>18</sup>.

Según estos autores, las razones para rechazar la EGLGH en este momento son básicamente cuatro: la tecnología todavía no está en condiciones de aplicarse con seguridad y con posibilidad de conocer sus efectos sobre las futuras generaciones; existen en estos momentos alternativas para evitar el nacimiento de niños con determinados defectos congénitos (como el diagnóstico genético preimplantacional o el diagnóstico prenatal); existe el riesgo de emplear esta tecnología con fines no terapéuticos, que es una finalidad sobre la que no existe suficiente diálogo; y se corre también el riesgo de perder la confianza de los ciudadanos si se emprenden experimentos temerarios.

Los autores abogan por implantar una moratoria en el uso de la EGLGH y promover el diálogo: “en este estadio inicial de la técnica, los científicos deberían renunciar a la modificación del ADN de las células reproductivas humanas. Si surgiera un caso que pusiera claramente de manifiesto el beneficio terapéutico de la modificación en la línea germinal, apostaríamos por un diálogo abierto acerca del mejor modo de proceder”<sup>19</sup>. Como ejemplo de ese diálogo que tratan de promover ponen el que se llevó a cabo en el Reino Unido a propósito de la técnica de la transferencia mitocondrial en 2013, y que finalmente condujo a la autorización de esta tecnología para conseguir embriones humanos que no tengan las mitocondrias dañadas. En todo caso, esta aprobación fue muy controvertida pues, además de los problemas éticos que entraña la técnica en cuanto tal,

<sup>18</sup> Edward Lanphier et al., “Don’t edit the human germ line”, *Nature*, vol. 519, 2015, pp. 410-411, doi:10.1038/519410a.

<sup>19</sup> Ibidem, p. 411.

<sup>17</sup> Ibidem, p. 74.



puede inducir a la explotación de las mujeres (que tienen que donar/vender sus óvulos para la investigación) y crear confusión en el futuro niño (que se encuentra con tres padres genéticos)<sup>20</sup>.

Se muestran convencidos de que, si se mantienen estos criterios, el público no opondrá resistencias al desarrollo de la terapia génica somática, y dispondrá de tiempo para familiarizarse con la distinción entre terapia somática y germinal. Como se ve, los argumentos para la moratoria son de carácter puramente prudencial, y están orientados a garantizar la seguridad de los experimentos e impedir un rechazo de la opinión pública que podría llevar al traste esta investigación. No valoran especialmente la vida del embrión humano, desde el momento en que aceptan el recurso al diagnóstico genético preimplantacional para eliminar a los embriones con problemas genéticos.

El segundo manifiesto fue resultado de una reunión científica celebrada en Napa (California) en enero de 2015, que trató de emular las históricas conferencias de Asilomar de los años setenta. Como aquellas, también fueron lideradas por Paul Berg y, cuando ahora leemos el texto y particularmente la conclusión del manifiesto publicado en *Science* en abril de ese año, se advierte que el espíritu de aquella reunión también inspiró la más reciente: "Al inicio de la era del ADN recombinante la lección más importante que aprendimos era que la confianza del público en la ciencia definitivamente comienza y se mantiene por la transparencia y la discusión abierta mantenidas a lo largo del tiempo. Esa lección se amplifica hoy con la aparición de la tecnología del CRISPR-Cas9 y las inminentes perspectivas de intervención sobre el genoma. Iniciar ahora esas discusiones, tan fascinantes como desafiantes, contribuirá a mejorar las decisiones que la sociedad adoptará ante el advenimiento de una nueva era en la biología y la genética"<sup>21</sup>.

20 Cfr. Vicente Bellver Capella, "Hijos de múltiples padres: del reemplazo mitocondrial a los gametos sintéticos", Rosana Triviño Caballero y David Rodríguez Arias (eds.), *Entre vida y muerte. Perspectivas éticas y jurídicas en torno al nacer y el morir*, Plaza y Valdes, 2016, pp. 15-39.

21 Paul Berg et al., "A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification", *Science*, vol. 348, n. 6230, 2015, p. 38.

Los autores del manifiesto, entre los que se encontraban tanto Jennifer Doudna como George Church (representando respectivamente a los dos grupos de investigación de Berkeley y Boston que descubrieron el CRISPR-Cas9) además de Paul Berg, hicieron las siguientes recomendaciones:

- Prohibir en todos los países, incluyendo a los que tienen regulaciones laxas en esta materia como a los que no la tienen en absoluto, la EGLGH mientras las implicaciones sociales, ambientales y éticas de esta actividad no sean debidamente discutidas.
- Promover la información y la educación del público sobre esta nueva era de la biología humana, haciendo referencia tanto a los logros como los riesgos, así como a las implicaciones éticas, jurídicas y sociales de la modificación del genoma.
- Estimular la investigación transparente sobre la eficacia y especificidad de la edición genética mediante CRISPR-Cas9 aplicada a modelos humanos y no humanos, para valorar su potencial aplicación en la terapia génica germinal. En todo caso, proponen que "ni los embriones humanos tempranos ni las células germinales sometidas a edición genética sean empleados para generar un embarazo".
- Convocar a un grupo representativo de todas las partes interesadas en esta área de científica y tecnológica para considerar estos asuntos y, en su caso, adoptar propuestas de acción<sup>22</sup>.

Como en la declaración publicada en *Nature*, también en esta otra se hace una breve mención a la transferencia mitocondrial, para simplemente decir que no fue objeto de consideración en la reunión de Napa, a pesar de que algunos la consideran una forma de intervención en la línea germinal humana, porque se lleva a cabo sin recurrir al CRISPR-Cas9. Sostienen que plantea asuntos distintos a los de la edición genética con CRISPR-

22 Cfr. ibidem, p. 37-38.

Cas9 y recuerdan que esa práctica ya ha sido aprobada en el Reino Unido y está pendiente de aprobación (o no) en Estados Unidos.

En diciembre de 2015 las *National Academies* de los Estados Unidos, junto con la *Royal Society* del Reino Unido y Academia China de Ciencias celebraron un simposio internacional monográficamente dedicado a los aspectos éticos de la edición genética<sup>23</sup>. Acordaron los siguientes puntos:

- Mantener la investigación básica y preclínica en este campo. Únicamente exigen que, si se hace edición genética con embriones humanos tempranos o células de las líneas germinales, ni aquellos ni estas se utilicen para llevar adelante un embarazo reproductivo.
- Apoyar la investigación en edición genética de células somáticas, siempre dentro del marco regulador de la terapia génica.
- Rechazar por el momento la EGLGH, en tanto no exista una seguridad suficiente para llevarla a cabo y un amplio consenso social<sup>24</sup>.
- Por último, se propone la creación de un foro permanente de debate sobre la edición genética en el que participen todos los interesados. Aboga por una regulación internacional que establezca un uso aceptable de la EGLGH y que armonice las normativas nacionales.

Las tres declaraciones mencionadas tienen un contenido semejante. Por el lugar en el que fueron publicadas

23 Chinese Academy of Sciences, The Royal Society, U.S. National Academy of Sciences, U.S. National Academy of Medicine, *International Summit on Human Gene Editing: A Global Discussion*, <http://www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/index.htm> (Consulta: 3 de abril de 2016). En la actualidad las National Academies of Sciences, Medicine and Engineering elaboran un informe sobre la edición genética, cuya publicación se prevé para finales de 2016, y que será la posición oficial de estas instituciones sobre la edición genética; cfr. U.S. National Academies, *Human Gene-editing Initiative*, <http://nationalacademies.org/gene-editing/index.htm> (Consulta: 6/5/2016).

24 The National Academies of Science, Engineering and Medicine, *On Human Gene Editing: International Summit Statement*, 3 de diciembre de 2015, <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=12032015a> (Consulta: 6 de abril de 2016).

y las personas que participaron en su elaboración, se trata de unos documentos que pretenden inspirar la gobernanza mundial de la investigación y uso del CRISPR-Cas9. La cuestión es si deben ser valoradas como una muestra de la responsabilidad de los científicos en el ejercicio de su labor investigadora o solo como un intento sutil de limitar el debate ciudadano sobre esta cuestión, orientándolo en su propio beneficio<sup>25</sup>.

El fundamento que sustenta las tres declaraciones es idéntico y consta de cuatro puntos principales. Primero, la edición genética ofrece unas posibilidades de mejora de la vida humana y el medio ambiente extraordinarias, pero también puede resultar muy peligrosa si se utiliza temerariamente o con una finalidad perversa. Segundo, los científicos no deben dar pasos apresurados, ni ocultar a la ciudadanía la información sobre lo que hacen, porque se corre el riesgo de generar en ella una alarma que conduzca a la adopción de medidas restrictivas injustificadas y perjudiciales para el desarrollo de la ciencia. Tercero, es importante educar a la opinión pública para que puedan comprender que se está actuando con prudencia y que las aplicaciones de la edición genética van a resultar sumamente beneficiosas. Cuarto, el embrión humano temprano no es un fin en sí mismo. Por ello, se puede experimentar la edición genética con embriones tempranos siempre que sean descartados en lugar de implantados en una mujer.

Este marco de comprensión de la edición genética plantea notables insuficiencias. Da por supuesto que la tecnología tendrá efectos muy positivos siempre que se conjuren los perjuicios derivados de su mal uso (bien por negligencia o por dolo). No repara en absoluto en las implicaciones económicas, sociales y políticas derivadas de ella. Acepta sin discusión que el embrión humano puede ser reducido a la mera condición de materia de investigación, si la expectativa de beneficios que se pueden obtener al hacerlo es alta. Atribuye a los expertos un plus de legitimidad para proponer

25 Cfr. Sheila Jasanoff, J. Benjamin Hurlbut, Krishanu Saha, "CRISPR Democracy: Gene Editing and the Need for Inclusive Deliberation", *Issues in Science and Technology*, vol. 32, n. 1, 2015, <http://issues.org/32-1/crispr-democracy-gene-editing-and-the-need-for-inclusive-deliberation/> (Consulta: 8 de abril de 2016).

políticas. Y, por último, encomienda a los expertos una labor de educación del público sin reparar en los conflictos de intereses que pueden concurrir en ellos a la hora de realizar imparcialmente esa tarea. Por último, aunque no tratan expresamente de la cuestión, parecen desconocer la unidad integrada que caracteriza la vida biológica. Manipulando genes individuales, no se pueden conseguir “seres humanos de diseño”. Parece que den por hecho que la biología se reduce a una forma de mecanicismo.

Llama la atención que en esos documentos no se haga ninguna referencia explícita a la regulación internacional vigente sobre la EGLGH. Da la impresión de que lo que se ha regulado hasta el momento sea irrelevante para los científicos. De esas normas me ocupo a continuación.

## 5. La regulación jurídica de la EGLGH

Desde que surge la técnica del ADN recombinante se plantea el debate acerca de si debía emplearse o no para intervenir en la línea germinal del ser humano. Unos cuantos Estados y algunas organizaciones intergubernamentales han ido aprobando regulaciones sobre esta materia. Ahora que se cuenta con un método de edición genética preciso, sencillo, económico y prometedor, resulta interesante conocer el alcance de aquellas regulaciones porque lo que, hasta el momento actual, era solo una posibilidad, se convierte ahora por causa del CRISPR-Cas9 en una realidad. Me detendré únicamente en las normas aprobadas en el plano internacional, que provienen de la Unión Europea, el Consejo de Europa y la UNESCO.

### a) La Unión Europea

La Unión Europea reguló la tangencialmente la EGLGH en la directiva europea relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas, aprobada el 6 de julio de 1998. En la parte no dispositiva afirma: “en el seno de la Unión Europea existe consenso respecto de que la intervención génica germinal en seres humanos y la clonación de seres humanos son contrarias al orden público y a la moralidad” (Considerando 40). Por ello, en la parte regulatoria prohíbe las paten-

tes de “los procedimientos de modificación de la identidad genética germinal del ser humano” (art. 6, 1, b).

En la Carta de Derechos Fundamentales de la Unión Europea (proclamada en la Cumbre Europea de Niza de diciembre de 2000, y vinculante para todos los Estados de la Unión desde la entrada en vigor del Tratado de Lisboa en 2009) se incluyó una referencia a los derechos fundamentales en relación con las biotecnologías. En concreto, el artículo 3, sobre el derecho a la integridad de la persona, prohíbe (b) las prácticas eugenésicas, en particular, las que tienen por finalidad la selección de las personas y (d) la clonación reproductiva de seres humanos. Sin embargo, no incluye ninguna referencia a la EGLGH, lo que resulta incoherente si tenemos presente que el Convenio Europeo sobre Derechos Humanos y Biomedicina de 1997, al que me refiero a continuación, y muchos Estados miembros de la Unión prohibían estas intervenciones en todo caso, y que el European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) de la Comisión Europea se había manifestado también a favor de la prohibición<sup>26</sup>.

A principios de 2016, el EGE<sup>27</sup> aprobó una breve declaración sobre edición genética que refleja extraordinariamente la complejidad de la cuestión y la pluralidad de posiciones al respecto en el seno de los países de la Unión. Los puntos principales de esa declaración son los siguientes:

1. Se entiende que la prohibición universal que existe hoy sobre la EGLGH viene de la moratoria establecida en la Conferencia de Asilomar y que esa prohibición está siendo objeto de revisión como consecuencia de los recientes avances en edición genética.
2. Aunque la técnica de transferencia mitocondrial aprobada en Reino Unido en 2014 no supone

26 Group of Advisers on the Ethical Implications of Biotechnology to the European Commission, *The Ethical Implications of Gene Therapy*, opinión n. 4, 13 de diciembre de 1994, [http://ec.europa.eu/archives/bepa/european-group-ethics/docs/opinion4\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/archives/bepa/european-group-ethics/docs/opinion4_en.pdf) (Consulta: 8 de abril de 2016).

27 European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE), *EGE Statement on Gene Editing*, 16 de enero de 2016, [https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene\\_editing\\_ege\\_statement.pdf#view=fit&pagemode=none](https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf#view=fit&pagemode=none) (Consulta: 12 de abril de 2016).



edición genética, el EGE reconoce que supone una modificación de la línea germinal humana y que, para algunos de sus miembros, eso significa cruzar el Rubicón en este campo.

3. Mientras que ve positiva la edición genética aplicada a las células somáticas, “el EGE es de la opinión de que debería haber una moratoria en la edición genética de embriones o gametos humanos que den lugar a la modificación del genoma humano. La modificación genética germinal todavía está en sus inicios y hay muchos inconvenientes técnicos que superar antes de que las aplicaciones clínicas sean una realidad. La cuestión acerca de si, llegado el caso de que la ingeniería de la línea germinal de embriones humanos es suficientemente precisa como para garantizar los resultados podría considerarse aceptable, está todavía abierta”.
4. “Para algunos miembros del EGE la modificación genética en la línea germinal humana con fines reproductivos no puede justificarse éticamente; por tanto, apelan al mantenimiento de la prohibición que se refleja, entre otras normas, en el art. 3 de la Carta Europea de Derechos Fundamentales; por las borrosas líneas que dividen la investigación básica y la aplicada, algunos apelan a una moratoria en todo tipo de investigación básica que implique la modificación de la línea germinal hasta que exista un marco regulador ajustado a las nuevas posibilidades. Para otros miembros del EGE, en cambio, hay razones valiosas para justificar la continuación de la investigación. Como sucede en la comunidad científica en su conjunto, en este grupo también se refleja la diversidad de puntos de vista”.

#### b) El Consejo de Europa

El Consejo de Europa ha sido la organización internacional pionera en regular las materias relacionadas con la ingeniería genética, y la que más interés se ha tomado en proponer unos principios de actuación que pudieran universalizarse. Tan pronto como en 1982, la

Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa aprobó la Recomendación 934 (1982), relativa a la ingeniería genética<sup>28</sup>. En ella se afirma: “4.i. los derechos a la vida y a la dignidad humana garantizados en los artículos 2 y 3 del Convenio Europeo de Derechos Humanos llevan aparejados el derecho a heredar características genéticas que no hayan sufrido ninguna manipulación; ii. Este derecho deberá ser expresamente enunciado en el marco del Convenio Europeo de Derechos Humanos”.

En la Recomendación no se prohibía cualquier forma de EGLGH sino únicamente aquellas que fueran incompatibles con el respeto a los derechos humanos. Expresamente se reconocía que la indicación terapéutica no era incompatible con la salvaguardia de esos derechos. Este criterio, sin embargo, sufrirá una importante restricción en el Convenio Europeo sobre Derechos Humanos y Biomedicina (1997). En su artículo 13 se fijan los límites a las intervenciones sobre el genoma humano: “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 objeto modificar el genoma de la descendencia”.

El informe explicativo del Convenio<sup>29</sup> sostiene que el conocimiento del genoma humano ha abierto perspectivas muy positivas pero también interrogantes y grandes temores. Entre ellos, “el miedo mayor es la modificación intencionada del genoma humano para producir individuos o grupos con ciertas características o cualidades seleccionadas” (n. 89 del Informe). Parece, pues, que la razón de fondo para aprobar una regulación más restrictiva de las intervenciones genéticas que afectan a la descendencia que la que se propuso en la Recomendación 934 (1982) no es otra que evitar el riesgo de llegar demasiado lejos. Las intervenciones con una finalidad terapéutica serían buenas pero, como nos abren la vía a usos perversos y altamente peligrosos de estas biotecnologías, se opta por la prohibición total.

28 Cfr. “Recomendación 934 (1982), relativa a la ingeniería genética”, *Revista de Derecho y Genoma Humano*, n. 2, 1995, p. 234.

29 Cfr. Explanatory Report to the Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, Oviedo, 4 de abril de 1997, <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=09000016800ccde5> (Consulta: 8 de abril de 2016).

En diciembre de 2015, el Comité de Bioética del Consejo de Europa aprobó una Declaración sobre las tecnologías de edición del genoma. En ella se subraya que el Convenio de Oviedo es el único instrumento internacional legalmente vinculante dedicado al reconocimiento de los derechos humanos en el ámbito de la biomedicina, y que recoge los principios que pueden servir de referencia para el debate exigido a nivel internacional sobre la edición genética<sup>30</sup>.

Este texto pone de manifiesto la diferente perspectiva desde la que se aborda la gobernanza de la edición genética en Estados Unidos y en Europa. Mientras que allí existe un marco legal escaso y se deja a la autorregulación de los científicos la ordenación de la edición genética, en Europa se cuenta con una base normativa clara, como es el Convenio de Oviedo, que debe ser respetada por los Estados que lo ratificaron e inspirar las regulaciones más específicas que se aprueben.

#### c) UNESCO

Se puede entender que la Declaración Universal sobre el Genoma y los Derechos Humanos de la UNESCO (1997) también prohíbe las intervenciones en la línea germinal humana, desde el momento en que su artículo 24 establece como ejemplo de práctica que “pueden ir en contra de la dignidad humana las intervenciones en la línea germinal”.

En octubre de 2015, el Comité Internacional de Bioética (CIB) de la UNESCO aprobó un informe actualizando su reflexión sobre el genoma humano y los derechos humanos, en el que se ocupa de los avances tecnológicos más controvertidos que han tenido lugar en los últimos tiempos en el campo de las tecnologías genéticas: la clonación (tanto con fines reproductivos como terapéuticos), la investigación con células madre embrionarias humanas, la transferencia mitocondrial, la derivación de células reproductoras humanas a partir de células IPS (*Induced Pluripotent Stem Cells*), y la

edición genética mediante CRISPR-Cas9. Con respecto a esta última se dice que “los Estados y los gobiernos, en especial con respecto a la edición genética cuyas modificaciones puedan pasar a las futuras generaciones, deberían renunciar a la posibilidad de avanzar en solitario adoptando sus propios criterios legales”<sup>31</sup>. Partiendo de la conveniencia de aprobar una regulación básica de alcance universal “el Comité Internacional de Bioética reafirma la necesidad de prohibir la clonación humana con fines reproductivos y recomienda una moratoria en la edición genética de la línea germinal humana. No hay argumento médico o ético para apoyar la primera. Y con respecto a la segunda, los problemas relacionados con la seguridad del procedimiento y sus implicaciones éticas prevalecen sobre otras consideraciones. Un caso especial para debatir es el planteado por las nuevas técnicas de prevención de los desórdenes del ADN mitocondrial”<sup>32</sup>.

#### 6. Políticas sobre la intervención en la línea germinal humana

Los acontecimientos se suceden a gran velocidad en el campo de la edición genética y, concretamente, en la dirigida a embriones humanos. El pistoletazo de la salida lo dio, como ya he dicho antes, el grupo dirigido por Junjiu Huang en abril de 2015 publicando el primer trabajo de edición genética con embriones humanos. Los científicos se apresuraron a tomar posiciones sobre ese tipo de experimentos, y lo hicieron a través de los tres manifiestos ya mencionados en los que unánimemente se aboga por una moratoria en este campo. Pero esa petición solo fue parcialmente atendida. Estados Unidos sí la secundó. Los *National Institutes of Health* (NIH) hicieron una declaración oficial tras la publicación del trabajo del grupo chino que había experimentado la edición genética en embriones humanos. En ella aseguraron que seguirían financiando la edición genética dirigida a las células adultas de los individuos, pero que no la exten-

30 Cfr. Committee on Bioethics (DH-BIO). Council of Europe, *Statement on genome editing technologies*, 5 de diciembre de 2015, <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168049034a> (Consulta: 8 de abril de 2016).

31 International Bioethics Committee (IBC), UNESCO, *Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights*, 2 de octubre de 2015, n. 116, <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf> (Consulta: 8 de abril de 2016).

32 Ibidem, n. 118.

derían a la línea germinal humana<sup>33</sup>. Un mes más tarde de la declaración de los NIH, la misma Casa Blanca hizo público un comunicado en el que señalaba que “alterar la línea germinal humana con fines clínicos es una frontera que no se debe cruzar en estos momentos”<sup>34</sup>.

La posición de Reino Unido sobre la edición genética difiere de la estadounidense. Aunque desde 1990 está prohibida por ley la edición genética de embriones humanos con fines terapéuticos, es posible realizar investigación en este campo siempre que se cuente con la autorización de la *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA), que es el organismo regulador de todas las investigaciones con embriones humanos en el Reino Unido.

En septiembre de 2015, un grupo de investigación dirigido por la doctora Kathy Niakan del *Francis Crick Institute*, presentó una solicitud para aplicar la técnica de la edición genética al estudio de los genes implicados en el desarrollo embrionario<sup>35</sup>. La investigación tiene como objetivo mejorar la viabilidad de los embriones obtenidos por fecundación *in vitro* y desarrollar nuevos tratamientos contra la infertilidad. Prevé emplear los embriones durante sus primeros siete días de vida (hasta que tienen unas 250 células). En ningún caso serán utilizados para terapias ni implantados en mujeres. En febrero de 2016 la HFEA aprobó el proyecto de investigación<sup>36</sup>.

33 “Los NIH no financiarán ningún uso de las tecnologías de edición genética en embriones humanos. La idea de alterar la línea germinal humana en embriones con fines clínicos ha sido objeto de debate durante años desde muchas perspectivas, y ha sido vista casi universalmente como una frontera que no se debía cruzar. Los avances en tecnología nos han proporcionado nuevos modos de llevar a cabo edición genética verdaderamente extraordinarios, pero los argumentos en contra de realizarla en la línea germinal se mantienen. Entre ellos están las cuestiones de seguridad, las cuestiones éticas que suscita alterar la línea germinal de modo que afecte a las generaciones futuras sin su consentimiento, y la falta actual de razones médicas que justifiquen el uso del CRISPR-Cas9 en embriones”: National Institutes of Health, *Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos*, 29 de abril de 2015, <http://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/statement-nih-funding-research-using-gene-editing-technologies-human-embryos> (Consulta: 8 de abril de 2016).

34 Office of Science and Technology Policy, The White House, *A Note on Genome Editing*, 26 de mayo de 2015, <https://www.whitehouse.gov/blog/2015/05/26/note-genome-editing> (Consulta: 9 de abril de 2016).

35 Cfr. Daniel Cressey, Alison Abbott y Heidi Ledford, “UK scientists apply for licence to edit genes in human embryos”, *Nature*, 18 de septiembre de 2015, doi:10.1038/nature.2015.18394.

36 Cfr. Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), *HFEA approves licence application to use gene editing in research*, 1 de febrero de 2016, <http://www.hfea.gov.uk/10187.html> (Consulta: 22 de marzo de 2016).

En abril de 2016, justo un año después de la publicación del primer experimento de edición genética con embriones humanos, otro grupo de China, en este caso de la Universidad de Medicina de Guagzhou y liderado por el científico Yong Fan, publica una investigación en la que se aplica la edición genética a embriones humanos triploides con el fin de conseguir su inmunización frente al VIH<sup>37</sup>. Las críticas se han cernido sobre este experimento por entender que todavía es prematuro emplear embriones humanos como modelo para mejorar la eficiencia de la edición genética.

Cada una de las tres grandes potencias biotecnológicas mencionadas ha decidido seguir una política distinta en cuanto a los experimentos en edición genética. Estados Unidos rechaza financiar esa línea de trabajo y se alinea con la moratoria propuesta por los científicos sobre la EGLGH. Reino Unido, por su parte, apuesta por liderar los desarrollos biotecnológicos, incluidos los más controvertidos, pero siempre de acuerdo con las autorizaciones y regulaciones establecidas. Así, la HFEA ya ha autorizado experimentos tanto en transferencia mitocondrial como en edición genética de embriones humanos. Por último, China parece que tiene varios grupos trabajando en edición genética de embriones humanos, pero sin que exista una autoridad reguladora que autorice y supervise esos experimentos.

Se han distinguido cinco tipos de respuesta jurídica por parte de los Estados a la edición genética en embriones humanos: no regular nada sobre el particular (que es lo más común en aquellos países donde apenas existe investigación en este campo); establecer una regulación restrictiva (como en Estados Unidos); ofrecer un marco regulatorio ambiguo (Argentina sería un ejemplo); establecer una prohibición a través de directrices no coactivas (lo que encontraríamos en China); y prohibir la práctica mediante leyes sancionadoras (como sucede en países con políticas tan distintas en este campo como Alemania y Reino Unido. La dife-

37 Cfr. Yong Fan, “Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing”, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 6 de abril de 2016 (publicado online), doi:10.1007/s10815-016-0710-8.

rencia principal entre ellos radica en que Reino Unido prohíbe la edición genética dirigida a la clínica pero no la orientada a la investigación)<sup>38</sup>.

Aunque, en apariencia, existe una resistencia política, jurídica y científica a llevar a cabo intervenciones genéticas en la línea germinal humana entiendo que, más bien, es una posición transitoria. Se trata de impedir la realización de investigaciones que produzcan efectos indeseados graves y, con ellos, una alarma social que bloquee durante mucho tiempo las investigaciones en un campo extraordinariamente prometedor. Ni los científicos, ni los Estados, ni las organizaciones internacionales pretenden construir cortafuegos que impidan la creación de seres humanos genéticamente modificados en el futuro. Más bien han establecido “controles de aduana” para que, en la medida de lo posible, el territorio de la investigación sea transitado por grupos responsables, en el sentido de que no pongan en riesgo la confianza del público en esas investigaciones<sup>39</sup>. No se piensa en la protección al embrión humano, ni en los riesgos de acabar legitimando por igual la edición genética destinada a fines clínicos que a fines de mejora: lo único que parece preocupar es que se produzca un escándalo que eche por tierra un área de desarrollo tecnológico y comercial con mucho futuro.

## 7. Bioética de la edición genética de la línea germinal humana (EGLGH)

La valoración ética de la EGLGH no es sencilla porque nos lleva a replantearnos los conceptos mismos de naturaleza humana, salud y medicina. Para simplificar, voy a referirme a las principales respuestas bioéticas que se han dado sobre lo que debe hacerse con la EGLGH y a las razones en las que se han apoyado. No me limitaré a una exposición aséptica y discutiré cada

una de las propuestas desde mis propios puntos de vista. Básicamente se pueden señalar tres posiciones al respecto: la prohibición de la EGLGH cualesquiera que sean los fines que se persigan con ella; la prohibición de la EGLGH que no tenga una finalidad estrictamente terapéutica; y la aceptación de las EGLGH bajo determinadas condiciones.

1. *La prohibición de toda EGLGH*. Esta posición, a su vez, se puede defender apoyándose en argumentos de principios o en argumentos prudenciales.

- a. El rechazo en base a principios. Un argumento moral para justificar el rechazo absoluto de las EGLGH es considerar que el genoma humano, entendido como la dotación genética resultante de la fusión del espermatozoide con el óvulo, es algo sagrado en cuanto tal y no puede sufrir alteración deliberada alguna. Así presentado, se trata de un argumento naturalista: un hecho de la naturaleza, el genoma humano en estado natural, es sacralizado y convertido en objeto inalterable. Dar por bueno ese principio supone colocar la naturaleza biológica por encima del ser humano. Esta visión reduce la vida humana a una simple expresión de fuerzas naturales.
- b. El rechazo prudencial de toda forma de EGLGH. Rechazar este planteamiento naturalista no impide seguir sosteniendo la ilicitud de la EGLGH con carácter general. Se parte ahora del reconocimiento del ser humano, no de la pura biología, como un fin en sí mismo. El ser humano tiene una naturaleza ontológica, que no se identifica con las leyes de la naturaleza biológica. Para que el ser humano sea tratado como un fin en sí mismo, se debe respetar esa naturaleza ontológica, que se concreta en una serie de deberes morales. Así, será conforme a la naturaleza ontológica del ser humano que los hijos sean fruto de la unión amorosa de los padres, expresada corporalmente en la unión sexual. Esa “sorpresa genética” que resulta de la fusión de los gametos hace posible que los hijos, teniendo un origen determinado, tengan al mismo tiempo una

38 Cfr. Motoko Araki y Tetsuya Ishii, “International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization”, *Reproductive Biology and Endocrinology*, vo. 12, n. 108, 2014, doi: 10.1186/1477-7827-12-108.

39 Es significativa la defensa que hace Guoping Feng un científico del MIT de la moratoria sobre su aplicación a embriones humanos: “Ahora no es el momento de manipular embriones humanos. Si ahora lo hacemos, enviaremos un mensaje erróneo al público, y entonces el público dejará de apoyarnos”; Heidi Ledford, “Where in the world could the first CRISPR baby be born?”, *Nature*, vol. 526, 2015, pp. 310-311, doi:10.1038/526310a.

identidad genética completamente original<sup>40</sup>. Por otro lado, la existencia de dos progenitores de distinto sexo ofrece las condiciones idóneas para que esa nueva vida se desarrolle y se integre en la sociedad. La unión de dos estirpes en cada individuo, expresada en su genoma único y exclusivo, contribuye a garantizar, al mismo tiempo, el arraigo de cada individuo en las anteriores generaciones humanas y su libertad personal. Será conforme a la naturaleza ontológica del ser humano que la dotación genética no sea fruto de la decisión arbitraria de nadie sino fruto del azar. Y también será conforme a esa naturaleza poner los medios para eliminar las causas que le hacen enfermar<sup>41</sup>.

Se entiende que la unidad e igualdad del género humano se apoya en esa semejanza genética entre todos los seres humanos y en la igualdad en el origen; y que el carácter único y exclusivo de cada ser humano proviene de ser cada uno fruto de una unión de gametos no manipulados. Todo ser humano procede así de unos padres, pero no es manufactura de ellos. El protagonismo de los padres en la procreación los convierte en responsables de esas nuevas vidas pero no en sus dueños<sup>42</sup>. A su vez, todos los seres humanos proceden igualmente de la fusión de unos gametos, lo que manifiesta corporalmente la unidad e igualdad del género humano. Las EGLGH solo podrían justificarse, por tanto, para combatir enfermedades, no para crear seres humanos genéticamente modificados.

Desde esta posición, la identidad genética recibida desde la concepción se considera un bien fundamental de la persona, que es necesario proteger y cuidar. Por ello, la EGLGH no es un tabú en sí misma, sino solo en la medida en que amenaza la consideración del ser humano como un fin, es decir, cuando no respeta las

exigencias de su naturaleza ontológica. Esas amenazas pueden surgir en distintos momentos:

- cuando se experimenta con embriones humanos para desarrollar la EGFGH, porque entonces se trata al embrión como un medio y no como un fin<sup>43</sup>.
- Cuando la procreación se convierte en un proceso de fabricación, en el que el hijo es reducido a la condición de producto sujeto a rigurosos controles de calidad. Así sucede, por ejemplo, cuando el embrión humano es sometido a pruebas de diagnóstico genético preimplantacional o prenatal que no tienen como fin su propio bien<sup>44</sup>.
- Cuando existe el riesgo razonable de que la EGLGH se emplee para fines distintos del estrictamente terapéutico, es decir, para lo que se viene denominando mejoramiento humano (*human enhancement*). Esta práctica se enmarcaría dentro de la llamada eugenesia liberal<sup>45</sup>, que considera que los progenitores tienen la libertad, e incluso el deber, de buscar las características genéticas que consideren más idóneas para sus hijos.
- Cuando el uso de esta tecnología incrementa sustancialmente las desigualdades entre los seres humanos<sup>46</sup>.

43 Uno de los temas que más controversia ha suscitado en los últimos quince años en bioética ha sido la relativa a la protección debida al embrión humano. En mi opinión no existe justificación para su instrumentalización; cfr. Jesús Ballesteros, "El estatuto ontológico del embrión humano, en Jesús Ballesteros (ed.), *La humanidad in vitro*, Granada, Comares, 2002, pp. 225-242; y Vicente Bellver Capella, "El estatuto jurídico del embrión humano", en Jesús Ballesteros (ed.), *La humanidad in vitro*, cit., pp. 243-266.

44 Cfr. Jaime Vidal, "Consejo genético en diagnóstico prenatal", en Carlos M. Romeo Casabona (ed.), *Hacia una nueva medicina: consejo genético*, Granada, Comares, 2014, pp. 93-152; y Vicente Bellver Capella, "El consejo genético prenatal: Derecho y buenos prácticas", en Carlos M. Romeo Casabona (ed.), *Hacia una nueva medicina: consejo genético*, cit., pp. 49-91.

45 Para una defensa de la eugenesia liberal, cfr. Nicholas Agar, *Liberal Eugenics: In Defence of Human Enhancement*, Londres, Wiley-Blackwell, 2004. Esta corriente es una de las que integran la "neoeugenesia"; cfr. Carlos M. Romeo Casabona, "La práctica eugénica: nuevas perspectivas", en Carlos M. Romeo Casabona (ed.), *Hacia una nueva medicina: consejo genético*, Granada, Comares, 1999, pp. 6 ss.

46 Cfr. Vicente Bellver Capella, "Intervenciones genéticas en la línea germinal humana y justicia", en Jesús Ballesteros y Encarnación Fernández (eds.), *Biotecnología y posthumanismo*, Cizur Menor, Thomson-Aranzadi, 2007, pp. 461-485.

40 Cfr. Ferrando Mantovani, "Manipulaciones genéticas, bienes jurídicos amenazados, sistemas de control y técnicas de tutela", *Revista de Derecho y Genoma Humano*, 1 (1994), pp. 98 ss.

41 Cfr. C. S. Lewis, *La abolición del hombre*, Madrid, Encuentro, 1994, pp. 55-79.

42 Cfr. Jesús Ballesteros, *Ecologismo personalista*, Madrid, Tecnos, 1994, pp. 98-99.



- Cuando no existan garantías suficientes de que los seres humanos sometidos a EGLGH, o sus descendientes más o menos lejanos en el tiempo, están a salvo de sufrir graves anomalías.

Ninguna de estas razones conduce directamente a una prohibición absoluta, pero cada una de ellas aboga por una moratoria que será difícil de contrarrestar.

A pesar de los enormes riesgos que entrañan las EGLGH –quizá nunca superables- no se puede renunciar de forma absoluta a una opción que, empleada con prudencia si algún día la técnica está disponible para su uso seguro, puede acabar con enfermedades genéticas (principalmente monogénicas) muy graves no solo en un individuo sino también en toda su descendencia<sup>47</sup>.

2. *La prohibición de las EGLGH que no tengan una finalidad exclusivamente terapéutica.* Muchos no admiten la existencia de una naturaleza humana inviolable y, sin embargo, comparten el rechazo a la EGLGH que no tenga una finalidad terapéutica. No rechazan de manera absoluta que la EGLGH pueda ser lícita para determinados usos no terapéuticos (como mejorar la inteligencia, las capacidades atléticas, o la apariencia). Pero como son tantos los riesgos de abuso, tan pocas las situaciones en las que estaría plenamente justificado recurrir a ella, y tan difícil su adecuada regulación y control, resulta más prudente limitar la EGLGH a fines exclusivamente curativos y completamente seguros<sup>48</sup>. Otra buena razón para el rechazo de la EGLGH no terapéutica se encuentra en la justicia. Mientras no estén cubiertas las necesidades

sanitarias básicas de todos los seres humanos, es razonable que no se destinen fondos públicos a investigaciones e intervenciones que solo van a satisfacer las demandas de quienes son solventes para pagarlas<sup>49</sup>.

3. *La regulación de las EGLGH tanto con una finalidad terapéutica como perfectiva.* Los defensores de esta posición sostienen que el miedo a los malos usos de esta tecnología no es una razón para abandonarla. Lo lógico será regularla para impedir abusos. Rechazan que la integridad genética humana merezca una tutela especial y que la predeterminación de los caracteres genéticos sea atentatoria contra la dignidad de los descendientes. Entienden, más bien, que la elección de las características genéticas de los hijos es una prerrogativa que corresponde a los padres<sup>50</sup>, dan por supuesto que ese criterio es más valioso que el de la lotería genética y confían en que la EGLGH contribuirá a mejorar la vida de las futuras personas, de las familias y de la especie humana en su conjunto. Defienden la licitud de introducir “mejoras genéticas” en la especie humana siempre que esos cambios no generen situaciones de dominación de unos grupos humanos sobre otros, ni conduzcan a la homogeneización de la especie<sup>51</sup>. Algunos llegarán a afirmar que se trata no sólo de algo lícito sino debido ya que, en el momento en que el ser humano tiene la posibilidad de controlar su propia evolución, tiene el deber de asumirla y conseguir las mejores condiciones de vida para los individuos y la especie humana en su conjunto<sup>52</sup>.

47 Se ha defendido que la aplicación de la edición genética para curar embriones humanos tempranos de graves patologías genéticas es una muestra de reconocimiento del embrión humano como paciente, que tiene derecho a ser sanado de sus enfermedades. El hecho de que esa intervención terapéutica vaya a tener efectos sobre toda su descendencia sería un efecto secundario no buscado que no tendría por qué ser ilícito si hubiera una garantía suficiente de no resultar grave para el resto de la descendencia. Quienes, por el contrario, defienden el recurso al diagnóstico genético preimplantacional tratan al embrión humano como un objeto que puede ser sometido a criterios de calidad y desechado en caso de no cumplirlos; cfr. Foht, B., “Gene Editing: New Technology, Old Moral Questions”, *The New Atlantis*, Winter 16 (2015), pp. 3-15, [http://www.thenewatlantis.com/docLib/20160426\\_TNA48Foht.pdf](http://www.thenewatlantis.com/docLib/20160426_TNA48Foht.pdf) (Consulta: 5/5/2016).

48 En esta línea estaría, por ejemplo, Eric Lander; cfr. Tracy Hampton, “Ethical and Societal Questions Loom Large as Gene Editing Moves Closer to the Clinic”, *JAMA*, 315(6):546-5482016; doi:10.1001/jama.2015.19150.

49 Cfr. Vicente Bellver Capella, “Intervenciones genéticas en la línea germinal humana y justicia”, cit., pp. 467 ss.

50 “Si no es injusto esperar tener un hermoso bebé robusto, con ojos marrones y pelo rizado, ¿puede ser injusto garantizar deliberadamente que se tenga precisamente un bebé así? Si no es injusto que Dios o la naturaleza concedan un deseo tal, ¿puede ser injusto concedérselo uno mismo?”; John Harris, *Superman y la mujer maravillosa. Las dimensiones éticas de la biotecnología humana*, trad. de Michel Angstadt, Tecnos, Madrid, p. 119.

51 Gregory Stock es probablemente el principal defensor de esta posición; cfr. Gregory Stock, *Redesigning Humans. Our Inevitable Future*, Houghton Mifflin, Nueva York, 2002; y Gregory Stock y John Campbell (eds.), *Engineering the Human Germline: An Exploration of the Science and the Ethics of Altering the Genes We Pass to Our Children*, Oxford University Press, Nueva York, 2000. Cfr. también Leonard Glantz, “Designer Genes Reconsidered”, *Technology Review*, november (2001), <http://www.technologyreview.com/web/basu/basu110701.asp>. (Consulta: 1 de abril de 2016).

52 Cfr. Ted Peters, *Playing God? Genetic Determinism and Human Freedom*, Routledge, Nueva York, 1997, p. 156; cfr. también, John Harris, *Enhancing Evolution: The Ethical Case for Making Better People*, Princeton, Princeton University Press, 2010.

A partir de estos presupuestos argumentan, además, que la prohibición del uso de estas técnicas será completamente ineficaz porque siempre se encontrará un lugar en el que se acepten esas prácticas. Por ello, más que prohibir la EGLGH para que se acabe haciendo clandestinamente o en países donde los márgenes legales sean más amplios<sup>53</sup>, proponen establecer una regulación que asegure que esas intervenciones se realizan bajo unos rigurosos controles de seguridad y con unos fines que no sean completamente perversos (como, por ejemplo, lo sería diseñar seres humanos para destinarlos al servicio de otros).

El argumento de la presunta ineficacia de una norma jurídica no afecta para nada a la legitimidad o no de la prohibición. Por lo que respecta a los otros argumentos, me limitaré a señalar ahora que la posibilidad de que unas personas decidan las características genéticas de otras no puede verse sino como la máxima expresión de arrogancia, paternalismo y cosificación de la vida humana. Arrogancia, porque se considera preferible ejercer como ingeniero de las nuevas vidas que cooperador en el proyecto procreativo, que se caracteriza porque no está diseñado ni totalmente decidido por los progenitores. Paternalismo, porque da por supuesto que la ejecución de su proyecto supondrá lo mejor para el futuro ser humano. Y cosificación de la vida humana, porque la procreación pasa a convertirse en un proceso dominado por el ingenio humano que da lugar al producto deseado. Aunque, para justificar la edición genética en la línea germinal, se la ha comparado con la educación, en la medida en que ambas serían actuaciones dirigidas por los padres para mejorar las vidas de sus hijos, existe una diferencia esencial entre una y otra, que hace necesaria la primera e ilícita la segunda<sup>54</sup>.

## Referencias

Agar, N., *Liberal Eugenics: In Defence of Human Enhancement*, Wiley-Blackwell, Londres, 2004.

53 Cfr. Gregory Stock, *Redesigning Humans*, cit., p. 163.

54 Cfr. Vicente Bellver Capella, "Biotechnology, Ethics, and Society: The Case of Genetic Manipulation", en: Wenceslao J. González (ed.), *New Perspectives on Technology, Values, and Ethics*, Dordrecht, Springer, 2015, pp. 123-143.

Araki M., y Ishii, T., "International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization", *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2014, 12 (108), doi: 10.1186/1477-7827-12-108.

Ballesteros, J., *Ecologismo personalista*, Tecnos, Madrid, 1994.

Ballesteros, J. "El estatuto ontológico del embrión humano", en: Ballesteros, J. (ed.), *La humanidad in vitro*, Comares, Granada, 2002: 225-242.

Ballesteros, J. y Fernández, E. (eds.), *Biología y posthumanismo*, Thomson-Aranzadi, Cizur Menor, 2007.

Bellver Capella, V., "El estatuto jurídico del embrión humano", en Jesús Ballesteros (ed.), *La humanidad in vitro*, cit.: 243-266.

Bellver Capella, V., "Intervenciones genéticas en la línea germinal humana y justicia", en: Ballesteros, J. y Fernández, E. (eds.), *Biología y posthumanismo*, Thomson-Aranzadi, Cizur Menor, 2007: 461-485.

Bellver Capella, V., "El consejo genético antenatal: Derecho y buenas prácticas", en Romeo Casabona, C.M. (ed.), *Hacia una nueva medicina: consejo genético*, cit.: 49-91.

Bellver Capella, V., "Biotechnology, Ethics, and Society: The Case of Genetic Manipulation", en: González, W. (ed.), *New Perspectives on Technology, Values, and Ethics*, Springer, Dordrecht, 2015: 123-143.

Bellver Capella, V., "Hijos de múltiples padres: del reemplazo mitocondrial a los gametos sintéticos", en: Triviño, R. y Rodríguez Arias, D. (eds.), *Entre vida y muerte. Perspectivas éticas y jurídicas en torno al nacer y el morir*, Plaza y Valdés, Madrid, 2016: 15-39.

Berg, P., et alt., «Potential Biohazards of Recombinant DNA Molecules», *Science*, 1974, 185: 303.

Berg, P., et alt., "A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification", *Science*, 2015, 348 (6230): 38.

Bolland, E. "¿Es este biólogo el próximo nobel español?", *El País*, 27 de enero de 2016, [http://elpais.com/elpais/2016/01/22/ciencia/1453479692\\_403180.html](http://elpais.com/elpais/2016/01/22/ciencia/1453479692_403180.html) (Consulta: 10/4/2016).

- Charpentier, E., Doudna J., et alt., "A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity", *Science*, 2012, 337 (6096): 816-821, doi: 10.1126/science.1225829.
- Chinese Academy of Sciences, The Royal Society, U.S. National Academy of Sciences, U.S. National Academy of Medicine, *International Summit on Human Gene Editing: A Global Discussion*, <http://www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/index.htm> (Consulta: 3/4/2016).
- Committee on Bioethics (DH-BIO). Council of Europe, *Statement on genome editing technologies*, 5 de diciembre de 2015, <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168049034a> (Consulta: 8/4/2016).
- Cressey, D., Abbott, A., y Ledford, H., "UK scientists apply for licence to edit genes in human embryos", *Nature*, 2015, doi:10.1038/nature.2015.18394.
- Editorial, "Method of the Year 2011", *Nature Methods*, 2012, 9 (1), doi:10.1038/nmeth.1852.
- European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE), *EGE Statement on Gene Editing*, 16 de enero de 2016, [https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene\\_editing\\_ege\\_statement.pdf#view=fit&pagemode=none](https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf#view=fit&pagemode=none) (Consulta: 12/4/2016).
- Fan, Y., "Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing", *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2016 (publicado online), doi:10.1007/s10815-016-0710-8.
- Foht, B., "Gene Editing: New Technology, Old Moral Questions", *The New Atlantis*, 2015, 16: 3-15, [http://www.thenewatlantis.com/docLib/20160426\\_TNA-48Foht.pdf](http://www.thenewatlantis.com/docLib/20160426_TNA-48Foht.pdf) (Consulta: 5/5/2016).
- Glantz, L. "Designer Genes Reconsidered", *Technology Review*, 2001, <http://www.technologyreview.com/web/basu/basu110701.asp>. (Consulta: 1/4/2016).
- González, W. (ed.), *New Perspectives on Technology, Values, and Ethics*, Springer, Dordrecht, 2015.
- Group of Advisers on the Ethical Implications of Biotechnology to the European Commission, *The Ethical Implications of Gene Therapy*, opinion n. 4, 13 de diciembre de 1994, [http://ec.europa.eu/archives/bepa/european-group-ethics/docs/opinion4\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/archives/bepa/european-group-ethics/docs/opinion4_en.pdf) (Consulta: 8/4/2016).
- Hampton, T., "Ethical and Societal Questions Loom Large as Gene Editing Moves Closer to the Clinic", *JAMA*, 2016, 315(6):546-548; doi:10.1001/jama.2015.19150.
- Harris, J., *Superman y la mujer maravillosa. Las dimensiones éticas de la biotecnología humana*, trad. de Michel Angstadt, Madrid, Tecnos, 1994.
- Harris, J., *Enhancing Evolution: The Ethical Case for Making Better People*, Princeton, Princeton University Press, 2010.
- Huang, J., "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes", *Cell&Protein*, 2015, 6 (5): 363-372.
- Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA), *HFEA approves licence application to use gene editing in research*, 1 de febrero de 2016, <http://www.hfea.gov.uk/10187.html> (Consulta: 22/3/2016).
- International Bioethics Committee (IBC), UNESCO, *Report of the IBC on Updating Its Reflection on the Human Genome and Human Rights*, 2 de octubre de 2015, n. 116, <http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf> (Consulta: 8/4/2016).
- Jasanoff, S., J Hurlbut, J. B., Saha, K., "CRISPR Democracy: Gene Editing and the Need for Inclusive Deliberation", *Issues in Science and Technology*, 2015, 32 (1), <http://issues.org/32-1/crispr-democracy-gene-editing-and-the-need-for-inclusive-deliberation/> (Consulta: 8/4/2016).
- Lander, E. S., "The Heroes of CRISPR", *Cell*, 2016, 164: 18-28., doi: 10.1016/j.cell.2015.12.041
- Lanphier, E., et alt., "Don't edit the human germ line", *Nature*, 2015, 519: 410-411, doi: 10.1038/519410a.
- Larrión, J., "Historia de las reuniones de Asilomar. Éxitos y fracasos de la autorregulación en las comunidades tecnocientíficas", *Sociología y tecnociencia. Revista digital de sociología del sistema tecnocientífico*, 2011, 1(1): 63-82.
- Ledford, H., "Alternative CRISPR system could improve genome editing", *Nature*, 2015, 526, doi:10.1038/nature.2015.18432.

- Ledford, H., "Where in the world could the first CRISPR baby be born?", *Nature*, 2015, 526: 310-311, doi:10.1038/526310a.
- Lewis, C.S., *La abolición del hombre*, Encuentro, Madrid, 1994.
- Mantovani, F., "Manipulaciones genéticas, bienes jurídicos amenazados, sistemas de control y técnicas de tutela", *Revista de Derecho y Genoma Humano*, 1994, 1: 98.
- National Institutes of Health, *Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos*, 29/4/2015, <http://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/statement-nih-funding-research-using-gene-editing-technologies-human-embryos> (Consulta: 8/4/2016).
- Office of Science and Technology Policy, The White House, *A Note on Genome Editing*, 26 de mayo de 2015, <https://www.whitehouse.gov/blog/2015/05/26/note-genome-editing> (Consulta: 9/4/2016).
- Peters, T., *Playing God? Genetic Determinism and Human Freedom*, Routledge, Nueva York, 1997.
- Romeo Casabona, C.M., "La práctica eugenésica: nuevas perspectivas", en: Romeo Casabona, C.M. (ed.), *La eugenesia hoy*, Comares, Granada, 1999.
- Romeo Casabona, C. M. (ed.), *Hacia una nueva medicina: consejo genético*, Granada, Comares, 2014.
- Specter, M. "The gene Hackers", *The New Yorker*, 16 de noviembre de 2015, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/11/16/the-gene-hackers> (Consulta: 10 /4/2016).
- Stock, G., y Campbell, J. (eds.), *Engineering the Human Germline: An Exploration of the Science and the Ethics of Altering the Genes We Pass to Our Children*, Oxford University Press, Nueva York, 2000.
- Stock, G., *Redesigning Humans. Our Inevitable Future*, Houghton Mifflin, Nueva York, 2002.
- Triviño, R. y Rodríguez Arias, D. (eds.), *Entre vida y muerte. Perspectivas éticas y jurídicas en torno al nacer y el morir*, Plaza y Valdés, Madrid, 2016.
- Vidal, J., "Consejo genético en diagnóstico prenatal", en: Romeo Casabona, C.M. (ed.), *Hacia una nueva medicina: consejo genético*, Granada, Comares, 2014: 93-152.
- Wolfe, A., "Jennifer Doudna: The Promise and Peril of Gene Editing", *The Wall Street Journal*, 11 de marzo de 2016, <http://www.wsj.com/articles/jennifer-doudna-the-promise-and-peril-of-gene-editing-1457724836> (Consulta: 7/4/2016).
- Zhang, F., "Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems", *Science*, 2013, 339 (6121): 819-823, doi: 10.1126/science.1231143.
- Zhang, F., et al., "CRISPR-Cas9 Knockin Mice for Genome Editing and Cancer Modelling", *Cell*, 2014, 159 (2): 440-455, doi: 10.1016/j.cell.2014.09.014.
- Zhang, F., et al., "Cpf1 Is a Single RNA-Guided Endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas System", *Cell*, 2015, 163: 759-771, doi: 10.1016/j.cell.2015.09.038.

