

Capítulo **2** EDICIÓN G E N É T I C A





Y sus implicaciones a nivel médico y ético

JULIO MIRAVALLS

Hablar sobre edición genética requiere casi más una crónica política, combinada con una revisión histórica, que una descripción de tecnologías.

El 25 de julio de 2018, el Tribunal de Justicia de la Unión Europea determinó que cualquier organismo creado utilizando técnicas de edición genética debería ser clasificado como transgénico (*GMO, genetically modified organism*) y por tanto sujeto a la legislación de 2001 de la Unión Europea que los regula. Es decir, que prohíbe su desarrollo y utilización.

La primera secuenciación completa del genoma de un organismo autosuficiente, la bacteria *Haemophilus influenzae*, se produjo en 1995. Dos años antes, un investigador del departamento de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante, Francisco Juan Martínez Mojica, había descubierto en el microorganismo *Haloferax mediterranei* la repetición regular de determinadas secuencias genéticas. La investigación le llevó a verificar como actúa el sistema inmunológico de las bacterias para defenderse de los virus, alojando en su genoma pequeños segmentos de ADN idénticos a los de los virus, para prevenir y rechazar un ataque identificando ese ADN y eliminándolo. En 2005 Martínez Mojica bautizó públicamente esas regiones genómicas con las siglas CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).

En 2012, sin embargo, se atribuyó a la estadounidense Jennifer Doudna y la francesa Emmanuelle Charpentier, trabajando en Suecia entonces (ahora en el Max Planck, en Berlín), todo el mérito del CRISPR, al

desarrollar la técnica de edición molecular de 'corta y pega', con la que se puede, efectivamente, modificar genéticamente un organismo, introduciendo nuevas características o eliminando las perjudiciales.

Doudna, de la Universidad de Berkeley, mantuvo un largo pleito de patentes con Feng Zhang, de Harvard y el Instituto Broad del MIT (con una patente sobre aplicación de CRISPR a las células eucariotas), con resultados diversos en Estados Unidos y Europa. Ella y Charpentier han recibido varios premios internacionales, incluido el Princesa de Asturias en 2015. Al entonces ignorado Mojica se le menciona con frecuencia como candidato al Nobel, junto con ellas dos...

La metodología CRISPR/Cas9, utilizando el modelo investigado por Martínez Mojica, consiste en introducir un 'vector', un virus bacteriano que contiene un segmento específico de ADN. Cas9 es una enzima que actúa como una especie de tijera molecular que corta el ADN. Imitando el comportamiento de la bacteria, ese segmento se asocia al ADN del sujeto receptor, insertando o alterando alguna característica en una región genómica específica. Cambios que pueden hacerse en organismos básicos o en organismos complejos, animales o seres humanos.

CRISPR no es el único método para producir alteraciones genéticas. Se ha intentado desde que en 1953 Crick, Watson y Wilkins descubrieron y describieron la doble hélice del ácido desoxirribonucleico. Incluso antes, el padre de la genética, el monje Gregor Mendel, combinó y seleccionó características por herencia, cruzando sus guisantes.

En 1978, Michael Smith (Nobel de Química en 1993)



desarrolló la técnica denominada mutagénesis dirigida, capaz de alterar un gen concreto, utilizando enzimas nucleasas. Mutaciones que se transmiten en la herencia genética. La evolución de las herramientas de edición genética orientada utiliza nucleasas específicas que actúan sobre el ADN, con la técnica denominada New Plant Breeding Techniques (NPBT).

Esencialmente, esta es el acta de bautismo de los denominados transgénicos. Generalmente organismos vegetales con características alteradas para resistir mejor la sequía, ser inmunes a plagas y agentes químicos pesticidas, producir crecimiento acelerado o añadir elementos nutricionales de los que originalmente carecían.

La batalla contra los transgénicos, argumentada en el riesgo de cambios descontrolados y alteraciones del ecosistema (es decir, el miedo a lo desconocido), se cerró en la UE con la prohibición de hecho en 2001, cuando sólo se hablaba de plantas y alimentación. Lo cual, por cierto, no garantiza que no entren en la cadena alimentaria elementos transgénicos, vegetales o productos animales criados con ellos, a través de importaciones de Estados Unidos y países asiáticos (el arroz es uno de los alimentos sobre los que más se investiga) donde sí están autorizados, mejorando su competitividad frente a la agricultura europea.

Pero la discusión alcanza una nueva dimensión con la consolidación de las técnicas CRISPR, que permiten actuar con gran precisión sobre animales e incluso seres humanos. La posibilidad de actuar a nivel genético sobre enfermedades relacionadas con la degeneración celular (véase también la lucha contra el envejecimiento), atacar directamente a las células

cancerosas y los marcadores genéticos que las activan, choca con un dilema ético superior: ¿hasta dónde sería admisible una eventual alteración del ADN humano?

Lo que está en discusión no es tanto la curación (erradicación incluso) de enfermedades, como el riesgo de búsqueda de determinadas características para ‘mejorar’ a determinados seres humanos, o hacer que se ajusten a ciertos cánones que los incluyan en un grupo ‘superior’. Bebés a la carta. O el mundo feliz de Aldoux Huxley, con castas genéticamente diseñadas para mandar o la esclavitud con reducida capacidad intelectual.

EL PAPEL DE ESPAÑA

La capacidad de los investigadores españoles para participar y desarrollar los grandes avances que puede proporcionar la edición genética queda avalada por la propia peripecia de Martínez Mojica, que hizo sus descubrimientos con los recursos a su alcance en un laboratorio universitario, sin subvenciones y sin mayor respaldo.

El nudo gordiano que hay que cortar es la limitación legal indiscriminada y la orientación del debate ético que debe establecerse, y resolverse, en las instituciones europeas para definir con rotundidad lo que sí se puede (y se debería) hacer.

Las inversiones para orientar investigaciones en el ámbito de la salud, y abrir el campo (nunca mejor dicho) a la demostrada capacidad innovadora del sector agroalimentario, tendrían sin duda un retorno tangible inmediato. •



CON DATOS EN LA MANO

#2 Edición genética

CRISTINA MARTÍNEZ

Hasta hace una década, corregir mutaciones genéticas, insertar genes terapéuticos, eliminar secuencias patógenas del ADN y activar o desactivar genes entraba en el terreno de la ciencia-ficción. Ahora la ficción ha desaparecido y ha quedado la ciencia.

La edición genética llegó para quedarse con técnicas como ZFNs (Zinc Finger Nucleases-nucleasas con dedos de zinc) o TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases-nucleasa de actividad similar a activador de transcripción). Pero fue el sistema CRISPR (siglas en inglés de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) el que realmente revolucionó y posibilitó la edición genética de cualquier organismo. (Fig. 1)

Denominado *Beakthorough of the Year* por la revista *Science* en 2015 -categoría para los hallazgos más innovadores en el campo de la ciencia-, esta tecnología nos permite utilizar el conocimiento sobre el genoma adquirido en las últimas décadas y modificarlo casi a voluntad. Una posibilidad que hay que controlar, pero imposible de frenar. La tecnología CRISPR, sobre todo en su combinación con la proteína Cas9, revolucionó los laboratorios desde que comenzó a usarse en 2012 para actuar sobre el genoma. Esta herramienta de edición genética ofrece la oportunidad de corregir las alteraciones genéticas responsables de unas 6.000 enfermedades.

Y esto no ha hecho más que empezar. El pasado 21 de octubre se presentaba una nueva herramienta de edición genética que va a dar mucho que hablar en los próximos años, Prime Editing, que mejora sensiblemente la precisión y la eficiencia de CRISPR, al evitar mutaciones indeseadas. En teoría, esta nueva herramienta tendría el potencial de corregir el 89% de las 75.000 variantes genéticas humanas asociadas a enfermedades y abre un nicho de negocio para la-

boratorios, química de materiales, empresas alimenticias y agricultura¹. Esta técnica de edición genética va a cambiar no solo las enfermedades que sufrimos, los medicamentos que tomamos, los cultivos y animales que comemos, sino también cómo somos.

Aunque existían herramientas eficaces para editar genes en las bacterias desde hacía décadas, fue en el año 2000 cuando el profesor de la Universidad de Alicante Francis Mojica constató la existencia de CRISPR en un tercio de todas las bacterias y en 2005 cuando relacionó su existencia con la inmunidad a los virus. Pero el momento de inflexión fue en 2012 cuando Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna describieron en un artículo, publicado en la prestigiosa revista *Science*, su utilidad para la edición de genes. Seis meses después aparecieron los primeros informes en los que se constataba su eficiencia y a partir de ahí comenzaron los ensayos, al ser una técnica que abarataba los costes respecto a otras herramientas como TALENs o ZFNs. Desde entonces las publicaciones se han multiplicado exponencialmente.

Desde la primera publicación en la que se mencionaba CRISPR en 2002 se ha pasado a cerca de 4.000 registradas en 2018. Entre junio de 2012, cuando se publicó ese primer texto sobre la aplicación de CRISPR, hasta finales de 2018 sumaron alrededor de 10.000 artículos sobre este tema, lo que supone una media de 125 por mes, firmados por más de 54.100 científicos². Tan solo en 2018, fueron cerca de 4.000 las publicaciones sobre este tema registradas en esa plataforma, lo que supone alrededor de 11 artículos por día, cifras que dan una idea del impacto que esta tecnología ha tenido en la ciencia mundial en menos de una década.

¹ Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DN. *Nature*, 2019 <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1711-4>

² Editing Biosecurity: Needs and Strategies for Governing Genome Editing. 2018 <https://static1.squarespace.com/static/58eaf565197aea9c401e04971/5c05209d70a6ad22a0abb98b/1543839915478/Editing-Bio-Report-Final-.pdf>

Fig. 1 **CÓMO FUNCIONA CRISPR/CAS9**

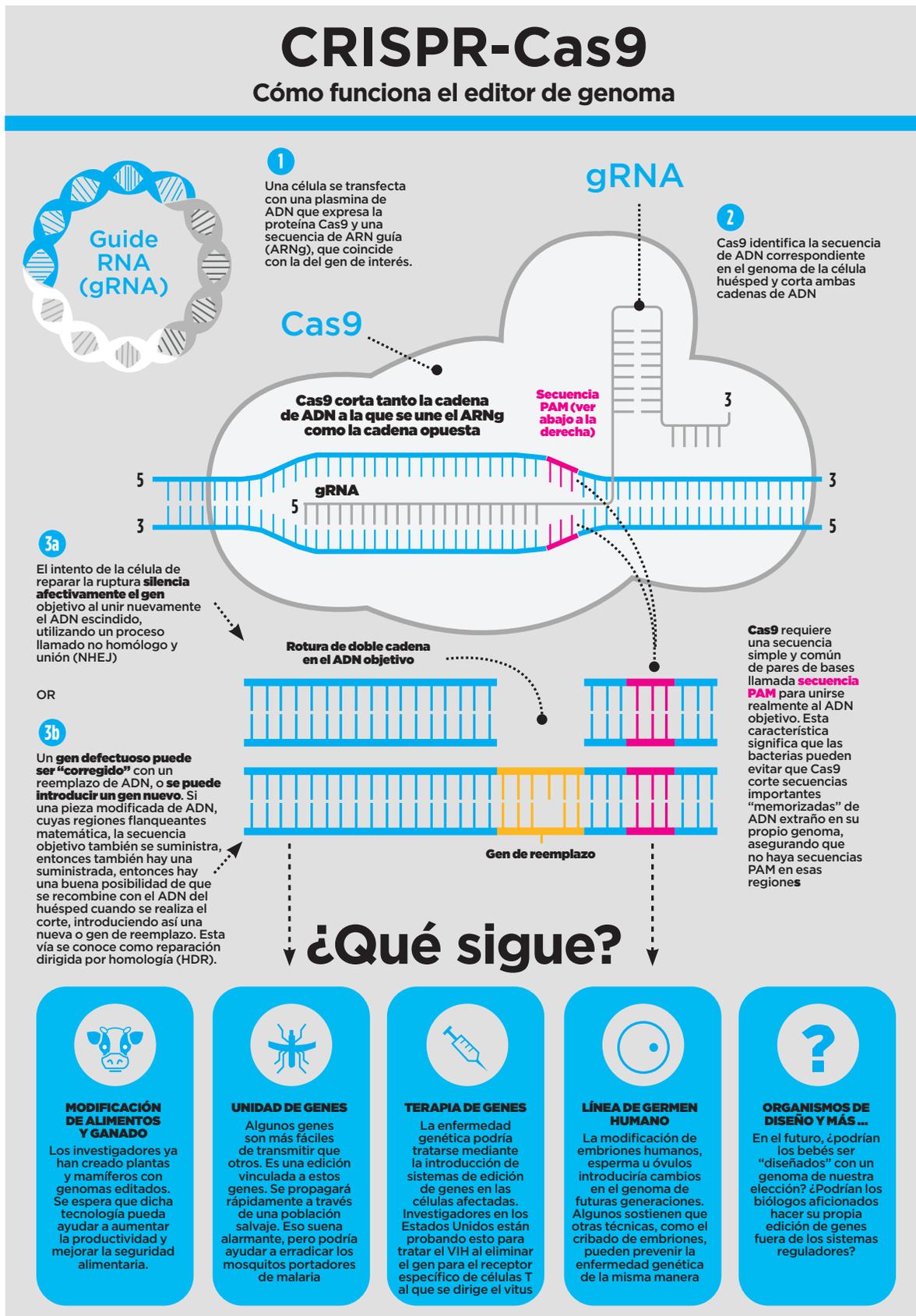
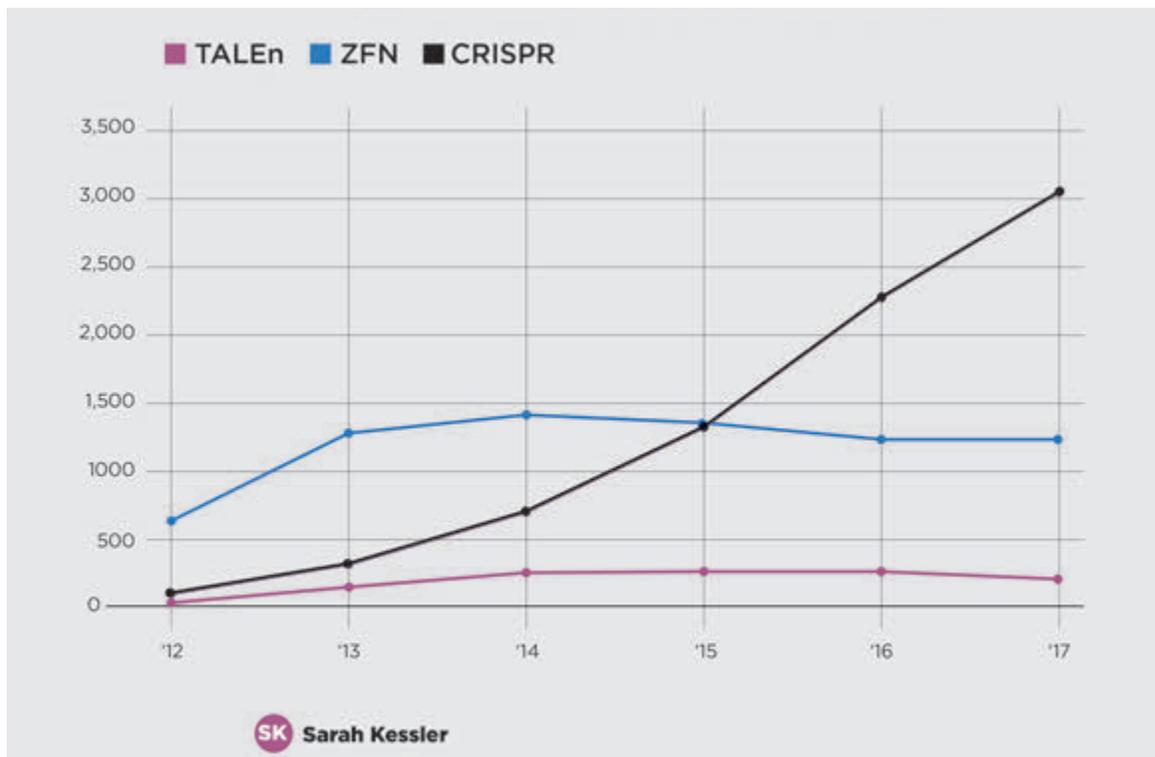


Fig. 2 PUBLICACIONES SEGÚN TÉCNICAS DE EDICIÓN GENÉTICA

Publicaciones científicas sobre ZFN, TALENs y CRISPR 2012-2017.



Fuente: CRISPR Genome Editing: A Technical Policy Primer

El desarrollo de CRISPR ha conllevado además la bajada o estancamiento de las publicaciones en torno a otras dos herramientas de edición genética (Fig. 2) como son TALENs y ZFN, al decrecer su uso en las investigaciones relacionadas con la edición genética. Mientras los artículos científicos relacionados con el "corta-pegar" genético (nombre coloquial de CRISPR) se incrementaban hasta las 3.000 en 2017, de las otras dos técnicas una no alcanzaba las 300 (TALENs) y la otra, las 1.500 (ZFNs) publicaciones.

APLICACIONES

Las técnicas de edición genética se utilizan principalmente en investigación básica para el estudio de la regulación de genes. En Biomedicina, para la generación de nuevos modelos celulares y animales para la investigación de enfermedades, y en el campo de la biotecnología de plantas, el objetivo se centra en la mejora de la calidad de los cultivos y la generación de resistencias a plagas. También existe una vía de investigación en torno a la biotecnología industrial en la biosíntesis de productos farmacéuticos y biocombustibles. Todas estas alternativas ofrecen

importantes beneficios para el medio ambiente.

Las aplicaciones tanto en biomedicina como en la mejora de la salud humana suponen el 38% y 26%, respectivamente, de las investigaciones realizadas sobre edición genética. Las registradas en avances en agricultura se sitúan en el 25% y las de la industria biotecnológica representan solo el 12%, según datos registrados en 2017. (Fig. 3)

Entre todas las enfermedades que son objeto de investigación con esta técnica, la inmunoterapia contra el cáncer es una de las que mayor interés ha despertado por parte de los investigadores. El objetivo, en este caso, es aprovechar el propio sistema inmunitario del paciente para acabar con las células tumorales. En el futuro, el uso de la tecnología CRISPR/Cas9 para establecer protocolos contra el cáncer promoverá significativamente la investigación de la genómica funcional del cáncer y facilitará el avance de las terapias contra esta patología. La investigación también se centra en combatir enfermedades tan diversas como dolencias cardiovasculares, distrofia muscular, anemia de células falciformes o Alzheimer.

En el terreno de la investigación en animales, los primeros pasos se dieron en 2013, cuando el laboratorio de Rudolf Jaenisch demostró, usando ratones de laboratorio, cómo las herramientas CRISPR/Cas podían usarse para producir ratones con mutaciones específicas en varios genes a la vez, obtenidas simultáneamente. Si antes se tardaba años, ahora se podía conseguir el resultado en un par de meses. Después llegaron experimentos en cerdos para la obtención de células porcinas sin retrovirus endógenos porcinos (PERV) o en ovejas para conseguir aumentar su masa muscular³.

La edición genética se está utilizando también para conseguir mosquitos que impidan la transmisión de enfermedades como el dengue o la malaria, vacas que no tengan cuernos para evitar el costoso y doloroso proceso de descornado, o cerdos resistentes a enfermedades que cada año acaban con la vida de cientos de miles de cabezas de ganado, según un estudio publicado en la revista *Science*⁴. También hay trabajos centrados en la creación de animales cuya leche sea más fácil de digerir para los humanos o carnes que produzcan menos intolerancias.

En el terreno de la agricultura, la edición genética con CRISPR supone una revolución en la industria alimen-

taria -tanto para agricultores como para consumidores-, en el control de plagas y la sequía, y en combatir la hambruna. La aportación fundamental es que no es necesaria la transmisión de genes externos, con lo que CRISPR no genera propiamente OGM (Organismos Genéticamente Modificados), además de ser un sistema más sencillo, económico y rápido.

Se calcula que para el año 2050 habrá que alimentar a 10.000 millones de personas. Por esta razón, la edición genética aplicada al sector agroalimentario está adquiriendo cada vez mayor relevancia. Vegetales enriquecidos con nutrientes con semillas a precios más bajos, trigo con bajo contenido de gluten, un champiñón que no se pone negro cuando se golpea o se corta, soja baja en grasas no saludables o un maíz resistente a la sequía son ya una realidad.

Uno de los caminos a seguir a nivel mundial son las denominadas "fábricas de plantas", entornos apilados verticalmente que se utilizan para producir alimentos. Y es aquí donde aparece la edición genética puesto que las semillas no son las mismas que en la agricultura tradicional. De hecho, se espera que el mercado agrícola vertical se expanda en un 25% para 2024, hasta alcanzar un valor de €11.400 millones⁵.

3 La revolución CRISPR también en la granja. Profesión Veterinaria. Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid, 2016. http://www.user.cnb.csic.es/~montoliu/CRISPR_Veterinarios_Madrid.pdf

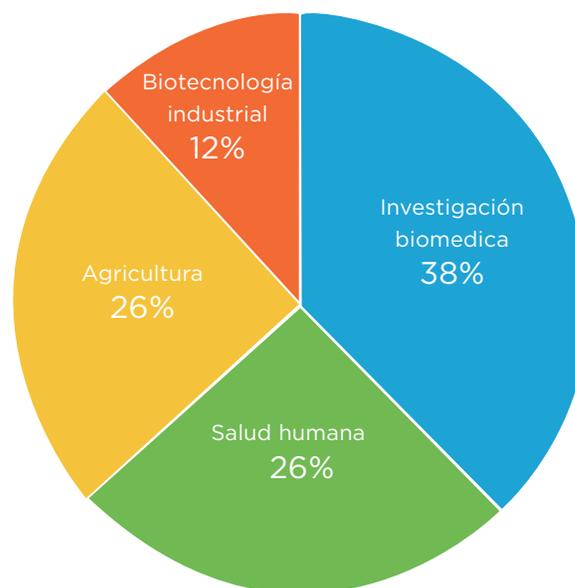
4 Genetically engineered mosquitoes resist spreading any form of dengue. *Science*, 2020 <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/genetically-engineered-mosquitoes-resist-spreading-any-form-dengue>

5 Vertical farms of the future require genetically edited plants. Foodnavigator.com, 2020 <https://www.foodnavigator.com/Article/2020/01/22/Vertical-farms-of-the-future-require-genetically-edited-plants-says-scientist#>

Fig. 3 APLICACIONES DE LA EDICIÓN GENÉTICA

Porcentajes en la aplicación a biomedicina y salud, agricultura e industria biotecnológica.

Gráfico basado en datos en Brinegar K, Yetisen AK, Choi S, Vallillo E, et al. La comercialización de las tecnologías de edición del genoma. *Critical Reviews in Biotechnology*, 2017. Noviembre; 37 (7): 924-932 .DOI: 10.1080/07388551.2016.1271768



Fuente: Critical Reviews in Biotechnology

Dentro de la edición genética en agricultura, cada vez adquiere mayor peso su aplicación contra la crisis climática. CRISPR tiene el potencial de reducir las emisiones de CO₂ producidas por la agricultura y producir cultivos más resistentes al cambio climático. De la misma forma, la edición genética mediante CRISPR/Cas9 permite desarrollar plantas que toleren mejor los terrenos áridos, pobres en nutrientes o que sean capaces de generar su propio nitrógeno o absorber más carbono de la atmósfera.

Sin embargo, Europa queda de momento fuera de esta carrera tecnológica ya que la legislación de la UE equipara los OGM con los alimentos producto de la edición genética con CRISPR, algo que no ocurre en EE UU, Argentina, Brasil o Chile, y desde el año pasado tampoco en Australia y Rusia, que han flexibilizado sus legislaciones.

ENSAYOS CLÍNICOS

Resulta complicado definir con exactitud cuál fue el primer ensayo clínico realizado con CRISPR. Pero el último hasta el momento se conoce bien y es muy relevante. Se centra en la neumonía provocada por el coronavirus, que comenzó el 14 de febrero de este mismo año⁶ y que se está desarrollando en China. Una muestra más de la importancia de esta herramienta para la búsqueda de solución a enfermedades.

Los ensayos clínicos de tratamientos en los que se usa CRISPR desde 2017 hasta la actualidad son ya una veintena, tal como recoge el International Clinical Trials Registry Platform. De ellos, 12 se realizan en China, 5 en Estados Unidos, 1 en Australia, 1 entre Australia y EE UU, 1 en el que colaboran Australia, Canadá, Alemania y EE UU, 1 con la participación de Bélgica, Canadá, Alemania, Italia y EE UU, y 1 entre Canadá, Alemania, Grecia, Italia, Gran Bretaña y Estados Unidos.

A finales de 2018, China aprobó ensayos clínicos en los que se utiliza CRISPR/Cas9 con la participación de 300 pacientes para tratar una variedad de trastornos. Científicos de este país también están usando la técnica para tratar a 86 pacientes que sufren cáncer y VIH⁷.

También Prime Editing empieza a dar sus frutos. La revista *Nature* recogía el pasado octubre los resultados de 175 ediciones genéticas en células humanas realizadas con esta nueva técnica. Estos ensayos buscan corregir las principales causas genéticas de la enfermedad de células falciformes, que requieren una conversión en Hemoglobina Subunidad Beta (HBB), y la enfermedad de Tay-Sachs, que requiere una eliminación en Hexosaminidasa Subunidad Alpha (HEXA)⁸.

La revista *Science* daba cuenta en febrero de un ensayo clínico en EE UU de fase 1 (diseñado para evaluar la seguridad y la viabilidad) sobre los primeros pacientes con cáncer tratados con células T modificadas con CRISPR/Cas9. Los hallazgos representan un avance importante en la aplicación terapéutica de la edición de genes y destacan el potencial para acelerar el desarrollo de terapias basadas en células⁹.

En marzo se publicaba la noticia de que un equipo estadounidense había inyectado por primera vez la herramienta CRISPR/Cas9 en el cuerpo humano, en el ensayo de un tratamiento contra la amaurosis congénita de Leber, principal causa de ceguera infantil¹⁰. Hasta ahora se habían realizado ensayos clínicos con esta técnica *ex vivo*, pero nunca directamente sobre el paciente. Un paso más en esta carrera de fondo en la cura de las enfermedades genéticas heredadas.

Pero no es solo en los laboratorios donde se realizan investigaciones en torno a la edición genética. Su aplicación se estudia de forma activa en numerosos centros de todo el mundo, aunque todavía no se haya iniciado su desarrollo clínico¹¹. La mayoría de estos estudios se realizan en Estados Unidos (54%), seguido por China (19,1%), mientras España suma apenas un 3%. Un 48% de esos estudios se realiza en

⁸ Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. NATURE, 2019. https://www.nature.com/articles/s41586-019-1711-4.epdf?referrer_access_token=xb6lApK3Q7ITIXEhX_CxPdRgN0jAJWl9jnR3ZotV0MlpOYz60Tjc-ynNjIVRY3OHXQZoL87kNBm7

⁹ Knocking out barriers to engineered cell activity. Science, 2020 <https://science.sciencemag.org/content/367/6481/976>

¹⁰ CRISPR treatment inserted directly into the body for first time. Nature, 2020 <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00655-8>

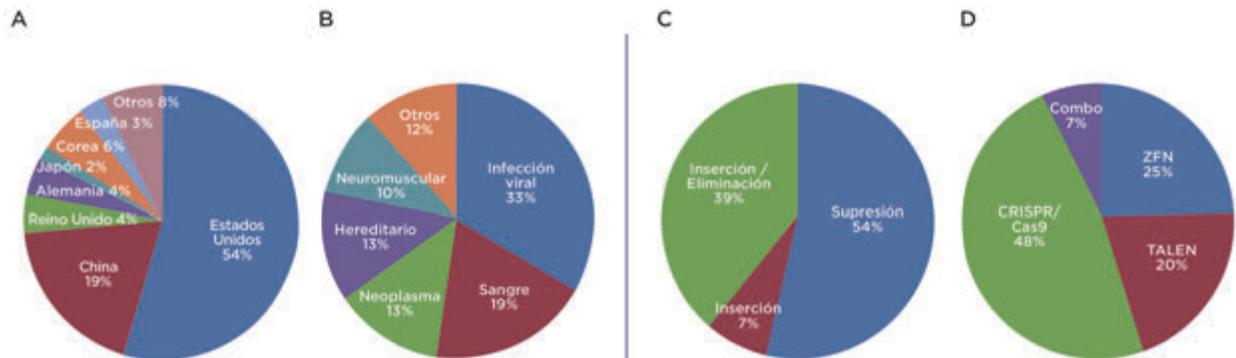
¹¹ Therapeutic gene editing: Delivery and regulatory perspectives. Acta Pharmacologica Sinica, 2017 https://www.researchgate.net/publication/315928767_Therapeutic_gene_editing_Delivery_and_regulatory_perspectives

⁶ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2020 <http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>

⁷ BBC <https://www.bbc.com/mundo/noticias-46003592>

Fig. 4 ESTUDIOS SOBRE EDICIÓN GENÉTICA FUERA DE LABORATORIO

Estudios no clínicos sobre edición genética, según países, enfermedades, tipo de edición y herramienta utilizada.



Fuente: Acta Pharmacologica Sinica

torno a la herramienta CRISPR/Cas9, mientras ZFN suma un 25% y TALENs, un 20%. Las infecciones virales y las relacionadas con la sangre centran estos trabajos, con un 33 y un 19%, respectivamente. (Fig. 4)

INVERSIONES Y MERCADO

El sector de la biotecnología está en auge en los países desarrollados y en vías de desarrollo ya que supone una oportunidad de negocio para sus empresas y una ventaja competitiva para su economía. Tanto es así que las previsiones para 2024 apuntan a que la biotecnología constituirá el 31% del mercado global de la salud, según la *Perspectiva Global de Ciencias de la Vida 2019* de Deloitte.

De hecho, muchas de las principales empresas del sector ya cotizan en bolsa. En Europa, en el primer semestre de 2016, las empresas biotecnológicas registraron 211 millones de euros de recaudación en su salida a bolsa, cifra que se incrementó hasta los 699 millones de euros en la primera mitad de 2018¹².

Si en 2017 el mercado mundial de la edición genética (herramientas de edición, patentes, producción, investigadores...) supuso 3.000 millones de dólares, las estimaciones lo sitúan en 7.500 millones en 2024, con un crecimiento del 14% anual. De ellos, la tecnología CRISPR supondrá 3.000 millones (un 40%),

sobre todo en el desarrollo de aplicaciones en biotecnología y medicina, al ser una técnica más barata, precisa y eficiente. En las aplicaciones en oncología, el incremento anual se sitúa en el 16%; en el segmento de la industria de edición genética animal tuvo un valor de 785,4 millones en 2017 y también se estima que siga experimentando crecimiento hasta 2024, mientras que en lo referente a la ingeniería genética de plantas experimentará en ese período un 14.8% de incremento anual¹³.

La inversión en edición genética la lidera -y lo seguirá haciendo en el futuro- Estados Unidos. Le sigue Europa y Asia, principalmente China, seguida por Japón, India y Corea del Sur (Fig. 5). Los factores clave que impulsan el crecimiento del mercado dependen del aumento de la financiación de los gobiernos y el incremento en el número de proyectos sobre genómica. Pero también de la incidencia de enfermedades infecciosas y cáncer, de los avances tecnológicos, del aumento de la producción de cultivos editados genéticamente y de las crecientes áreas de aplicación de la genómica.

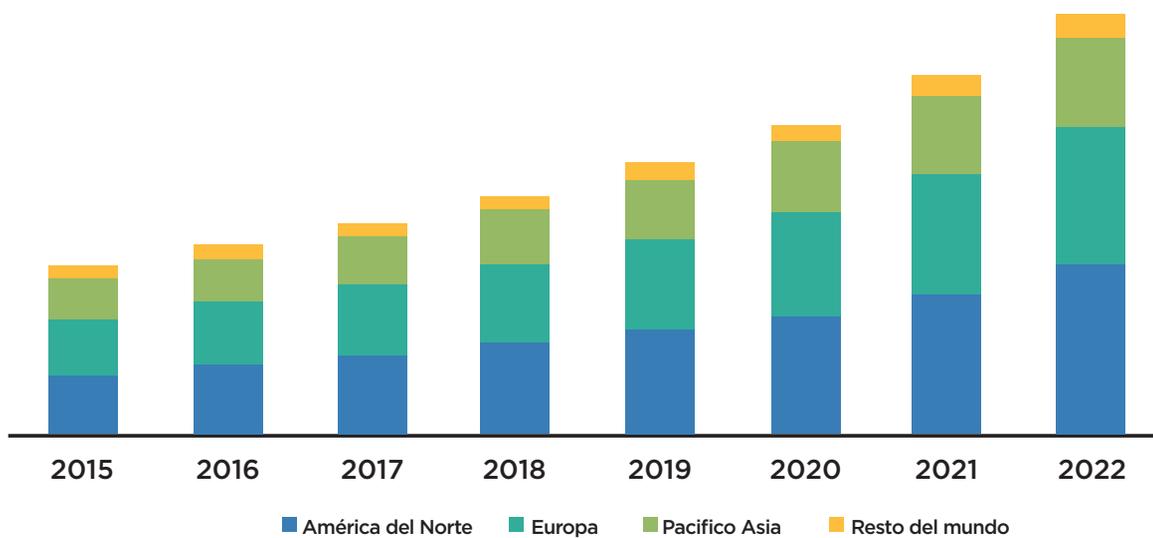
En cuanto al mercado de herramientas de edición genética para la realización de estas investigaciones, supuso más de 258 millones de dólares en 2018 y las previsiones apuntan a que la tasa de crecimiento anual hasta 2029 supere el 18%, según un informe

¹² ¿Qué hay de nuevo en el mercado europeo de biotecnología? Labiotech.eu, 2019 <https://www.labiotech.eu/sponsored/european-biotech-market-stock-exchange/>

¹³ Global Genome Editing Market size. Global Market Insights. Enero, 2019. <https://www.gminsights.com/pressrelease/gene-editing-market>

Fig. 5 MERCADO GLOBAL DE EDICIÓN GENÉTICA, 2015-2022

Estimación del crecimiento por zonas.



Fuente: Investor Presentation, Secondary Literature, Expert Interviews and MarketsandMarkets Analysis

de Future Market Insights¹⁴. Una de las principales causas de este incremento en la demanda de estas tecnologías genéticas se encuentra en la incidencia de enfermedades como el cáncer o el alzhéimer, además de dolencias cardíacas, diabetes o diferentes alteraciones genéticas sobre las que pueden tener aplicación. Sin olvidar el creciente mercado en el sector agrícola y también en las terapias para animales. Y entre las diferentes herramientas de edición genética, en términos de mercado, la clasificación lo encabeza CRISPR/Cas9 que representó alrededor del 75% de los ingresos en 2018.

EE UU lidera el mercado de técnicas de edición genética con un 25% del total, seguido por Europa, y después por China, India y Japón, que son las potencias emergentes en este campo. Precisamente Japón es el país que a más velocidad está afrontando este crecimiento, con una tasa anual estimada en un 6% entre 2018 y 2025.

CUESTIONES ÉTICAS Y PATENTES

El anuncio en noviembre de 2018 del nacimiento de gemelas genéticamente modificadas en China, catalo-

gados como los primeros “bebés de diseño” del mundo, provocó una protesta inmediata en la comunidad científica. El científico chino He Jianku cambió los genomas de las gemelas, mediante la tecnología CRISPR, con el objetivo de que los bebés fueran más resistentes al VIH, pero no contó con que con esa mutación podría recortar significativamente su esperanza de vida además de provocar efectos aún desconocidos. Jianku fue condenado en su país el pasado mes de noviembre a tres años de cárcel al considerar que su acción supone una violación de la legislación, cruzando las líneas rojas de la ética en la investigación científica y la medicina.

A raíz de este experimento, la Comisión Internacional sobre el Uso Clínico de la Edición del Genoma de la Línea Germinal Humana está trabajando en pautas más estrictas y menos ambiguas para las investigaciones de embriones humanos.

La investigación de la edición genética ha puesto sobre la mesa los problemas éticos en lo referente, sobre todo, a la manipulación de embriones humanos y son ya una treintena de países los que tienen una legislación que prohíbe directa o indirectamente todos los usos clínicos de esta práctica.

En enero de 2019, el Comité de Bioética de España (CBE) se pronunció en contra de la edición genética de embriones humanos y destacó cómo, más allá de las

¹⁴ Gene Editing Tools Market. Future Market Insights, 2019
<https://www.fmiiblog.com/gene-editing-tools-market>

dudas éticas que plantean, la técnica CRISPR/Cas9 no ha superado aún el nivel de seguridad necesario para su uso clínico en humanos. La OMS aprobó en agosto la obligación de realizar un registro de las investigaciones realizadas con edición genética y el pasado mes de marzo, la comunidad científica de siete países pedía una moratoria de cinco años para este tipo de aplicaciones cuando se llevan a la fase clínica, dado el peligro de seguridad que plantean y sus consecuencias para el ser humano como especie¹⁵.

Dentro de esta regulación ética se contempla también el mercado de patentes. El Parlamento Europeo y el Consejo Europeo aprobaron una directiva sobre la protección legal de las aplicaciones biotecnológicas, válido en todos los países de la Unión Europea y los 38 países miembros de la Oficina Europea de Patentes. El texto aborda también las implicaciones morales y socioeconómicas de quienes obtengan las patentes para trabajar con embriones humanos o plantas y animales.

El año pasado, las academias nacionales de ciencia, ingeniería y medicina de EEUU recomendaron que los ensayos clínicos que incluyan la edición de genes en óvulos, espermatozoides o embriones humanos solo se permitan para el tratamiento y la prevención de enfermedades o discapacidades graves. También instaron a que se desarrolle un sistema de "supervisión estricta" para limitar el uso de la tecnología en este contexto¹⁶.

En la actualidad, el uso de CRISPR está restringido a solo tres campos principales: investigación no comercial; desarrollo de kits de herramientas, reactivos y equipos relacionados con la edición de genes basada en CRISPR, y desarrollo, venta y uso de terapias usando CRISPR. Las patentes existentes relacionadas con esta técnica son amplias y cubren una variedad de diferentes tipos de edición de genes, pero ninguna de ellas otorga un derecho exclusivo a su propietario para explotar y comercializar la tecnología.

De hecho, cientos de instituciones, empresas e investigadores han presentado más de 1.700 patentes y cada mes se publican alrededor de 100 nuevas familias de patentes.

Las compañías líderes en este terreno son las estadounidenses CRISPR Therapeutics, Editas Medicine e Intellia Therapeutics, que tienen una capitalización de mercado combinada de 5.000 millones de dólares (4.400 millones de euros) y su financiación total supera los 400 millones de dólares (353 millones de euros), a pesar del conflicto de patentes por los derechos de esta herramienta que comenzó en 2012 y aún continúa¹⁷.

La batalla legal entre Broad y la Universidad de California (UC) sobre la propiedad intelectual relacionada con CRISPR se prolonga hasta la actualidad. Las patentes cubren el uso del sistema CRISPR/Cas9 para la edición de genes en células eucariotas, por lo que la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (USPTO) le otorgó al Broad una patente fundamental en 2014. En ese momento, UC solicitó una audiencia por injerencia, alegando que la patente de Broad se solapa con una que UC, la Universidad de Viena y Emmanuelle Charpentier (anteriormente en la Universidad de Viena) habían presentado dos años antes.

La USPTO inicialmente se pronunció a favor de Broad, declarando que no hubo injerencia, pero en junio pasado revocaba su propia decisión al publicar documentos que demuestran su existencia¹⁸.

De esta manera, la USPTO y la Oficina Europea de Patentes (EPO) han otorgado 34 patentes a Broad y 10 patentes a UC. Ambas instituciones también poseen patentes en otras partes del mundo, incluidas Australia, Japón y China. (La reciente decisión de injerencia de la USPTO se aplica a 13 patentes y una solicitud de patente en Broad y 10 solicitudes de patente en UC).

Pero Broad y UC no son los únicos que han adquirido licencias sobre la tecnología CRISPR. Muchas otras instituciones académicas y compañías de biotecnología también poseen propiedad intelectual relacionada con esta técnica de edición genética. Según los datos recopilados por la firma de consultoría IPStudies (Figura 6), con sede en Suiza, se han presentado más de 12.000 solicitudes de patentes CRISPR en todo el mundo, que se dividen en aproximadamente

¹⁵ Adopt a moratorium on heritable genome editing. Nature, 2019
<https://www.nature.com/articles/d41586-019-00726-5>

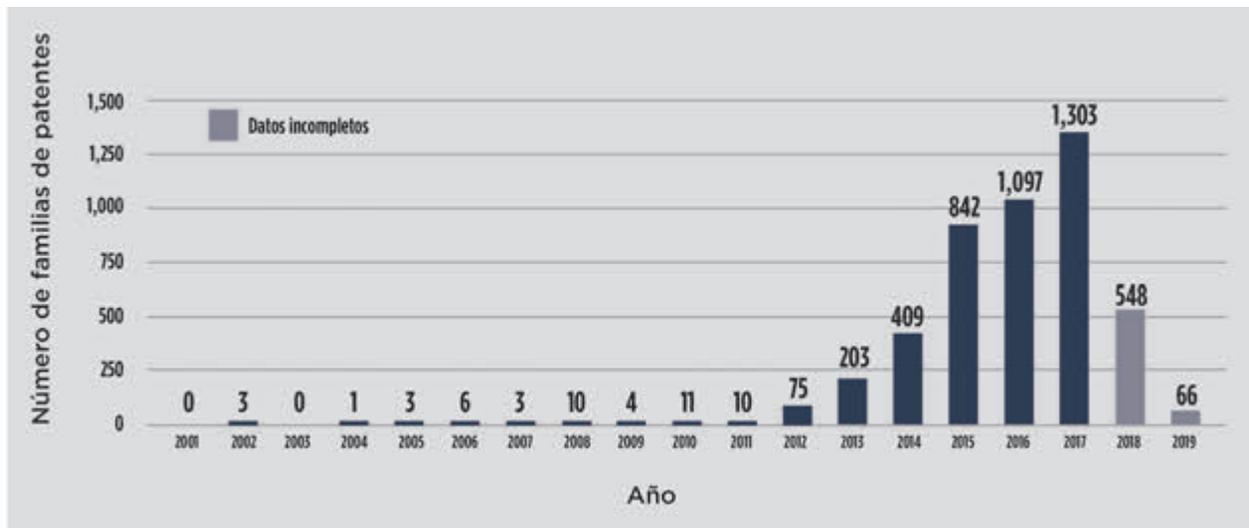
¹⁶ Use the patent system to regulate gene editing. Nature, 2018
<https://www.nature.com/articles/d41586-018-07108-3>

¹⁷ CRISPR: One Patent to Rule Them All. labiotech.eu, 2019
<https://www.labiotech.eu/features/crispr-patent-dispute-licensing/>

¹⁸ USPTO Restarts CRISPR Patent Dispute Between Broad and UC. The Scientist, 2019
<https://www.the-scientist.com/news-opinion/uspto-restarts-crispr-patent-dispute-between-broad-and-uc-66050>

Fig. 6 SOLICITUDES DE PATENTES CRISPR EN EL MUNDO

Número de solicitudes de nuevas familias de patentes presentadas en todo el mundo. Los datos de 2018 y 2019 están incompletos por retraso en la publicación de EE UU.



Fuente: IPStudies

en 4.600 familias de patentes distintas. Además de Broad y UC, las instituciones con solicitudes que pertenecen al mayor número de familias de patentes son la Academia de Ciencias de China, la compañía química estadounidense DuPont y la compañía de edición del genoma con sede en Massachusetts Editas Medicine, cofundadas a su vez por miembros de Broad y Equipos de UC, entre otros. De estas miles de solicitudes de patentes, se han otorgado más de 740 hasta la fecha y más de la mitad de ellas en solo dos países, China y los Estados Unidos¹⁹.

PRESENTE Y FUTURO EN ESPAÑA

Un equipo integrado por los investigadores Anna Veiga, Montse Boada y Ángel Raya (Idibell y Dexeus Mujer) recibió a principios de diciembre de 2019 la autorización de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida para la edición genética de embriones humanos. Esto no significa que se vayan a implantar los embriones humanos editados en una mujer para que sea madre, algo que sería ilegal. El objetivo es conocer mejor las fases iniciales del desarrollo de los embriones humanos, previas a la implantación en el útero. Y esto sí lo recoge la legislación española (tanto la Ley 14/2006 de técnicas de reproducción humana asistida, como la Ley

14/2007 de investigación biomédica) que permite el uso de embriones humanos sobrantes de Fecundación *In Vitro* (FIV) con fines de investigación, con unos requisitos determinados y tras haber obtenido los permisos correspondientes²⁰.

Esto demuestra las posibilidades que se abren para España en un contexto en el que el liderazgo lo lleva asumiendo Estados Unidos durante los últimos años. Nuestro país ha registrado hasta mediados de marzo de este año un total de 24.139 ensayos médicos en total que incluyen diferentes técnicas y objetivos, colocando a España en los primeros puestos del campo de los ensayos médicos, un área liderada por Estados Unidos (141.000), Japón (47.870) y China (más de 46.668)²¹.

De hecho, la inversión en ensayos clínicos realizada en España por las compañías farmacéuticas ha pasado de 299 millones en 2005 hasta los 662 millones en 2017, lo que representa un incremento sostenido anual del 7%, según los últimos datos del Proyecto BEST. La Agencia Española del Medicamento cerró 2019 con 309 autorizaciones de ensayos clínicos para cáncer y tres de cada diez ensayos clínicos realizados

²⁰ Autorizada la edición genética de embriones humanos para fines de investigación científica. montoliu.naukas.com, 2020 <https://montoliu.naukas.com/2020/02/11/>

²¹ International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), 2020 <http://apps.who.int/trialsearch/ListBy.aspx?TypeListing=1>

¹⁹ A Brief Guide to the Current CRISPR Landscape. The Scientist, 2019 <https://www.the-scientist.com/news-opinion/a-brief-guide-to-the-current-crispr-landscape--66128>

en Europa cuentan ya con participación española después de que España se convirtiese en el primer país europeo en incorporar a su legislación el nuevo reglamento comunitario sobre ensayos clínicos²².

Dentro de este *puzzle*, la edición genética supone una excelente oportunidad para España, tanto desde el punto de vista sanitario como económico. CRISPR, una técnica que fue descubierta en nuestro país, es clave para el mantenimiento del talento de los investigadores en nuestro país, que se encuentran dentro de la élite mundial; el aumento de contrataciones en el mercado laboral de profesiones relacionadas con este sector y el surgimiento de una industria de alto valor añadido. A eso se añaden las grandes oportunidades que las técnicas de edición genética ofrecen a la mejora de nuestra agricultura y nuestro medio ambiente, ambos clave para el futuro de España. Todo esto requerirá un cambio en el tejido empresarial que sea capaz de asumir los avances tecnológicos, la definición de nuevos puestos de trabajo y una política de inversiones, públicas y privadas²³.

Las oportunidades en el mercado laboral son ya un hecho en potencias como EE UU o Gran Bretaña. La Oficina de Estadísticas Laborales de EE UU clasificó a los ingenieros genéticos como uno de los 20 sectores de trabajo de mayor crecimiento. Esto supone una oportunidad de trabajos disponibles para los especialistas que podrán interpretar información genética, brindar apoyo y asesoramiento al personal médico y dirigir a los pacientes a través de las decisiones que deberán tomar. Los empleos en este campo aumentarán en un 29% en 2026, según estas estimaciones.

Este organismo, recoge que para 2030 habrá un aumento del 7% en empleos para ingeniería biomédica y un aumento del 13% en científicos médicos, con unos 17.500 empleos en total. El gobierno del Reino Unido, por su parte, espera que para 2030 solo en Gran Bretaña, podría haber más de 18.000 nuevos empleos creados por la terapia génica y celular²⁴.

22 España se sitúa a la cabeza de Europa en ensayos de fármacos. El Economista, 2019
<https://www.eleconomista.es/sanidad/noticias/9853897/05/19/>

23 España tarda diez años en recuperar los niveles de inversión en I+D previos a la crisis. Fundación Cotec para la Innovación, 2019
<https://cotec.es/datos-ine-id-2019/>

24 Genetic Engineering Jobs for Gene Editing and Cell Therapy will Increase until 2026. University Herald, 2019
<https://www.universityherald.com/articles/77081/20191217/genetic-engineer-jobs-gene-editing-cell-therapy-will-increase-until.htm>

Pero existe un aspecto en el que España choca contra un muro. El Tribunal Europeo de Justicia sentenció en julio de 2018 que los organismos modificados genéticamente son equivalentes a los transgénicos (OMG), una conclusión que, sin embargo, no comparten las legislaciones de otros países y que deja a España fuera de juego, al someter estas investigaciones al mismo proceso complejo, costoso y largo de aprobación que los Organismos Modificados Genéticamente. También excluye a nuestro país de una herramienta fundamental para generar productos mejorados para el consumo humano, pero también para crear una agricultura sostenible, en la lucha contra la sequía y el cambio climático.

El pasado año, científicos de 127 institutos de investigación de toda Europa que agrupan a unos 25.000 investigadores exigieron a las autoridades de la UE un cambio urgente de la legislación sobre los OMG. En una carta abierta dirigida al Parlamento Europeo, la Comisión Europea y el Consejo, los científicos alertaban de que la actual regulación deja a Europa fuera de juego ante la posibilidad de diseñar nuevas variedades vegetales usando CRISPR. Ahora, la Comisión Europea planea crear una legislación específica para facilitar la producción de cultivos editados genéticamente, a través de un "nuevo marco adecuado a las nuevas técnicas genómicas", según aparece en el borrador del Plan de Acción sobre Alimentación.

Un aspecto a destacar es que la investigación en lo referente a edición genética cuenta en España con un entorno favorable a nivel social en un contexto en el que las cuestiones éticas pesan, y mucho, a nivel mundial. Según un estudio de la Fundación BBVA²⁵, los españoles son los europeos más favorables a realizar investigaciones que supongan algún tipo de modificación genética.

Los españoles, junto a los británicos, son los ciudadanos de Europa que mejor valoran la ciencia como herramienta para mejorar la salud (8 sobre 10), y junto a los franceses lideran el ranking también al concebir la ciencia como motor del progreso material (7,2 sobre 10). Asimismo, el 68% de los encuestados considera que la biotecnología mejorará nuestras vidas y el 67% cree que también lo hará la ingeniería genética.

25 Estudio Europeo de Valores. Fundación BBVA, 2019.
https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2020/01/Presentacion_Estudio_Valores_Esfera_Privada_2019_Ciencia_Naturaleza.pdf



Uno de los apartados que más conduce a la reflexión es el que recoge los resultados sobre la investigación con embriones. Si bien predomina el rechazo en la mayoría de los segmentos, se acentúa sin embargo entre quienes tienen una visión del embrión como dotado de una condición moral más próxima a la de un ser humano y, más aún, entre los que creen que tiene la misma condición moral. Entre los que creen que es un conjunto de células, se aprueba su uso en España, Reino Unido e Italia. Y entre quienes consideran que su condición moral está a medio camino entre un ser humano y un conjunto de células, sólo supera el umbral de aceptación en Reino Unido.

Los fines también condicionan la aceptación de la edición genética de embriones: mientras que resulta ampliamente aceptada, salvo en Alemania, para evitar la transmisión de enfermedades hereditarias (destacando

la aceptación en España y Reino Unido, con un 72 y un 6,7 sobre 10, respectivamente), es ampliamente rechazada en todos los países en un hipotético uso para aumentar las capacidades mentales y, más aún, para modificar las características físicas.

España afronta así el reto de no quedarse a la zaga del resto de países de la UE y de valorar al sector científico, evitando la fuga del talento investigador. Al mismo tiempo, tendrá que abordar la financiación y la creación de una sólida industria alrededor de la edición genética, que marcará el futuro del mercado laboral y su contribución a objetivos tan globales como la salud o la lucha contra el cambio climático. CRISPR comenzó en España. No sería comprensible que la explotación de esta técnica quede en el futuro en manos de otros países, cuando el talento de nuestros científicos está demostrado y es valorado en todo el mundo. Sin olvidar que es clave para la competitividad de nuestra economía. •