



universidad
de león



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**CRISPR-Cas9, aspectos éticos de su
aplicación sobre los preembriones sobrantes
de la fecundación *in vitro* y pérdida de la
identidad**

**CRISPR-Cas9, ethical aspects of its
application on preembryos left over from *in
vitro* fertilization and loss of identity**

Eva Martínez Sainz de Aja

GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

Junio, 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MATERIALES Y MÉTODOS	2
3. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA, PROCESO DE FECUNDACIÓN <i>IN VITRO</i> Y CONCEPTO DE “PREEMBRIONES SOBRAINTES”	2
3.1. Técnicas de Reproducción Humana Asistida. Diferencias	2
3.2. FIV y FIV-ICSI. ¿Qué son los preembriones sobrantes?	4
3.3. Régimen legal de los preembriones sobrantes de la FIV	6
4. TÉCNICA DE MODIFICACIÓN CRISPR-Cas9	7
4.1. Funcionamiento de CRISPR-Cas9 e impacto a nivel científico	7
4.2. Experimentos realizados sobre preembriones con CRISPR-Cas9	12
4.3. Régimen legal de la utilización de CRISPR-Cas9 en preembriones sobrantes 14	
5. ASPECTOS ÉTICOS A FAVOR Y EN CONTRA DE LA POSIBLE UTILIZACIÓN DE PREEMBRIONES SOBRAINTES PARA EXPERIMENTACIÓN Y FUTURA MODIFICACIÓN CON CRISPR-Cas9	16
5.1. Conceptos de “identidad personal” e “identidad genética”	17
5.2. Argumentos a favor y en contra de la modificación de preembriones y el efecto sobre la identidad genética y personal	18
5.2.1. Identidad como concepto único y autónomo.....	18
5.2.2. Autonomía y control sobre la identidad genética.....	19
5.2.3. La identidad personal deriva de la identidad genética	19
5.2.4. Identidad genética desde una perspectiva colectiva.....	20
5.2.5. Identidad personal, identidad genética y el comienzo de la vida.....	20
5.2.6. Identidad genética como un derecho de propiedad	21
6. ENCUESTA DE ACEPTACIÓN SOCIAL SOBRE LA APLICACIÓN DE CRISPR-Cas9 EN PREEMBRIONES SOBRAINTES	22
7. GRUPO EUROPEO DE ÉTICA DE LA CIENCIA Y LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS	24
8. CONCLUSIONES	25
9. REFERENCIAS	26

RESUMEN

La modificación de los seres vivos a nivel de genoma a través de técnicas como CRISPR-Cas9 ha revolucionado el mundo de la ciencia, y su aplicación sobre preembriones humanos es posible gracias a la obtención de estos a través de técnicas de reproducción como la fecundación *in vitro*. El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre el marco legal y los aspectos éticos aplicados sobre los preembriones sobrantes de la fecundación *in vitro*, así como analizar el empleo de CRISPR-Cas9 sobre ellos con fines de investigación, terapéuticos, preventivos y de mejora. El posicionamiento de la sociedad sobre el empleo de CRISPR-Cas9 en función de estos objetivos es, mayoritariamente: a favor cuando se utiliza para terapia o prevención; y en contra cuando los fines son de investigación o de mejora. La técnica de edición CRISPR-Cas9 es prometedora, pero su alto potencial hace que la legislación deba tener en cuenta los riesgos y beneficios de la técnica, valorando los aspectos éticos y las consecuencias de su aplicación, diferenciando entre línea somática y germinal, y atendiendo a la identidad genética y personal del ser humano.

Palabras clave: CRISPR-Cas9, preembriones sobrantes, identidad personal, identidad genética, bioética y bioderecho.

ABSTRACT

The modification of living organisms at the genome level through techniques such as CRISPR-Cas9 has revolutionized the world of science, and its application on human pre-embryos is possible thanks to obtaining these through reproduction techniques such as in vitro fertilization. The main goal of this work is to carry out a bibliographic review on the legal framework and the ethical aspects applied to the leftover preembryos from in vitro fertilization, as well as analyze the use of CRISPR-Cas9 on them for research, therapeutic, preventive and improvement purposes. Society's position on the use of CRISPR-Cas9 based on these goals is, mostly: in favor when it is used for therapy or prevention; and against when the purposes are for research or improvement. The CRISPR-Cas9 editing technique is promising, but its high potential means that the legislation must take into account the risks and benefits of the technique, assessing the ethical aspects and consequences of its application, differentiating between somatic and germline lines, and attending to the genetic and personal identity of the human being.

Keywords: CRISPR-Cas9, leftover preembryos, personal identity, genetic identity, bioethics and biolaw.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

CRISPR-Cas9: Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas asociadas a la endonucleasa Cas9

FIV: Fecundación *in vitro*

NCBI: *National Center for Biotechnology Information*

BOE: Boletín Oficial del Estado

INE: Instituto Nacional de Estadística

TRHA: Técnicas de Reproducción Humana Asistida

ICSI: Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides

TE: Transferencia Embrionaria

IA: Inseminación Artificial

ZIFT: Transferencia Intrafalopiana de Cigoto

GIFT: Transferencia Intrafalopiana de Cigoto

RA: Reproducción Asistida

Ley 14/2006: Ley 14/2006, de 26 de mayo sobre Técnicas Reproducción Humana Asistida

ARNsg: ARN guía

ARN-tracr: ARNcr trans-activador

TALEN: Nucleasas Efectoras de tipo Activador de la Transcripción

ZFN: Nucleasas con Dedos de Zinc

ADN-DBS: Rotura de Doble Hebra del ADN

Tet: Tetraciclina

DMD: Distrofia Muscular de Duchenne

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

IFC: Instituto Francis Crick

CO: Convenio de Oviedo

DDHH: Derechos Humanos

CE: Consejo de Europa

Ley 14/2007: Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica

CP: Código Penal

PRC: *Pew Research Center*

EGE: Grupo Europeo de Ética de la Ciencia y las Nuevas Tecnologías

1. INTRODUCCIÓN

La intervención en el genoma a través de la edición genética ha alcanzado nuevas dimensiones con el desarrollo de recientes tecnologías como la denominada en inglés: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / associated endonuclease Cas9* [en adelante, CRISPR-Cas9], y traducida al español como Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas asociadas a la endonucleasa Cas9. Se trata de una herramienta de edición capaz de cambiar las características genéticas y epigenéticas de cualquier organismo vivo, desde microorganismos o plantas, hasta incluso animales y seres humanos. El reconocimiento de esta técnica culminó en el año 2020, cuando el Premio Nobel de Química fue otorgado a Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna por relacionar este mecanismo de inmunidad bacteriano con la posible edición de genes (Doudna y Charpentier, 2014).

Actualmente la tecnología de CRISPR-Cas9 es una gran promesa sobre todo en el campo de la medicina, incluso su importancia se ha relacionado en el contexto de la pandemia COVID-19, donde esta herramienta ha sido utilizada para desarrollar pruebas rápidas de diagnóstico (Choi, 2020). En el ámbito del desarrollo humano, su utilización haría posible el tratamiento o la prevención de enfermedades graves que en la actualidad no disponen de un tratamiento efectivo. Sin embargo, como en toda innovación, los riesgos y la incertidumbre suponen retos aún por superar. Si bien la tecnología podría ser empleada para aumentar la calidad de los cultivos del sector agroalimentario o el bienestar animal, la edición genética también puede contribuir a la instrumentalización de los animales para los intereses humanos hasta límites en los que la ética sea cuestionada (Santa María D'Angelo *et al.*, 2020).

Por todo ello, la reciente innovación de CRISPR-Cas9 requiere de una evaluación ética que permita dar forma a su futura aplicación en los diferentes campos de la medicina, entre ellos la modificación de los preembriones humanos restantes de la fecundación *in vitro* [en adelante, FIV]. Así, se debe permitir el desarrollo de una legislación que esté en consonancia con los derechos y libertades fundamentales, así como con las creencias básicas de cada cultura y con el medio ambiente (European Group on Ethics in Science and New Technologies, 2021). El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica de los aspectos legales y éticos aplicados sobre los preembriones sobrantes de la FIV, y analizar el empleo de CRISPR-Cas9 sobre ellos con fines preventivos, terapéuticos y de mejora.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión bibliográfica para llevar a cabo este trabajo se ha desarrollado con la recopilación de artículos recogidos gracias a distintos recursos informáticos tales como:

- El organismo de libre acceso a la información PubMed, desarrollado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica [en adelante, NCBI] de los Estados Unidos: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- La base de datos de búsqueda científica y médica ScienceDirect de Elsevier: <https://www.sciencedirect.com/>
- Boletín Oficial del Estado [en adelante, BOE]: <https://www.boe.es/>
- El Instituto Nacional de Estadística de España [en adelante, INE]: <https://www.ine.es/>
- La plataforma de dibujo online BioRender para el desarrollo de figuras e imágenes profesionales en el ámbito de la ciencia: <https://biorender.com/>
- El Pew Research Center, como centro de investigación y fuente de estadísticas de EEUU: <https://www.pewresearch.org/>

3. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA, PROCESO DE FECUNDACIÓN *IN VITRO* Y CONCEPTO DE “PREEMBRIONES SOBRANTES”

3.1. Técnicas de Reproducción Humana Asistida. Diferencias

El nacimiento de las Técnicas de Reproducción Humana Asistida [en adelante, TRHA] supuso un antes y un después en el campo de la reproducción, y se definen como el “*conjunto de métodos biomédicos que conducen a facilitar o sustituir a los procesos naturales que se desarrollan durante la procreación humana*” (Santamaría, 2000). Nacieron en la década de los años ochenta como respuesta a la esterilidad de mujeres y hombres, convirtiéndose en un tratamiento para aquellas parejas que no eran capaces de concebir un hijo o hija. Sin embargo, la evolución de la sociedad ha impulsado a la reforma de estas técnicas, por lo que en la actualidad no sólo recurren a ellas las parejas con problemas de fertilidad, sino también mujeres solteras, parejas homosexuales, o incluso parejas heterosexuales fértiles que, por diferentes razones, como puede ser una enfermedad o dolencia hereditaria, prefieren recurrir a las TRHA (Romeu, 2017).

La revolución de este descubrimiento supuso una gran controversia que se mantiene en la actualidad. A pesar de que gracias a este hallazgo los aspectos psicológicos negativos, tales

como el estrés, la falta de ánimo y la ansiedad (Regueiro Ávila y Valero Aguayo, 2011) que pueden llegar a afectar a la persona estéril y al resto de su entorno se vean reducidos, no desaparecen en todos los casos. En ocasiones, son las propias fases del proceso de fecundación las que provocan un impacto negativo a nivel psicosocial de la pareja (Slade *et al.*, 1997), e incrementándose en aquellos casos en los que el proceso no se finaliza con éxito (Malina *et al.*, 2016).

A lo largo de los años se han desarrollado multitud de TRHA, aunque las más utilizadas en la actualidad son la inseminación artificial [en adelante, IA], la FIV y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides [en adelante, ICSI], también llamada FIV-ICSI, por su similitud con la técnica convencional. El primer punto de inflexión entre las técnicas se centra en el proceso de Transferencia Embrionaria [en adelante, TE], es decir, la transferencia de los óvulos fecundados al útero en el estadio de preembriones, entre tres y seis días después de la fecundación (Rosell Ferris y Ramón Fernández, 2020). La FIV y la ICSI se incluyen en un mismo grupo, ya que el proceso de fecundación se desarrolla en el exterior del útero, por lo que debe existir TE para que puedan llevarse a cabo, algo que no ocurre en la IA. No obstante, debemos mencionar que la ICSI nació como un paso más allá tratando el problema de infertilidad severa de los hombres, ya que gracias a esta técnica la calidad del espermatozoide no influye tanto como en la FIV pues, al inyectarse directamente, el éxito de embarazo no recae en su totalidad sobre la vitalidad y rapidez del espermatozoide (Sustar *et al.*, 2019).

En el análisis de similitudes con el proceso fisiológico natural el embarazo, la IA es la que más se parece, ya que sólo se diferencia en la previa estimulación ovárica el día de la ovulación para aumentar la probabilidad de éxito, y en la introducción por un profesional médico del semen de la pareja o un donante para que llegue de forma rápida y directa. Sin embargo, esta técnica no es eficaz en los casos de obstrucción de las trompas de Falopio o endometriosis, ya que se necesita un útero apto y fértil (Ekpenyong Nyong y Okon Ben, 2020). Aunque la lejanía del proceso natural aumente de forma considerable respecto a la IA, entre la FIV y la ICSI, se considera más cercana al proceso natural la primera, ya que la invasión sobre el óvulo es mayor en la ICSI, dado que se inyecta directamente el espermatozoide elegido sobre el óvulo, mientras que en la FIV convencional son los propios espermatozoides de una gota de semen los que han de acercarse al óvulo, atravesar la zona pelúcida y fusionarse con el núcleo del ovocito (Crawford y Ledger, 2019).

A pesar de que estas tres TRHA sean las más utilizadas en la actualidad, cabe mencionar que existen otras, como la transferencia intrafalopiana de gametos [en adelante, GIFT] y la transferencia intrafalopiana de cigoto [en adelante, ZIFT] que también son ejercidas en las diferentes clínicas y centros de reproducción asistida [en adelante, RA] (Amjad y Rehman, 2021).

En España, según el INE, hasta el año 2018, el 62,65% de las mujeres totales que han recurrido a TRHA optaron por la opción de FIV o ICSI; sólo un 25,06% se decantaron por la IA y el 12,29% restante, recurrió a otros tratamientos de RA. Además, el porcentaje de mujeres que prefirieron la IA es más elevado, el 26,91% en mujeres menores de 40 años, frente al 10,35% mayores de dicha edad. En el caso de la FIV o FIV-ICSI ocurre todo lo contrario, aumentando respecto a la media el porcentaje de mujeres de más de 40 años que optaron por estos métodos (74,52%), y reduciéndose al 61,16% las de menos de 40 años. La comunidad autónoma con mayor diferencia de elección entre una técnica y otra, con datos de 9,97% y 87,55% en IA y FIV, es Canarias (INE, 2018).

3.2. FIV y FIV-ICSI. ¿Qué son los preembriones sobrantes?

A lo largo de esta revisión bibliográfica, las TRHA que se analizan son FIV y FIV-ICSI, esto es, aquellos procesos que necesitan de la posterior transferencia de los óvulos al útero. Esta diferencia con respecto al resto de TRHA es clave, ya que es en estas técnicas donde se incluye el concepto de “preembriones sobrantes” (Scandolo, 2019) que se explicará a continuación.

La FIV sobre mamíferos se remonta a 1935 (Johnson, 2019), momento en el que se establecieron, por parte de Pincus y Enzmann, las condiciones experimentales que permitían la maduración de los oocitos en crías de conejo (Calero, 2010). A partir de este momento, la FIV se convierte en una de las ramas más estudiadas en el campo de la reproducción, y aplicándose años después a humanos gracias a los trabajos del Dr. Robert Geoffrey Edwards, quien fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2010 por su obtención de embriones humanos a partir de esta técnica en 1970 (Gearhart y Coutifaris, 2011).

La FIV influye en los aspectos relacionados con la salud mental de los pacientes, pero no es este el único debate que existe en cuanto al proceso de RA bajo esta técnica. Las etapas para llevar a cabo el tratamiento con éxito comienzan con la estimulación ovárica a través de un tratamiento hormonal, una posterior punción para extraer los óvulos producidos, la fecundación de estos con espermatozoides previamente seleccionados (bien sea por ICSI o por

FIV), y el cultivo de preembriones para que pueda realizarse un seguimiento sobre su evolución en el laboratorio y así elegir el mejor embrión para introducir en el útero femenino (Johnson, 2019). Una vez en este punto, probablemente nos preguntemos qué destino tienen los preembriones que fueron cultivados en el laboratorio, pero no transferidos, denominados “preembriones sobrantes”, concepto clave para el desarrollo de este trabajo. Los preembriones sobrantes se definen como “*aquellos óvulos que fueron fecundados con éxito y presentan una buena morfología y desarrollo en el laboratorio, pero que no fueron implantados en el útero femenino*”. El término fue acuñado por el Tribunal Constitucional en la Sentencia de 17 de junio de 1999 (STC 17/1999) sobre la Ley aplicada en ese momento a las TRHA (Lacadena, 2004).

El destino más demandado de los preembriones sobrantes tras un proceso de RA es la vitrificación de estos para su posible utilización en el futuro. Sin embargo, surgen determinadas dudas en cuanto a estos preembriones: ¿Qué ocurre con aquellos que, por unas causas u otras, no presentan un desarrollo óptimo y por tanto no serán implantados tampoco en el futuro, aunque se congelen? ¿Qué destino tienen aquellos que no se quieren vitrificar por motivos personales de la pareja? Desde el inicio de esta revolución, la proposición por parte de la comunidad científica fue la utilización de estos preembriones sobrantes en el campo de la investigación, con el fin de avanzar en el entendimiento de determinadas patologías que podrían evitarse con la ayuda de dicha investigación (Rosell Ferris y Ramón Fernández, 2020). Una de las técnicas de edición genética más prometedora en cuanto a la modificación de preembriones es CRISPR-Cas9. Dicha técnica, es mucho más específica que los métodos anteriores de edición y capaz de crear modelos embrionarios modificados. El estudio de esos modelos facilita la ampliación del conocimiento sobre el comportamiento de los embriones, el entendimiento de determinados genes en las etapas tempranas de desarrollo, y además, podría ser una solución a enfermedades hereditarias (Vassena *et al.*, 2016). Sin embargo, el uso de esta técnica genera gran controversia a día de hoy, ya que se abre un debate entre las aplicaciones terapéuticas y experimentales; el hecho de que las consecuencias de manipulación sobre la línea germinal son imposibles de predecir; y que hay quienes consideran que dichas modificaciones suponen una amenaza contra la dignidad humana y una posible pérdida de identidad individual (Sugarman, 2015).

3.3. Régimen legal de los preembriones sobrantes de la FIV

La legislación en España sobre la materia de RA comenzó en los años posteriores al descubrimiento de las primeras TRHA, hacia la década de 1980, basándose en estudios nacionales e internacionales con el fin de crear una ley que permitiera regular este nuevo y controvertido descubrimiento. Sin embargo, la normativa reguladora de los distintos aspectos de las TRHA, se ha ido modificando con los años, encontrándose vigente, en la actualidad, la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida [en adelante, Ley 14/2006] (Rosell Ferris y Ramón Fernández, 2020).

Esta Ley es la tercera en orden cronológico y sustituye definitivamente a las dos anteriores. La primera fue la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida, cuya publicación supuso un antes y un después en el tratamiento de la esterilidad en comparación a los métodos anteriores (Ley 35/1988, de 22 de noviembre). En el año 2003, fue modificada por la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida, con el objetivo de resolver el destino de los preembriones sobrantes resultantes (Ley 45/2003, de 21 de noviembre). Finalmente, en la actualidad rige la Ley 14/2006 (Ley 14/2006, de 26 de mayo), que surgió por la necesidad de lograr tres objetivos principales: adecuar la legislación a los avances de la investigación científica, la supresión hasta entonces impuesta de una producción máxima de tres cigotos por ciclo, así como la necesidad de autorizar la investigación con preembriones sobrantes (Berrocal Lanzarot, 2007).

En primer lugar, en la exposición de motivos de la Ley 14/2006 se indica que “[...] *la limitación de producir un máximo de tres ovocitos en cada ciclo reproductivo dificultaba la práctica ordinaria de las técnicas de reproducción asistida, al impedir poner los medios para lograr el mayor éxito con el menor riesgo posible para la salud de la mujer, que era el principal objetivo de la Ley modificada*”. De este modo, la Ley elimina los límites que se establecieron en la Ley 45/2003, y derivados “*de manera exclusiva de las indicaciones clínicas que existan en cada caso*”. Sin embargo, en el artículo 3.2 Ley 14/2006 se mantiene la prohibición de la transferencia de más de tres preembriones en cada ciclo (art. 3.2 Ley 14/2006, de 26 de mayo), evitando así el riesgo a la gestación múltiple (Rosell Ferris y Ramón Fernández, 2020).

Por otro lado, en el artículo 11.4 Ley 14/2006 se expone la posibilidad de donar los preembriones sobrantes de FIV a fines de investigación (entre otros fines), siendo necesario el consentimiento informado y debidamente acreditado, y pudiendo ser modificado en cualquier momento anterior a su aplicación (art. 11.6 Ley 14/2006, de 26 de mayo). Sin embargo, se

indica que dicho consentimiento debe renovarse cada dos años, aunque *“Si durante dos renovaciones consecutivas fuera imposible obtener de la mujer o de la pareja progenitora la firma del consentimiento correspondiente, y se pudieran demostrar de manera fehaciente las actuaciones llevadas a cabo con el fin de obtener dicha renovación sin obtener la respuesta requerida, los preembriones quedarán a disposición de los centros en los que se encuentren criopreservados, que podrán destinarlos conforme a su criterio a cualquiera de los fines citados, manteniendo las exigencias de confidencialidad y anonimato establecidas y la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro”* (Ley 14/2006, de 26 de mayo).

Independientemente del fin con el que los preembriones sean utilizados, se requiere que el proyecto de investigación se lleve a cabo por un centro o servicio sanitario debidamente habilitado por la autoridad sanitaria correspondiente, tal y como se indica en el artículo 4.1 Ley 14/2006. Además, se considera un requisito necesario según el artículo 15.1 Ley 14/2006 que el preembrión no se haya desarrollado *in vitro* más de 14 días después de la fecundación. Se debe tener en cuenta que, a pesar de que la reforma de la Ley nació para adecuarse a la investigación científica de los preembriones, incluyendo la modificación genética de estos, en el artículo 14.2 Ley 14/2006 se limita el nacimiento de individuos modificados, indicando que *“Los gametos utilizados en investigación o experimentación no podrán utilizarse para su transferencia a la mujer ni para originar preembriones con fines de procreación.”* (art. 14.2 Ley 14/2006, de 26 de mayo)

4. TÉCNICA DE MODIFICACIÓN CRISPR-Cas9

4.1. Funcionamiento de CRISPR-Cas9 e impacto a nivel científico

En los últimos años, las técnicas de edición génica han evolucionado con el objetivo de convertirse en una herramienta más para la investigación. Sin embargo, su novedoso concepto, los efectos impredecibles o secundarios a corto y largo plazo, la dificultad para su regulación legal, así como su aceptación por parte de la sociedad, suponen retos aún por superar (Cho *et al.*, 2014).

En 1987, científicos liderados por Atsuo Nakata de la Universidad de Osaka, encontraron regiones en la bacteria *Escherichia coli* que conformaban un patrón inusual. Observaron la repetición de cinco tramos con secuencias intercaladas únicas de 32 pb. En ese año, los autores del estudio indicaron que el significado biológico de ese patrón no se relacionaba con ninguna función (Nakamura *et al.*, 1987). A partir de este descubrimiento, modelos similares fueron encontrados en diversas especies de bacterias. Sin embargo, no fue

hasta el año 2002, cuando este patrón tan característico adquirió una denominación: CRISPR. Dicha denominación fue acuñada por el español Francisco Juan Martínez Mojica, pero publicada por un grupo holandés (Jansen *et al.*, 2002).

A pesar de ello, la función de CRISPR seguía siendo un enigma para los investigadores. En 2005 se descubrieron dos eventos clave. El primero de ellos fue la relevación de que las secuencias estaban relacionadas con fragmentos del genoma de bacteriófagos, lo que fue el comienzo de relación de CRISPR con el sistema inmune (Pourcel *et al.*, 2005). El segundo fue la asociación por parte de un grupo francés de las nucleasas Cas con CRISPR, estudiando la bacteria *Streptococcus thermophilus* que también contenía estas secuencias repetidas (Bolotin *et al.*, 2005). Finalmente, cabe destacar un evento del año 2016, en el que Francisco Mojica fue capaz de relacionar CRISPR con la inmunidad adquirida procariota y funciones de regulación génica (Mojica y Rodríguez-Valera, 2016).

El proceso de inmunidad adquirida consiste en la incorporación de secuencias virales en el locus CRISPR para su posterior transcripción en el momento de una infección reiterada (Le Rhun *et al.*, 2019).

En la **Figura 1.A** se representa el proceso de infección de un bacteriófago al insertar su material genético en una bacteria, que posteriormente es cortado por enzimas Cas e introducido en el ADN bacteriano como espaciador entre secuencias repetidas, con el fin de guardar la información referente a ese bacteriófago concreto. Al producirse una segunda infección por el mismo fago, tal y como se muestra en la **Figura 1.B**, la bacteria expresa el locus CRISPR en forma de pre-ARN-CRISPR (pre-ARNcr), una secuencia que incluye información de todos los fagos que han infectado en algún momento al microorganismo. Además, también se expresan ARNcr trans-activadores [en adelante, ARNtracr], fragmentos de ARN que sirven como andamio entre el ARNcr y la enzima Cas9. En ese momento, la ARNasa III transcribe el fragmento de pre-ARNcr y se expresa la secuencia complementaria a una parte del ADN del fago de entre 17 y 20 nucleótidos. Este ARNcr se une al ARNtracr dando lugar al ARN guía [en adelante, ARNsg]. Posteriormente, este ARNsg se une a la nucleasa Cas9 gracias al ARNtracr, para dar lugar a la formación del complejo Cas9 + ARNsg. Finalmente, dicho complejo provoca una rotura de doble hebra del ADN viral (DBS-ADN), destruyendo el genoma del virus y superando la infección reiterada. Este procesos demuestra que el sistema CRISPR-Cas9 está estrechamente relacionado con la inmunidad adquirida de las bacterias (González Moraga, 2020).

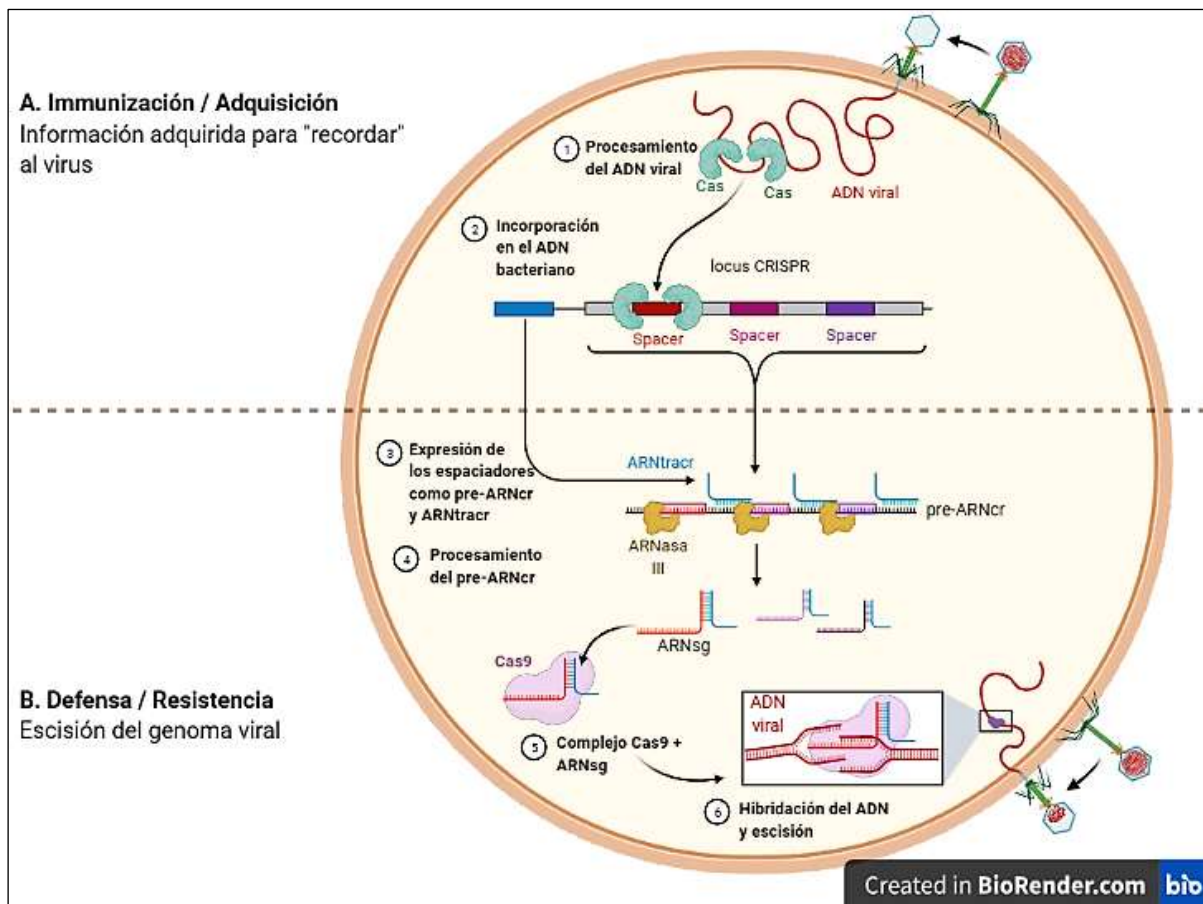


Figura 1. Sistema de inmunidad adquirida CRISPR-Cas9 por bacterias contra bacteriófagos. **A.** Las enzimas Cas cortan e incorporan un segmento del ADN viral como espaciador en el locus CRISPR. **B.** En una infección reiterada del mismo bacteriófago, el locus CRISPR expresa ARNtracr y pre-ARNcr, dando lugar al ARNs g que junto a la enzima Cas9 se unen a segmentos complementarios del ADN invasor. El complejo Cas9 + ARNs g da lugar a la rotura de doble hebra del ADN [en adelante, ADN-DSB]. Fuente: elaboración propia adaptada de la figura creada a través de BioRender (González Moraga, 2020).

El sistema CRISPR-Cas9 no sólo fue relacionado con la inmunidad bacteriana, ya que las recientemente galardonadas con el Premio Nobel de Química en 2020, Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, fueron reconocidas por relacionar CRISPR-Cas9 con la edición de genes. En su investigación, demostraron que: la secuencia del ARNcr se podía unir a cualquier secuencia homóloga del ADN; y que la creación de ARNs g artificiales era un proceso sencillo. Por lo tanto, modificando la secuencia de estas guías, se podía localizar y cortar cualquier región de interés del genoma, bien fuera para insertar, suprimir o modificar un fragmento (Doudna y Charpentier, 2014).

Las décadas de investigación de estos científicos dieron como resultado el descubrimiento de CRISPR-Cas9, un hallazgo clave entre las técnicas de ingeniería genética, y diferenciado de técnicas anteriores como las nucleasas efectoras de tipo activador de la transcripción [en adelante, TALEN] y las nucleasas con dedos de zinc [en adelante, ZFN] (Chen y Gao, 2014) (**Tabla 1**).

El mecanismo CRISPR-Cas9 supone un antes y un después para las técnicas de edición de genes, ya que características como la sencillez en el diseño, el bajo coste y la alta eficiencia han hecho que CRISPR-Cas9 destaque por encima del resto de técnicas de modificación (Chira *et al.*, 2017). De hecho, uno de los impulsos más exponenciales se da a partir de 2018, con la aparición de sistemas multiplexados en los que se expresan varios ARNsg diseñados y enzimas Cas, permitiendo la modificación simultánea de varias partes del genoma. Numerosas aplicaciones además de la edición de genes se ven beneficiadas por el la edición múltiple, tales como los biosensores, el mapeo combinatorio de genotipo a fenotipo, o los circuitos genéticos (McCarty *et al.*, 2020).

Sin embargo, una de las desventajas importantes del sistema CRISPR-Cas9 es la alta probabilidad de causar mutaciones *off-target*, es decir, que se den modificaciones no deseadas fuera del sitio diana. Este inconveniente reside en el hecho de que la longitud del fragmento diana es mucho más corta que la que reconoce TALEN (**Tabla 1**), una técnica con muchos menos efectos *off-target*. El pequeño tamaño de estas secuencias hace que la unión a zonas no objetivo del genoma, sea más probable que en fragmentos de mayor tamaño. Por ello, se considera que la especificidad de CRISPR-Cas9 es baja en comparación al resto de técnicas (**Tabla 1**). Este inconveniente hace que su aceptación sea difícil, ya que no se conocen los efectos que esas mutaciones no deseadas podrían causar (Nemudryi *et al.*, 2014).

Tabla 1. Comparación de las técnicas de edición génica ZFN, TALEN y CRISPR-Cas9 a través de nucleasas.

	ZFN	TALEN	CRISPR-Cas9
Alteración del genoma	Inducción de ADN-DSBs por FokI	Inducción de ADN-DSBs por FokI	Inducción de ADN-DSBs por Cas9
Diseño	Personalizado en función de la secuencia objetivo, laborioso y lento	Personalizado en función de la secuencia objetivo, laborioso y más rápido que ZFN	Muy sencillo alterando la secuencia del ARNcr del ARNsg

Eficiencia	Media	Media	Alta
Coste	Alto	Medio	Bajo
Dificultad de construcción	Alta	Baja	Muy baja
Días de construcción	5-7	5-7	1-3
Longitud de la secuencia diana	18-24 pb	50-60 pb	17-20 pb
Efectos <i>off-target</i>	Medios	Bajos	Altos
Especificidad	Media	Alta	Baja
Edición múltiple	Poco desarrollada	Poco desarrollada	Muy desarrollada

Los problemas de especificidad de CRISPR-Cas9 están siendo progresivamente resueltos en la actualidad, a través de la optimización del diseño de los ARNsg respecto a la técnica original, con el empleo de softwares como CHOPCHOP que permiten seleccionar las dianas de los experimentos con CRISPR (Labun *et al.*, 2016). Múltiples equipos de investigación se centran en el desarrollo de variantes de CRISPR que amplían la especificidad de la enzima Cas9, ya que se ha demostrado que la sobreexpresión de esta da como resultado mayores efectos *off-target*. Las estrategias para controlar estas mutaciones indeseadas, se basan en la regulación de la expresión de Cas9 a través de promotores controlados por tetraciclina [en adelante, Tet] en un sistema *Tet-On/Off*, o por medio de la estimulación de la actividad de Cas9 a través de la luz azul (Chira *et al.*, 2017).

Actualmente, CRISPR-Cas9 se utiliza para investigar enfermedades monogénicas como la distrofia muscular de Duchenne [en adelante, DMD] (Wu *et al.*, 2020), a través de organoides modelo que permiten comprender sus mecanismos de desarrollo, o con el fin de inducir o corregir mutaciones para proteger el desarrollo celular. Dichas investigaciones se realizan en animales, ya que la manipulación de la línea germinal humana es inviable por connotaciones bioéticas y por las consecuencias inesperadas que CRISPR-Cas puede provocar a día de hoy (Dai *et al.*, 2016).

4.2. Experimentos realizados sobre preembriones con CRISPR-Cas9

Algunos miembros de la comunidad científica y de la población general han observado múltiples riesgos asociados a esta técnica de edición, siendo uno de los mayores retos la experimentación ilegal y alejada de valores éticos (Zhang *et al.*, 2020). Una de estas ilegalidades, ocurrió en el año 2018, cuando el científico chino He Jiankui afirmó haber modificado dos preembriones obtenidos de FIV a través de CRISPR-Cas9 para que fueran inmunes al virus de la inmunodeficiencia humana [en adelante, VIH], que posteriormente fueron implantados en el útero y en noviembre de ese mismo año dieron lugar a dos bebés (Greely, 2019). Este experimento fue condenado por gran parte de la comunidad, incluida la Sociedad China, que calificó las investigaciones como una grave violación de las leyes. Anthony Fauci, Director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EEUU, condenó el experimento de He por el riesgo de las mutaciones *off-target* que podría conllevar para esos bebés la edición con CRISPR-Cas9, alegando que actualmente existen recursos adecuados y eficientes para protegerse frente al VIH, por lo que la idea de editar los genes no le parecía ética (Normile, 2018).

Evidentemente, no todos los experimentos realizados con CRISPR-Cas9 arrojan problemas de legalidad o falta de ética. Desde el año 2015, varios grupos de investigación de distintas partes del mundo han sido autorizados para llevar a cabo experimentos de edición sobre preembriones humanos. Un equipo de la Universidad de Sun Yat-sen, en China, fue el primero en editar cigotos humanos con tres pronúcleos (Liang *et al.*, 2015), que de todas formas iban a ser descartados en la FIV, ya que pueden ser la causa de anomalías cromosómicas o abortos espontáneos tardíos (Van Royen *et al.*, 2003). La finalidad de su estudio era investigar en mayor profundidad la edición de genes por CRISPR-Cas9, con el fin de conocer la especificidad de la técnica y revelar los puntos en los que posteriores investigaciones debían centrarse para mejorar esta herramienta de edición (Liang *et al.*, 2015).

En el año 2017, investigadores del Instituto Francis Crick de Londres [en adelante, IFC] fueron autorizados para editar preembriones sanos que fueron cedidos por sus progenitores, con la finalidad de identificar, a través de la edición con CRISPR-Cas9, el impacto del factor de transcripción pluripotente OCT4 en la migración celular en humanos. El gen OCT4 es expresado en las células embrionarias tempranas y responsable de la autorrenovación y pluripotencia (Chang *et al.*, 2013). Concluyeron, comparando el mismo gen OCT4 de ratón y de humano, comportamientos muy diferentes ante la manipulación del gen en ambas especies.

Además, demostraron una limitación no conocida hasta entonces en las células humanas al inactivar dicho gen, ya que no eran capaces de superar el estado de blastocisto. Dichas conclusiones no se podrían haber extraído si la manipulación genética en preembriones humanos no hubiera sido autorizada, ya que el comportamiento génico es, en ocasiones, muy diferente en el ratón, organismo modelo actual (Fogarty *et al.*, 2017).

En España, en el año 2019, cuatro años más tarde de la primera autorización para editar genes en China, se permitió la investigación con preembriones sobrantes donados por los progenitores tras un proceso de FIV (Montoliu, 2020). El proyecto se mantiene en la actualidad, y es liderado por Anna Veiga, investigadora del Instituto Dexeus Mujer en Barcelona, y pionera en la FIV en España. La noticia de dicha autorización no se hizo pública hasta febrero del pasado 2020 (Ansedo, 2020). El equipo de Veiga centra su investigación en la edición de 40 preembriones con CRISPR-Cas9, teniendo en cuenta los resultados del IFC londinense, ya que uno de los genes de estudio es de nuevo el OCT4. Este gen está muy relacionado con el desarrollo embrionario, ya que los hallazgos de 2017 demostraron que su inactivación impedía el avance de la embriogénesis. A día de hoy, los investigadores de Dexeus se centran en descubrir la relación causa-efecto de este gen con el embarazo, y su posible modificación para la mejora de las TRHA (Fuentes, 2020).

En la actualidad, son muchos grupos de investigación dedicados a buscar diferencias entre los genes de ratón y humano, y cada vez son más los laboratorios autorizados a manipular preembriones humanos bajo CRISPR-Cas9. Al estudiar las etapas tempranas del desarrollo, la mayoría de proyectos se siguen centrandos en el estudio de OCT4, y cada vez son más las diferencias que se encuentran con la especie modelo. En febrero de 2021 un equipo del Hospital Universitario de Gante, en Bélgica, demostró que un 19,05% de los preembriones de ratón en fase M consiguen pasar al estado de blastocisto tardío una vez desactivado OCT4 por CRISPR-Cas9, mientras que sólo un 4,55% de los preembriones humanos superan esta fase (Stamatiadis *et al.*, 2021).

La edición de preembriones humanos no ha hecho nada más que empezar en los laboratorios de todo el mundo, teniendo todos ellos su objetivo fijado en conocer cada detalle del comportamiento embrionario en fases tempranas, para que la edición genética en medicina suponga una nueva era y ofrezca soluciones a retos de la medicina que a día de hoy son difíciles de superar (Schulze y Lammers, 2021).

4.3. Régimen legal de la utilización de CRISPR-Cas9 en preembriones sobrantes

El poder de CRISPR-Cas9 como mecanismo de modificación hace que su regulación sea muy concreta, y el posible aumento de flexibilidad en su utilización se ha mantenido en el punto de mira durante los últimos años. Cualquier paso en falso en la regulación de esta técnica por faltar al principio de precaución puede poner en riesgo la salud poblacional, aunque el equilibrio entre asumir y precaver no es nada fácil. Se debe proceder conforme al principio de prevención, en relación a los riesgos objetivos, conocidos y previsibles. Y, coherentemente con el principio de precaución, evitar los riesgos cuya potencia, alcance e incluso existencia se desconocen, como la posible utilización de CRISPR-Cas9 de forma masiva (Campins Eritja, 2013).

No hay, por tanto, un marco legal específico para la utilización de CRISPR-Cas9, sino que el marco lo es para cualquier técnica cuyo objetivo sea la modificación de la línea germinal (Martínez Morán, 2008).

La primera norma que ha de tenerse en cuenta en la materia, desde el punto de vista del Derecho Internacional, es el Convenio de Oviedo [en adelante, CO], destinado a la protección de los derechos humanos [en adelante, DDHH] y la dignidad humana; promovido por el Consejo de Europa [en adelante, CE] en el año 1999 y de obligado cumplimiento en los países pertenecientes al Consejo. Dicho convenio entró en vigor en España el 1 de enero del año 2000, poniendo de manifiesto que las consecuencias derivadas de una práctica inadecuada en el campo de la biología y la medicina podrían ser peligrosas para la dignidad humana, y comprometiendo que las generaciones presentes y futuras deben ser amparadas ante los avances de estos campos (Martínez Morán, 2008).

A lo largo de este convenio se antepone la dignidad del ser humano (art. 2 CO), de forma que prevalece el interés y el bienestar de la persona individual respecto a la sociedad o a la comunidad científica. En este sentido, además, los artículos 5 al 10 regulan el consentimiento para capaces e incapaces, así como el derecho a la vida privada y a la información (art. 5-10 Instrumento de Ratificación del CO, 2000).

En el artículo 15 del capítulo V se hace referencia a la regla general de investigación científica, indicando que es una práctica que “*se efectuará libremente*”, pero dicha libertad no es absoluta y queda “*a reserva de lo dispuesto en el presente Convenio y otras disposiciones jurídicas*”. Reconoce la libertad de investigación y señala que la limitación de esta solo puede

tener lugar de manera excepcional, y exclusivamente por causas justificadas (art 15. Instrumento de Ratificación del CO, 2000).

El capítulo IV recoge algunas de las excepciones que permiten limitar la libertad de investigación, y aborda la legislación relacionada con el genoma humano. La regulación comienza con el artículo 13 CO en el que se indica que: “*Únicamente podrá efectuarse una intervención que tenga por objeto modificar el genoma humano por razones preventivas, diagnósticas o terapéuticas y sólo cuando no tenga por finalidad la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia*”, es decir, prohibiendo cualquier modificación que afecte a la línea germinal (art. 13 Instrumento de Ratificación del CO, 2000). Así mismo, se prohíbe la elección del sexo salvo en aquellos casos en los que se pueda evitar una enfermedad hereditaria grave ligada al sexo (art. 14 Instrumento de Ratificación del CO, 2000).

Finalmente, en el artículo 18, referente a la experimentación con embriones *in vitro*, se garantiza una protección adecuada que en el momento en que esté admitida por la ley (art. 18.1 Instrumento de Ratificación del CO, 2000); y se indica textualmente que: “*Se prohíbe la constitución de embriones humanos con fines de experimentación*”, es decir, la creación embrionaria. En este capítulo se persigue la finalidad de evitar la modificación intencionada del genoma para la generación de grupos con características o cualidades escogidas previamente. Sólo se permite la modificación con fines preventivos, diagnósticos o terapéuticos; y se prohíbe cualquier intervención no asociada a una enfermedad (art. 18.2 Instrumento de Ratificación del CO, 2000).

En el año 2001 fue publicado por el Comité de Bioética del CE el Protocolo Adicional al Convenio, con el fin de concretar algunos de los aspectos que ya habían sido avanzados por el propio CO. En el Protocolo, se señala la prohibición de crear un ser humano genéticamente idéntico a otro, entendiendo esto como un individuo que comparta con otro la misma serie de genes nucleares; así como la aclaración de que no existe posibilidad de excepción a lo dispuesto en el CO (art. 1 y 2 Protocolo Adicional, 1998)

En el ámbito de la Unión Europea, algunas normas han de ser tenidas en cuenta. En primer lugar, la Directiva 2001/20/CE establece que no podrían realizarse ensayos de terapia génica que produzcan modificaciones en la identidad genética germinal del sujeto en su artículo 9.6. Más recientemente, en el desarrollo de las previsiones de esa Directiva, el Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, se establece en el artículo 90 que: “*No podrán realizarse ensayos clínicos de terapia génica que produzcan*

modificaciones en la identidad genética germinal del sujeto.”. En dicho reglamento se hace mención al concepto de “identidad genética”, aunque no se define, y será un aspecto que se precisará en los apartados posteriores (Reglamento (UE) nº 536/2014 del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano).

El CO es de obligado cumplimiento para todos los Estados miembros del CE, pero cada uno de ellos puede aumentar las restricciones bajo su propia legislación. En España, la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica [en adelante, Ley 14/2007], desarrolla y precisa para el ámbito nacional lo que en términos más generales hemos visto recogido en las normas internacionales a que acabo de referirme y, en particular, el Convenio de Oviedo (Ramiro Avilés, 2008). En el artículo 1.1 Ley 14/2007 se regulan en sus más variados aspectos, el pormenor de la actividad de investigación biomédica, entendiendo como actividades relacionadas con esta investigación a: los procedimientos invasivos relacionados con la salud humana, la donación de óvulos y espermatozoides y sus posibles fines de investigación y aplicación clínica, los biobancos, el almacenamiento y movimiento de muestras biológicas, y el tratamiento de aplicaciones biológicas (Ley 14/2007, de 3 de julio).

Finalmente, cabe mencionar que el Código Penal [en adelante, CP] mantiene que se consideran delitos relativos a la manipulación genética los que “*con finalidad distinta a la eliminación o disminución de taras o enfermedades graves, manipulen genes humanos de manera que se altere el genotipo*” (art. 159.1 CP). Así mismo, en el artículo 160.1 CP se indica que “*la utilización de ingeniería genética para la construcción de armas biológicas o exterminadoras de la especie humana*” (LO 10/1995, de 23 de noviembre, CP), está penada con prisión de tres a siete años; así como, la pena para aquellos que fecunden óvulos humanos con fines distintos a la procreación, será de uno a cinco años de prisión (art. 160.2 CP). Todos los delitos implican además una inhabilitación de empleo, cargo público u oficio (Vilanova Sánchez, 2019).

5. ASPECTOS ÉTICOS A FAVOR Y EN CONTRA DE LA POSIBLE UTILIZACIÓN DE PREEMBRIONES SOBREPANTES PARA EXPERIMENTACIÓN Y FUTURA MODIFICACIÓN CON CRISPR-Cas9

La utilización de técnicas de edición genética en el ámbito clínico es prometedora. Sin embargo, la ética juega un papel importante en su regulación, ya que el avance científico debe ir desarrollándose de forma simultánea al progreso humano para que factores como la dignidad humana y la identidad genética no se vean comprometidos. Muchos colectivos se oponen a los

intentos de flexibilizar las normativas por entender que suponen una desconsideración hacia la dignidad que ha de predicarse de esos preembriones, que dejan de ser vistos como inicio de una posible vida humana y pasen a ser conceptuados como simple material biológico (Li *et al.*, 2019).

5.1. Conceptos de “identidad personal” e “identidad genética”

Tal y como se ha expuesto anteriormente, el CO desarrolla toda su regulación en base a proteger la identidad del ser humano como persona individual y como especie. Además, se ha mencionado el Reglamento (UE) N° 536/2014, en el que se prohibían aquellos ensayos clínicos que modificasen la identidad del sujeto, pero el concepto de identidad no está claramente definido en la normativa de la UE (Reglamento (UE) n° 536/2014 del Consejo).

El concepto “identidad personal” no es en absoluto unívoco. Pueden darse, entre otros, los cinco sentidos siguientes:

- (A) En el ámbito de la herencia, parentesco y similitud genética; haciendo referencia a la cercanía a nivel genético con el resto de individuos de la misma o distinta especie.
- (B) En la condición de identidad personal, social, religiosa, espiritual, de género o influenciada por el entorno; entendiendo todos los aspectos como un único ambiente que influye en el futuro comportamiento, desarrollo y pensamiento del ser.
- (C) Relacionada con el derecho a la unicidad genética y aleatoria, sin manipulaciones o selecciones; definiendo la identidad como algo natural y libre de la posibilidad de lucro.
- (D) Asociada a un concepto de espacio privado y protegido de cada individuo.
- (E) Término únicamente asociado a la biología que describe las regiones de ADN, las células y los genes (Goekoop *et al.*, 2020).

Teniendo en cuenta estas definiciones, el sentido que se señala en tercer lugar, es el que tendría un mayor interés para las técnicas de edición, ya que considera la identidad genética individual como única y creada de forma aleatoria, sin incluir manipulaciones o creaciones predeterminadas (Goekoop *et al.*, 2020).

En el contexto mencionado, se entenderá por “identidad” *“la calidad de idéntico, individualmente nada es otro, el ser es sólo idéntico a sí mismo”* tal y como definió la Dra. Vilá-Coro (Vila-Coro Barrachina, 1995). Además, se entiende por “identidad genética” a la *“dotación, configuración y/o arquitectura del genoma propio de cada persona”*. Existen diferentes argumentos a favor y en contra de los derechos y limitaciones que la ciencia tiene

sobre estos concepto de identidad que se expondrán a continuación (Escajedo San Epifanio, 2013).

5.2. Argumentos a favor y en contra de la modificación de preembriones y el efecto sobre la identidad genética y personal

5.2.1. Identidad como concepto único y autónomo

El primero de los argumentos relacionado con las técnicas de edición hace mención al derecho a que la identidad de cada uno, en cualquiera de sus variantes (personal, genética o cultural), sea única. Para ciertos colectivos, esto quiere decir que la manipulación o clonación puede privar al individuo de sentirse único e identificado sólo con su persona, ya que puede existir un conflicto interno entre la identidad personal e identidad genética al haberse modificado parte del genoma. Sin embargo, otros expertos rebaten este argumento sosteniendo que existen gemelos idénticos que no son individuos únicos en el mundo en cuanto a su identidad genética se refiere, y argumentan que las técnicas de edición sólo afectan a este tipo de identidad, en la que se manipula parte de la información genética, pero dicho individuo puede seguir sintiéndose personalmente único. Para ellos, cada gemelo monocigótico se siente identificado con su identidad personal independientemente de la genética, y decir lo contrario es privar directamente a los gemelos idénticos de un derecho a sentir su independencia como única (Harris, 1999).

En este contexto, entra en debate el hecho de si es preferible no existir antes que existir con una identidad genética que no es única y que, por tanto, para algunos tampoco es propia. Llevando esta situación al extremo, se parte de la hipótesis de que una persona no es capaz de reproducirse a menos que se lleve a cabo una reprogramación de una de sus células, realizando una “clonación” de su identidad para dar como resultado el nacimiento de un embrión. En este caso, la pérdida de identidad consecuencia del fenómeno de clonación es algo que va en contra de la ética, pero la alternativa de no permitir la existencia de ese embrión se opone a la vida (Beriain, 2008). Para algunos, la ley debe optar por destruir al embrión, argumentando que la clonación atenta contra factores sociales que tienen mayor importancia que el valor que se le atribuye a la vida de ese embrión. Así, defienden que se debe impedir la clonación de seres humanos adultos ya que, de lo contrario, se atentaría contra el derecho del ser humano a ser único. Desde este punto de vista, se argumenta que la ciencia no es ni será capaz de evitar que el clon obtenido carezca de identidad, por lo que, si la sociedad no está dispuesta a asumir este hecho, la modificación humana no debería llevarse a cabo (Tarodo Soria y Pardo Prieto, 2011).

5.2.2. Autonomía y control sobre la identidad genética

Otro de los puntos de debate se centra en la perspectiva que cada uno tiene respecto al control y decisión que se debe tener sobre cada organismo. Algunos autores defienden que cada ser humano en su forma individual debe sentirse dueño de su identidad genética, incluyendo la libertad y autonomía que esta posesión supone para cada persona. Para un gran número de personas, este control de la identidad personal se puede ver atacado por las técnicas de modificación o los experimentos de clonación, ya que suponen una identidad genética predeterminada que se aleja de lo natural y de la creación aleatoria del genoma de un individuo. Sin embargo, otro gran sector de los expertos defiende que la autonomía sobre la identidad genética también incluye el derecho a la modificación de esta, con mayor justificación en los casos relacionados con enfermedades graves, hereditarias o desórdenes genéticos, *a priori* evitables por las técnicas de edición como CRISPR-Cas9 (Billman *et al.*, 2013).

5.2.3. La identidad personal deriva de la identidad genética

Existen diferentes opiniones sobre si la identidad personal que los individuos creamos a lo largo de nuestra existencia está estrechamente relacionada o no con la información genética. Atendiendo a esta idea, hay quienes consideran que la identidad genética no sólo sirve para conocer los orígenes de un individuo, sino que además es la semilla de la futura identidad personal. Bajo este argumento, consideran que la identidad genética es un conjunto de datos de índole personal que pueden deducirse de la secuencia genética individual (Norrsgard, 2008). Para quienes defienden esta postura, la biología de cada ser humano contribuye a aspectos de su vida tales como la etnia o país al que pertenece, así como las enfermedades que puede llegar a padecer (Escajedo San Epifanio, 2013). La perspectiva que siguen los que creen en esta estrecha relación, es naturalista, defendiendo que desde la creación del embrión hay un componente personal único que deriva de la secuencia aminoacídica también exclusiva (Sabatello, 2009).

Sin embargo, además de la perspectiva naturalista existe un gran grupo de creyentes que defienden la perspectiva constructivista. Para este sector de la población, la identidad genética tiene como función el desarrollo del embrión hasta su nacimiento, y también se puede relacionar con predisposiciones a enfermedades. No obstante, sostienen que la identidad personal es edificada a partir del nacimiento, y no antes, de forma que para ellos la identidad genética y la identidad personal tienen cometidos diferentes no relacionados. Defienden que la modificación de un embrión es anterior a la creación de la persona como ser con alma y cuerpo, por lo que el

argumento de que la secuencia modificada es una identidad personal falsificada, queda rebatido al no existir relación entre ambas bajo su criterio (Wolf y Kahn, 2007).

5.2.4. Identidad genética desde una perspectiva colectiva

A pesar de que la identidad genética es el mecanismo que permite distinguir a una persona individual de los demás seres humanos, la parte común de esa información genética perteneciente a todos los individuos de la especie supone la diferencia con el resto de seres vivos. Atendiendo a este hecho, cada individuo es parte de algo que pertenece a toda la población, y que puede considerarse “patrimonio de la humanidad” desde una perspectiva simbólica (Escajedo San Epifanio, 2013). En la “Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO”, se menciona que el genoma humano es patrimonio común de la humanidad, resaltando que los avances en la investigación genética son responsabilidad de todos porque afectan a la humanidad en su conjunto (Valera, 2020).

En este contexto, la defensa de aquellos autores que sostienen que la decisión de permitir o no la modificación del genoma individual es decisión de quien lo posee, se rebate con el argumento de que dicha manipulación afecta al conjunto de la población. Sin embargo, la defensa de este argumento continúa alegando que el derecho a la identidad personal está reconocido, y por el contrario la visión del genoma como patrimonio colectivo es un valor, pero no un derecho (Dolgin, 2001).

5.2.5. Identidad personal, identidad genética y el comienzo de la vida

La investigación sobre los embriones, su modificación y el aborto son algunas de las prácticas que se convierten en el centro de debate a la hora de considerar cuándo comienza la vida. La mayoría de los autores coinciden que la identidad genética de un embrión queda establecida en el momento de la concepción, es decir, de la unión del óvulo y el espermatozoide; aunque algunos prefieren definirlo como un proceso y no como un momento aislado (Hopp, 2015). Sin embargo, existe una amplia diversidad en cuanto al momento en el que esa identidad genética formada es ya una vida y por tanto debe ser protegida como tal. El hecho de considerar un embrión como vida o no, es clave a la hora de aplicar la regulación sobre las técnicas de modificación, ya que en el caso de que asemejar la vida del embrión a la vida de un ser humano ya nacido, las limitaciones para editar e investigar se multiplican (Hernández Ugalde *et al.*, 2019).

En función de esto, hay quienes consideran que llevar a cabo técnicas de edición sobre un preembrión es igual de ilícito que hacerlo sobre un individuo adulto desarrollado, ya que, en

vez de considerarse el inicio de una vida, se utiliza como un objeto más de la investigación (Kletnicki, 2014). Por otro lado, diversos autores argumentan que a un embrión no siempre se le puede atribuir una identidad genética y personal, sino que esto depende de la etapa del desarrollo del embrión. Bajo este punto de vista, no puede aplicarse el mismo concepto de vida al estadio de gameto, que al de blastocisto, y al de un feto perfectamente formado (Hicks, 1991). Extrapolando esto a la modificación genética, la regulación debe considerar qué es vida y qué no lo es, tal y como se indica en la Sentencia 116/1999 del Tribunal Constitucional, de 17 de junio. En ella se establece como límite para el inicio de la vida el día decimocuarto posterior a la fecundación, diferenciando así entre embriones con identidad genética, y preembriones, término acuñado para definir los estadios anteriores a los que se considera carentes de identidad (STC 116/1999, de 17 de junio, Fundamentos jurídicos 6 a 8).

5.2.6. Identidad genética como un derecho de propiedad

El enfoque de este argumento en el hecho de que, si una persona no tiene un derecho de propiedad legal en cuanto a su material genético, no puede proteger su identidad genética y por tanto si se “robara” nadie sería culpable. Este hecho se relaciona con la comercialización de la información genética. Tras esa hipotética mercantilización, dicha información no posee identidad genética, y por lo tanto las modificaciones de la secuencia no supondrían en cualquier estadio y línea (germinal o somática) un hecho ilícito. Por lo tanto, diversos autores se cuestionan si la identidad genética de un individuo debe ser protegida con el fin de controlar los posibles riesgos que supone la comercialización y posterior modificación ilegal de la secuencia genética individual (Weeden, 2006).

En este punto, si la identidad genética se legisla como un derecho de propiedad, se cuestiona si la regulación sobre la modificación de la información genética debería entonces basarse únicamente en la decisión individual de cada persona, ya que es el individuo el que tiene pleno derecho sobre esa información. Por lo tanto, se debate si es más importante la protección frente a la mercantilización o la regulación general de la información genética, de forma que se establezcan limitaciones en la investigación científica. Algunos autores se preguntan si la identidad genética debería ser protegida como una propiedad intelectual, con el fin de promover la innovación en el campo de la ciencia (Scola, 2011).

6. ENCUESTA DE ACEPTACIÓN SOCIAL SOBRE LA APLICACIÓN DE CRISPR-Cas9 EN PREEMBRIONES SOBRANTES

La edición genética desde la aparición de CRISPR-Cas9 ha sufrido un incremento en sus posibilidades de utilización, que cada día son más prometedoras y cercanas. Esto supone que los investigadores, gobiernos y habitantes de todos los países comiencen a posicionarse al respecto. En encuestas realizadas a lo largo de los últimos años, los patrones generales muestra que la población apoya la edición en las líneas somáticas mucho más que en las germinales, así como el posicionamiento general en contra de la modificación por razones que no impliquen la salud (Morrison y de Saille, 2019).

La reciente encuesta internacional del *Pew Research Center* [en adelante, PRC] desveló una postura de prevención respecto a la edición de genes en el ámbito de la investigación, pero un mayor apoyo en la edición específica para el tratamiento de enfermedades y usos terapéuticos. En dicha encuesta, representada en la **Figura 2 y 3**, se recopiló la opinión de más de 32000 personas de 20 países diferentes, siendo el margen de error menor o igual a 3,9% en todos ellos excepto en República Checa, con un margen del 4,1% (Pew Research Center Methods, 2019).

Los datos del PRC revelan que el 63% de la población considera de uso inapropiado la edición de genes dedicada exclusivamente a la investigación científica, sin fines terapéuticos, frente a un 30% que la califican de apropiada y un 7% no posicionado. El único país que considera que la edición con fines científicos es más apropiada que inapropiada, es India, con un 56% a favor, un 24% de su población en contra y un 20% no posicionado (**Figura 2.A**). Sin embargo, a la hora de valorar la edición genética sobre una enfermedad grave que el bebé desarrollaría al nacer, el 70% de los individuos se posicionan a favor de dicha modificación, lo cual posiciona a la sociedad mayoritariamente a favor en aquellos casos en los que el objetivo de la edición genética es concreto (**Figura 2.B**). Con este fin, España es el país que más apoyo brinda a las técnicas de edición de genes, con un 88% de apoyo y un 4% no posicionado al respecto; mientras que Malasia destaca por ser el país con mayor población en contra, ya que existe un 35% de los individuos que consideran inapropiado su uso aunque el fin sea tratar una enfermedad grave concreta (Funk *et al.*, 2020).

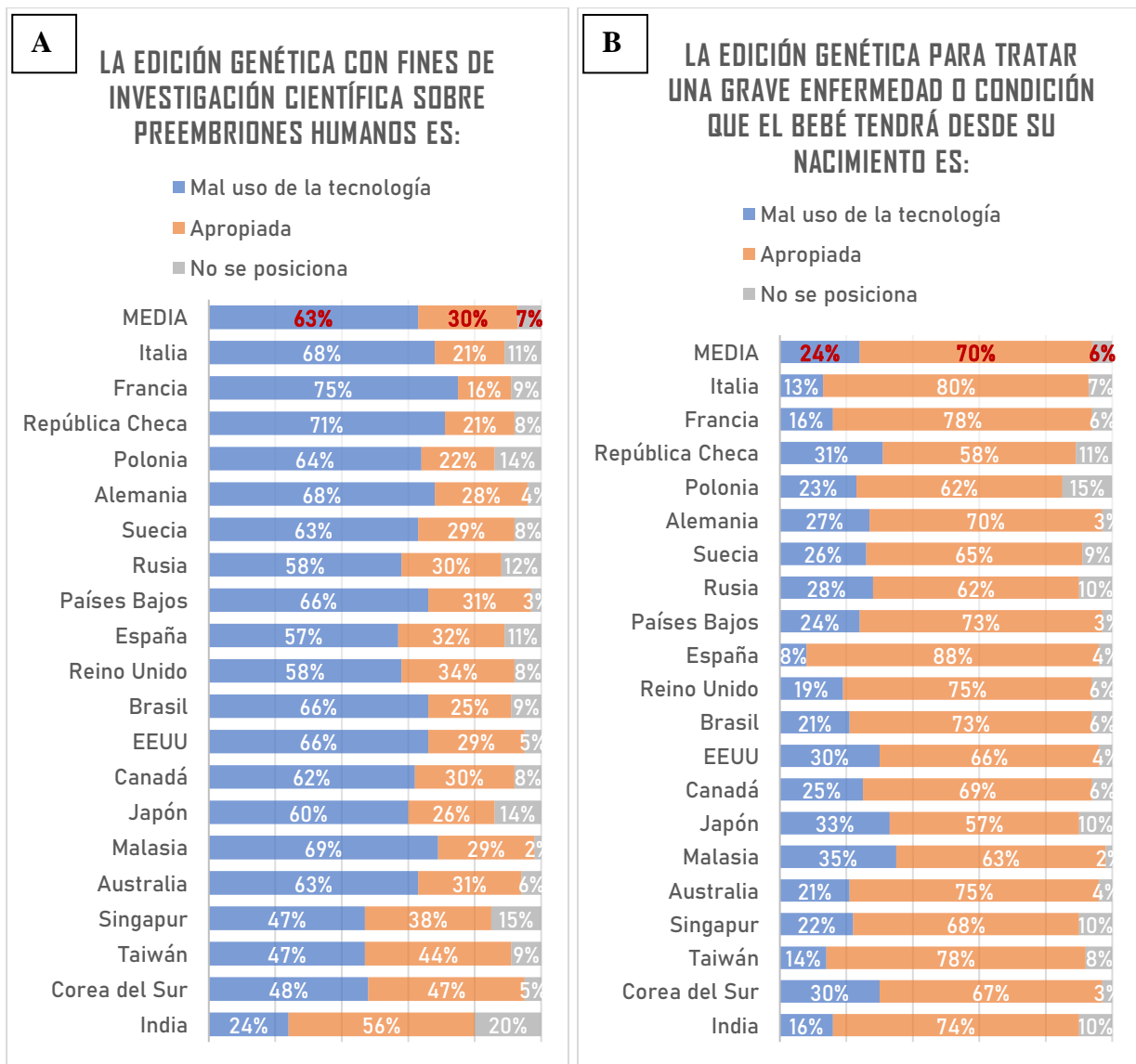


Figura 2. Encuesta realizada por el *Pew Research Center* en 20 países sobre la opinión de la edición genética en: **A.** Investigación científica. **B.** Tratamiento de enfermedades graves que se padecerán desde el nacimiento. Se representan en azul los posicionamientos en contra, en naranja a favor y en gris los individuos no posicionados (n = 32360). Fuente: elaboración propia adaptada de (Funk *et al.*, 2020).

Por otro lado, se aprecia una disminución del 10% respecto a este último valor en lo que concierne a las modificaciones destinadas a reducir el riesgo de una enfermedad grave que puede manifestarse a lo largo de la vida del bebé, con un 60% a favor de la edición genética. En este segundo planteamiento, España es también el país que está más a favor de la modificación terapéutica, mostrando un 77% de apoyo (**Figura 3.A**). En una posición totalmente opuesta, solo el 14% de la población total se muestra a favor de modificar los genes de un bebé con el fin de convertirlo en un individuo más inteligente, frente a un 82% que considera indebida esta modificación, y un 4% restante no posicionado (**Figura 3.B**). En esta situación hipotética, destaca India, que lejos de condenar estas modificaciones como la mayoría de países, apoya con un 64% la edición de genes para aumentar la inteligencia del bebé (Funk *et al.*, 2020).

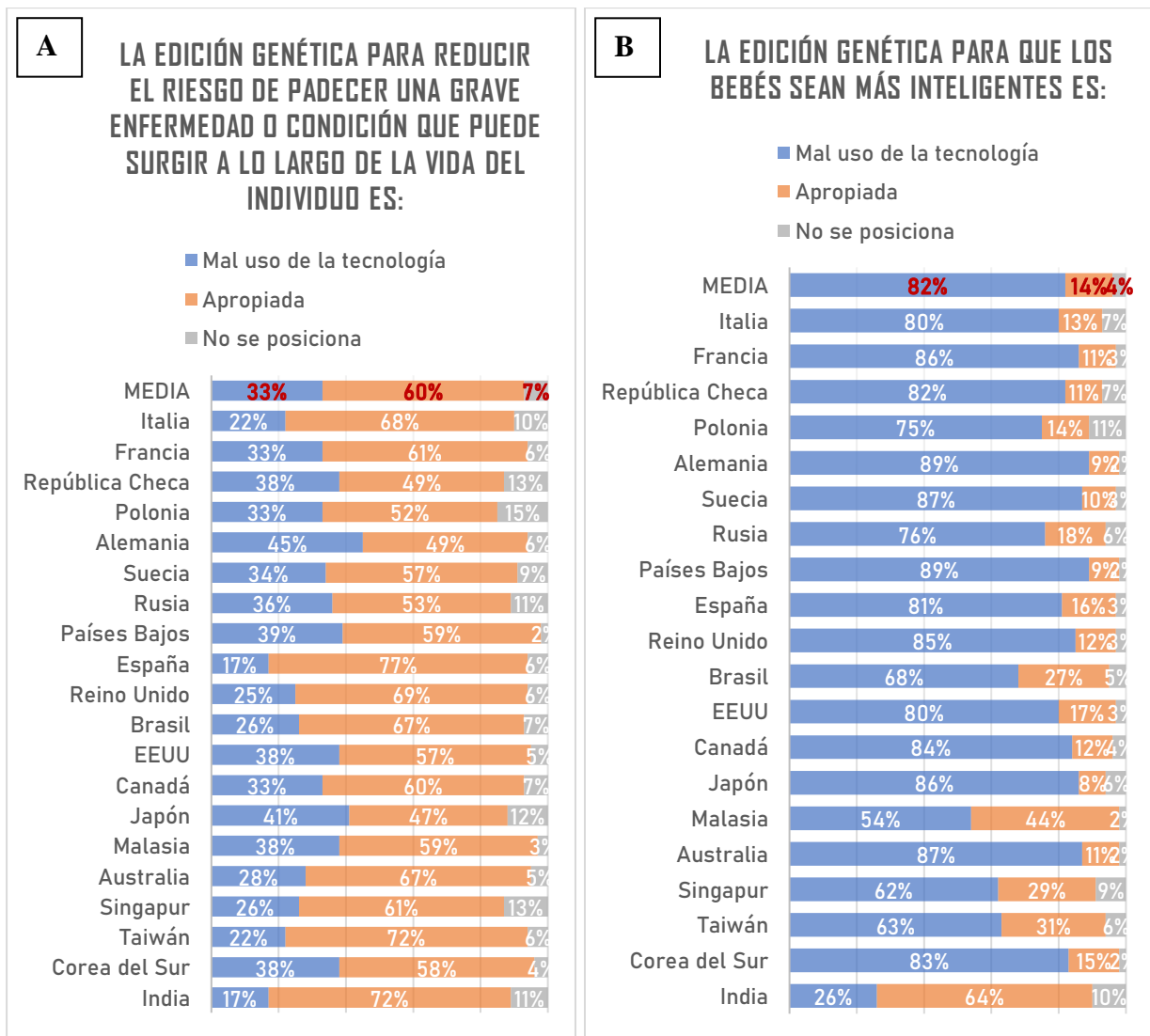


Figura 3. Encuesta realizada por el *Pew Research Center* en 20 países sobre la opinión de la edición genética en: **A.** Reducción del riesgo de enfermedades que el bebé puede padecer a lo largo de su vida. **B.** Conversión del bebé en un individuo más inteligente. Se representan en azul los posicionamientos en contra, en naranja a favor y en gris los individuos no posicionados (n = 32360). Fuente: elaboración propia adaptada de (Funk *et al.*, 2020).

7. GRUPO EUROPEO DE ÉTICA DE LA CIENCIA Y LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

El pasado mes de marzo, el Grupo Europeo de Ética de la Ciencia y las Nuevas Tecnologías [en adelante, EGE] publicó un informe en el que se establece que el uso de CRISPR-Cas9 sobre el genoma de las plantas, podría suponer un avance para garantizar la seguridad alimentaria en Europa. Los expertos de EGE consideran que la Unión Europea debe acelerar la adopción de esta técnica para la obtención de nuevas variedades, y convertirse así en una región capaz de competir a nivel internacional. Sin embargo, a la hora de extrapolar los beneficios de la edición sobre las plantas a una vida animal, los riesgos y la incertidumbre aumentan (EGE in Science and New Technologies, 2021).

En el caso de la aplicación de CRISPR-Cas9 sobre humanos, el genoma de un individuo concreto debería ser sometido a un proceso de edición deliberado por otro ser humano. En este contexto, surgen dudas en cuanto a si esto socavaría el derecho a la igualdad fundamental de todos los seres humanos, o si se asume la responsabilidad de tal intervención en aquellos casos en los que el objetivo es ayudar a prevenir una enfermedad grave. En consecuencia, a la hora de establecer los límites éticos y legales de la manipulación de preembriones humanos, a menudo se distingue entre terapia, prevención y mejora (Marfany *et al.*, 2019).

Atendiendo a la encuesta realizada por el PRC y diferenciando estos conceptos, la edición del genoma con fines terapéuticos o de prevención está mucho más aceptada que el empleo de CRISPR-Cas9 con fines de mejora, aunque no en todos los estadios del desarrollo (Funk *et al.*, 2020). Si bien la edición de la línea somática se ha desarrollado durante años, parece haber un acuerdo general de que la edición del genoma a nivel germinal, que provoque cambios hereditarios, no debe aplicarse en este momento debido a que ello puede suponer un potencial riesgo a nivel de toda la sociedad (EGE in Science and New Technologies, 2021).

Por todo ello, es necesario establecer límites sobre la aplicación de CRISPR-Cas9, los cuales establezcan que su utilización se lleve a cabo solo si es la única alternativa, y que los objetivos sean concretos y anteriormente deliberados. Así mismo, se debe tener en cuenta que la manipulación de preembriones afecta a toda la población, por lo que es necesaria una deliberación desde el punto de vista social y científico amplia y bien informada. Finalmente, la futura flexibilidad en la legislación debe mantener presente una constante conciencia sobre cómo la edición del genoma puede influir en cambios importantes de la sociedad en su conjunto, su composición y sus valores (Biagini, 2021).

8. CONCLUSIONES

La manipulación de preembriones sobrantes humanos es una realidad, pero está sujeta a importantes límites relacionados con el propio concepto jurídico de “preembrión” y su consideración como figura carente de identidad, que permite aceptar ética y legalmente su modificación a través de CRISPR-Cas9 como hemos visto en los fundamentos jurídicos 6 a 8 de la STC 116/199.

Por otro lado, a lo largo de los años se ha actualizado el marco legal aplicado a las técnicas de edición sobre preembriones humanos. En la actualidad, rige en España la Ley 14/2007, que precisa para el ámbito nacional lo recogido en el Convenio de Oviedo y otras

normas internacionales, así como de la Unión Europea. Esta legislación antepone la dignidad de la persona individual al posible interés de la sociedad, y se diferencia entre línea somática y germinal, de forma que a día de hoy no es posible erradicar enfermedades hereditarias a través de CRISPR-Cas9, ya que las consecuencias que podría tener sobre la sociedad no son claras y los riesgos son muy elevados. No obstante, el alto potencial de la técnica, hace necesaria una continua actualización legal que sea capaz de diferenciar entre fines preventivos, de terapia y de mejora. Así, debe mantener el equilibrio entre los riesgos y beneficios de la modificación, y atender a los derechos y libertades fundamentales. En este contexto, surge la obligación de informar a la sociedad y conocer su opinión, ya que el empleo de CRISPR-Cas9 sobre la especie humana afecta colectivamente.

Por todo ello, se debe conocer el alcance de la tecnología CRISPR-Cas9, ya que se ha convertido en una herramienta prometedora que puede cambiar el mundo y la forma de entender al ser humano. Sin embargo, su aplicación presenta riesgos que deben ser estudiados, y su empleo debe ser regulado con el fin de garantizar la protección del individuo y de la sociedad. Así, debe existir un equilibrio entre la investigación y el progreso humano, atendiendo a valores éticos y buscando el mantenimiento de la identidad genética y personal de cada individuo que forma parte de la sociedad.

9. REFERENCIAS

- Amjad, S. y Rehman, R. *Chapter 12 - Assisted reproductive techniques*. Editor(s): Rehana Rehman, Aisha Sheikh. Elsevier, 2021, pp. 185-197. DOI:10.1016/B978-0-323-75945-8.00012-8
- Ansele, M. (2020). *Autorizada la modificación de los genes de 40 embriones humanos en España*. *EL PAÍS*, 10 febrero. Available at: https://elpais.com/elpais/2020/02/10/ciencia/1581359329_317929.html (Accedido: 20 de marzo de 2021).
- Berriain, Í. de M. (2008) "Is there a right to genetic identity? | ¿Existe un derecho a la identidad genética?", *ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura*, 184 (730), pp. 261–276.
- Berrocal Lanzarot, A. (2007) "Análisis de la nueva Ley 14/2006, de 26 de mayo sobre técnicas de reproducción humana asistida. Una primera aproximación a su contenido", *Revista de la Escuela de Medicina Legal*, pp. 43–50.
- Biagini, S. (2021) "Gene Editing of Human Embryos Using CRISPR/Cas9", *Digital Commons*, 152, pp. 2–7.
- Billman, E. K. D., Hendel, K. K. y Swanson, M. N. (2013) *Currents in Theology and Mission*. Volume 39. 5.ª ed. Editado por: M. N. S. Kathleen D. Billman, Kurt K. Hendel. Chicago: Lutheran School of Theology in cooperation with Pacific Lutheran Theological Seminary Wartburg Theological Seminary.
- Bolotin, A., Quinquis, B., Sorokin, A. y Dusko Ehrlich, S. (2005) "Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin", *Microbiology*, 151 (8), pp. 2551–2561. DOI:10.1099/mic.0.28048-0.
- Calero, J. R. L. (2010) *La fecundación in vitro, premio nobel en fisiología o medicina*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia, 76 (4), pp. 519–529.
- Campins Eritja, M. (2013) *Alimentación y derecho internacional. Normas, instituciones y procesos*. 1.ª ed. Editado por: X. Pons Rafols. Madrid: Marcial Pons, Ediciones Jurídicas y Sociales.

- Chang, J. H., Au, H. K., Lee, W. C., Chi, C. C., Ling, T. Y., Wang, L. M., Kao, S. H., Huang, Y. H. y Tzeng, C. R. (2013) "Expression of the pluripotent transcription factor OCT4 promotes cell migration in endometriosis", *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc., 99 (5), pp. 1332–1339. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.11.033.
- Chen, K. y Gao, C. (2014) "Targeted genome modification technologies and their applications in crop improvements", *Plant Cell Reports*, 33 (4), pp. 575–583. DOI:10.1007/s00299-013-1539-6.
- Chira, S., Gulei, D., Hajitou, A., Zimta, A. A., Cordelier, P. y Berindan-Neagoe, I. (2017) "CRISPR/Cas9: Transcending the Reality of Genome Editing", *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. Elsevier Ltd., 7, pp. 211–222. DOI:10.1016/j.omtn.2017.04.001.
- Cho, S. W., Kim, S., Kim, Y., Kweon, J., Kim, H. S., Bae, S. y Kim, J. S. (2014) "Analysis of off-target effects of CRISPR/Cas-derived RNA-guided endonucleases and nickases", *Genome Research*, 24 (1), pp. 132–141. DOI:10.1101/gr.162339.113.
- Consejo de Europa (1998) "Protocolo Adicional al Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, por el que se prohíbe la clonación de seres humanos.", *Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, de 12 de enero de 1998*, (168), pp. 81-83.
- Crawford, G. E. y Ledger, W. L. (2019) "In vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection beyond 2020", *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 126 (2), pp. 237–243.
- Dai, W. J., Zhu, L. Y., Yan, Z. Y., Xu, Y., Wang, Q. L. y Lu, X. J. (2016) "CRISPR-Cas9 for in vivo Gene Therapy: Promise and Hurdles", *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. Official journal of the American Society of Gene & Cell Therapy, 5, pp. 349-350. DOI:10.1038/mtna.2016.58.
- Dolgin, J. L. (2001) "Personhood, Discrimination, and the New Genetics", *Brooklyn Law Review*, 66 (3), pp. 798–800.
- Doudna, J. A. y Charpentier, E. (2014) "The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9", *Science*, 346 (6213). DOI:10.1126/science.1258096.
- Ekpenyong Nyong, A. y Okon Ben, A. (2020) "Christian Response to Reproductive Technologies: A Case Study of Artificial Insemination", *International Journal of Humanities, Management and Social Science*, 3(1), pp. 35–43. DOI:10.36079/lamintang.ij-humass-0301.110.
- Escajedo San Epifanio, L. (2013) "Identidad Genética y Libertad de Ciencia", *Anuario de la Facultad de Derecho de la Universidad Autónoma de Madrid*, pp. 39–74.
- España (1988) "Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida", *Boletín Oficial del Estado, de 24 de noviembre de 1988*, (282), pp. 33373-33378.
- España (1995). "Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal" *Boletín Oficial del Estado, de 24 de noviembre de 1995*, (281), pp. 33987-34058.
- España (1999). Tribunal Constitucional. "Sentencia 116/1999, de 17 de junio de 1999. Recurso de inconstitucionalidad 376/1989. Promovido por Diputados del Grupo Parlamentario Popular contra la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, de Técnicas de Reproducción Asistida", *Boletín Oficial del Estado, de 8 de julio de 1999*, (162), pp. 67-80.
- España (2000) "Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina", *Boletín Oficial del Estado, de 20 de octubre de 1999*, (251), pp. 36825-36830.
- España (2003) "Ley 45/2003, de 21 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida", *Boletín Oficial del Estado, de 22 de noviembre de 2003*, (280), pp. 41458-41463.
- España (2006) "Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida.", *Boletín Oficial del Estado, de 27 de mayo de 2006*, (126), pp. 19947-19956.
- España (2007) "Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica", *Boletín Oficial del Estado, de 4 de julio de 2007*, (159), pp. 28826-28848.
- European Group on Ethics in Science and New Technologies (2021) *Ethics of Genome Editing*. Luxemburgo: Publication Office of the European Union. doi:10.2777/763.

- Fogarty, N. M. E., McCarthy, A., Snijders, K. E., Powell, B. E., Kubikova, N., Blakeley, P., Lea, R., Elder, K., Wamaitha, S. E., Kim, D., Maciulyte, V., Kleinjung, J., Kim, J. S., Wells, D., Vallier, L., Bertero, A., Turner, J. M. A. y Niakan, K. K. (2017) "Genome editing reveals a role for *OCT4* in human embryogenesis", *Nature*. Nature Publishing Group, 550(7674), pp. 67–73. DOI:10.1038/nature24033.
- Fuentes, V. (2020) *El parón por el coronavirus ha sido crítico para el embarazo de algunas mujeres*. SINC, 9 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.agenciasinc.es/Entrevistas/El-paron-por-el-coronavirus-ha-sido-critico-para-el-embarazo-de-algunas-mujeres#top> (Accedido: 15 de abril de 2021).
- Funk, C., Tyson, A., Kennedy, B., Johnson, C. y Research, S. (2020) "Biotechnology Research Viewed With Caution Globally, but Most Support Gene Editing for Babies To Treat Disease", *Pew Research Center*, pp. 8-11.
- Gearhart, J. y Coutifaris, C. (2011) "In vitro fertilization, the nobel prize, and human embryonic stem cells", *Cell Stem Cell*. Elsevier Inc., 8(1), pp. 12–15. DOI:10.1016/j.stem.2010.12.015.
- Goekoop, F. M., Van El, C. G., Widdershoven, G. A. M., Dzinalija, N., Cornel, M. C. y Evans, N. (2020) "Systematic scoping review of the concept of “genetic identity” and its relevance for germline modification", *PLoS ONE*, 15(1), pp. 1–23. DOI:10.1371/journal.pone.0228263.
- González Moraga, S. F. (2020) *CRISPR-Cas9 Adaptive Immune System Against Bacteriophages*. Biorender. (Accedido: 12 de abril de 2021).
- Greely, H. T. (2019) "CRISPR'd babies: Human germline genome editing in the “He Jiankui affair”", *Journal of Law and the Biosciences*, 6(1), pp. 111–183. DOI:10.1093/jlb/lisz010.
- Harris, J. (1999) "Ethical genetic research on human subjects", *American Bar Association*, Fall. 40(1), pp. 77–91. PMID: 16285118.
- Hernández Ugalde, F., Martínez Leyva, G., Blanco Pereira, M. E., Perez García, A., Rocha Hernández, K. y González Fleitas, M. (2019) "El preembrión humano: ¿destrucción o vida?", *Revista Médica Electrónica*, 41(3), pp. 770–772.
- Hicks, S. C. (1991) "The right to life in law: the embryo and fetus, the body and soul, the family and society.", *Florida State University. College of Law*, 19(3), pp. 838–840.
- Hopp, C. M. (2015) "El comienzo de la vida en el Proyecto de Reforma del Código Civil: los derechos de las mujeres como moneda de cambio", *Mora (Buenos Aires)*, 21(1), pp. 181–186.
- INE. (2018) *Mujeres que nunca han estado embarazadas y quieren estarlo según el tiempo durante el cual lo han estado intentando en función de si se han sometido alguna vez o están sometiéndose a un tratamiento de reproducción asistida y edad*. Madrid: Instituto Nacional de Estadística.
- Jansen, R., Van Embden, J. D. A., Gaastra, W. y Schouls, L. M. (2002) "Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes", *Molecular Microbiology*, 43(6), pp. 1565–1575. DOI:10.1046/j.1365-2958.2002.02839.x.
- Johnson, M. H. (2019) "A short history of in vitro fertilization (IVF)", *International Journal of Developmental Biology*, 63(3–5), pp. 83–92. DOI:10.1387/ijdb.180364mj.
- Kletnicki, A. (2014) "El embrión como objeto extracorpóreo", *VI Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología.*, pp. 139–142.
- Labun, K., Montague, T. G., Gagnon, J. A., Thyme, S. B. y Valen, E. (2016) "CHOPCHOP v2: a web tool for the next generation of CRISPR genome engineering", *Nucleic acids research*, 44(W1), pp. W272–W276. DOI:10.1093/nar/gkw398.
- Lacadena, J. R. (2004) "La experimentación con embriones sobrantes en España: un comentario a la Ley 45/2003 que modifica la Ley 35/1998 sobre Técnicas de Reproducción Asistida", *Derecho y Genoma Humano*, 20, pp. 177–178.
- Li, J. ru, Walker, S., Nie, J. bao y Zhang, X. qing (2019) "Experiments that led to the first gene-edited babies: the ethical failings and the urgent need for better governance", *Journal of Zhejiang University: Science B*, 20(1), pp. 32–38. DOI:10.1631/jzus.B1800624.

- Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., Lv, J., Xie, X., Chen, Y., Li, Y., Sun, Y., Bai, Y., Songyang, Z., Ma, W., Zhou, C. y Huang, J. (2015) "CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes", *Protein and Cell*. Higher Education Press, 6(5), pp. 363–372. DOI:10.1007/s13238-015-0153-5.
- Malina, A., Błaszkiwicz, A. y Owczarz, U. (2016) "Psychosocial aspects of infertility and its treatment", *Ginekologia Polska*, 87(7), pp. 527–531. DOI:10.5603/GP.2016.0038.
- Marfany, G. (2019) "Interrogantes y retos actuales de la edición genética", *Revista de Bioética y Derecho*, (2019), pp. 17–31. doi:10.1344/rbd2019.0.28551.
- Martínez Morán, N. (2008) "El derecho a la integridad de la persona en el marco de la medicina y la biología (en el ámbito de la Unión Europea)", *Revista de Derecho de la Unión Europea*, 15, pp. 155–181.
- McCarty, N. S., Graham, A. E., Studená, L. y Ledesma-Amaro, R. (2020) "Multiplexed CRISPR technologies for gene editing and transcriptional regulation", *Nature Communications*. Springer US, 11(1), pp. 1–13.
- Mojica, F. J. M. y Rodríguez-Valera, F. (2016) "The discovery of CRISPR in archaea and bacteria", *FEBS Journal*, 283, pp. 3162–3169. DOI:10.1111/febs.13766.
- Montoliu, L. (2020) *Un destino adecuado para los embriones sobrantes de la reproducción asistida | Ciencia. EL PAÍS*, 10 de febrero. Disponible en: https://elpais.com/elpais/2020/02/10/ciencia/1581363351_999664.html (Accedido: 17 de abril de 2021).
- Morrison, M. y de Saille, S. (2019) "CRISPR in context: towards a socially responsible debate on embryo editing", *Palgrave Communications*. Springer US, 5(1), pp. 1–2. doi:10.1057/s41599-019-0319-5.
- Nakatura, A., Ishino, Y., Shinagawa, H., Makino, K. y Amemura, M. (1987) "Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isoenzyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product", *Journal of Bacteriology*, 169(12), pp. 5429–5433. DOI:10.1128/jb.169.12.5429-5433.1987.
- Nemudryi, A.A, Valetdinova, K. R., Medvedev, S. P. y Zakian, M. (2014) "TALEN and CRISPR/Cas Genome Editing Systems: Tools of Discovery", *Acta Nature*, pp. 19–40. PMCID: PMC4207558. PMID: 25349712.
- Normile, D. (2018) "Shock greets claim of CRISPR-edited babies", *Science*, 362(6418), pp. 978–979.
- Norrgard, K. (2008) "Protecting your genetic identity: GINA and HIPAA". *Nature Education* 1(1):21
- Parlamento Europeo (2014) "Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE", *Diario Oficial de la Unión Europea*, 27 de mayo de 2015, (158), pp. 51-52.
- Pew Research Center Methods (2019). *International Methodology*. Available at: <https://www.pewresearch.org/methodology/international-survey-research/international-methodology/all-survey/all-country/all-year> (Accessed: May 2, 2021)
- Pourcel, C., Salvignol, G. y Vergnaud, G. (2005) "CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies", *Microbiology*, 151(3), pp. 653–663. DOI:10.1099/mic.0.27437-0.
- Ramiro Avilés, M. Á. (2008) "Impacto de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica en los ensayos clínicos", *Medicina Clínica*, 130(20), pp. 783–786. DOI:10.1157/13121114.
- Regueiro Ávila, A. M. y Valero Aguayo, L. (2011) "Intervención psicológica en un caso de infertilidad femenina", *Escritos de Psicología / Psychological Writings*, 4(3), pp. 27–35. DOI:10.5231/psy.writ.2011.2009.
- Rhun, A. Le, Escalera-Maurer, A., Bratovič, M. y Charpentier, E. (2019) "CRISPR-Cas in *Streptococcus pyogenes*", *RNA Biology*. Taylor & Francis, 16(4), pp. 380–389. DOI:10.1080/15476286.2019.1582974.
- Romeu, A. (2017) "Técnicas de reproducción asistida y ética", *Iberoamericana de Fertilidad*, 34(3), pp. 1–3.
- Rosell Ferris, N. y Ramón Fernández, F. (2020) "Preembriones y fetos sobrantes que no se usan para llevar a cabo las técnicas de reproducción asistida: aspectos éticos y legales", *Revista sobre la infancia y la adolescencia*, (18), p. 17. DOI:10.4995/reinad.2020.12669.
- Royen, E. Van, Mangelschots, K., Vercruyssen, M., De Neubourg, D., Valkenburg, M., Gerris, J. y Ryckaert, G. (2003) "Multinucleation in cleavage stage embryos", *Human Reproduction*, 18(5), pp. 1062–1069.

- Sabatello, M. (2009) *Chapter 7: "Broadening The Lens: Genetic Manipulation" from "Children's Bioethics. The International Biopolitical Discourse on Harmful Traditional Practices and the Right of the Child to Cultural Identity Cover Children's Bioethics."* Bélgica: Martinus Nijhoff Publishers.
- Santa María D'Angelo, R., Quiceno Osorio, J. D., Torres Flor, A. y Perochena Escalante, A. C. (2020) "Las técnicas CRISPR/Cas9 aplicadas al mejoramiento genético humano: un diálogo biotecnológico, antropológico-filosófico y jurídico", *Cuadernos de bioética: revista oficial de la Asociación Española de Bioética y Ética Médica*, 31(103), pp. 343–355. doi:10.30444/CB.74.
- Santamaría, L. (2000) "Aspectos bioéticos de las técnicas de reproducción asistida", *Cuadernos de bioética*, 11(41), pp. 37–47.
- Scandolo, J. F. (2019) "El status jurídico de los embriones no implantados." Universidad Empresarial Siglo 21.
- Schulze, S. y Lammers, M. (2021) "The development of genome editing tools as powerful techniques with versatile applications in biotechnology and medicine: CRISPR/Cas9, ZnF and TALE nucleases, RNA interference, and Cre/loxP", *ChemTexts*. Springer International Publishing, 7(1), pp. 1–18. DOI:10.1007/s40828-020-00126-7.
- Scola, A. (2011) "Uncommon Genes, Unpatentable Subject Matter", *Seattle University Law Review*, 34, p. 914.
- Slade, P., Emery, J. y Lieberman, B. A. (1997) "A prospective, longitudinal study of emotions and relationships in in-vitro fertilization treatment", *Human Reproduction*, 12(1), pp. 183–190. DOI:10.1093/humrep/12.1.183.
- Stamatiadis, P., Boel, A., Cosemans, G., Popovic, M., Bekaert, B., Guggilla, R., Tang, M., De Sutter, P., Van Nieuwerburgh, F., Menten, B., Stoop, D., Chuva de Sousa Lopes, S. M., Coucke, P. y Heindryckx, B. (2021) "Comparative analysis of mouse and human preimplantation development following POU5F1 CRISPR/Cas9 targeting reveals interspecies differences", *Human Reproduction*, 36(5), pp. 1242–1252.
- Sugarman, J. (2015) "Ethics and germline gene editing", *EMBO reports*, 16(8), pp. 879–880.
- Sustar, K., Rozen, G., Agresta, F. y Polyakov, A. (2019) "Use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in normospermic men may result in lower clinical pregnancy and live birth rates", *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 59(5), pp. 706–711. DOI:10.1111/ajo.13004.
- Tarodo Soria, S. y Pardo Prieto, P. P. (2011) *Biotecnología y bioderecho. Pero, ¿qué hay de malo en clonar?*. 8.^a ed. España: Eolas.
- Valera, L. (2020) "¿Tenemos una responsabilidad hacia nuestro genoma? El ser humano como objeto de la técnica", *Revista de Filosofía Aurora*, 32(57), pp. 639–652.
- Vassena, R., Heindryckx, B., Peco, R., Pennings, G., Raya, A., Sermon, K. y Veiga, A. (2016) "Genome engineering through CRISPR/Cas9 technology in the human germline and pluripotent stem cells", *Human Reproduction Update*, 22(4), pp. 411–419. DOI:10.1093/humupd/dmw005.
- Vila-Coro Barrachina, M. (1995) "El derecho a la identidad personal", *Cuadernos de bioética*, 6 (24), pp. 407–414.
- Vilanova Sánchez, M. (2019) "A propósito de la inalterabilidad e intangibilidad del patrimonio genético humano como bien digno de protección penal", *Cuadernos Electrónicos de Filosofía del Derecho*, 41, pp. 141–146.
- Weeden, J. L. (2006) "Genetic Liberty, Genetic Property: Protecting Genetic Information", *Ave Maria Law Review*, 4(2), pp. 636–639.
- Wolf, S. M. y Kahn, J. P. (2007) "Genetic testing and the future of disability insurance: Ethics, law & policy", *Journal of Law, Medicine and Ethics*. J Law Med Ethics, 35 (SUPPL. 2), pp. 6–32.
- Wu, S. S., Li, Q. C., Yin, C. Q., Xue, W. y Song, C. Q. (2020) "Advances in CRISPR/Cas-based Gene Therapy in Human Genetic Diseases", *Theranostics*, 10(10), pp. 4374–4382. DOI:10.7150/thno.43360.
- Zhang, D., Hussain, A., Manghwar, H., Xie, K., Xie, S., Zhao, S., Larkin, R. M., Qing, P., Jin, S. y Ding, F. (2020) *Genome editing with the CRISPR-Cas system: an art, ethics and global regulatory perspective*, *Plant Biotechnology Journal*. DOI:10.1111/pbi.13383.