

CRISPR-CAS9, BIOSSEGURIDAD Y BIOÉTICA: UN ANÁLISIS JUSFILOSÓFICA-AMBIENTAL DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

Émilien Vilas Boas Reis

Post-doctor en Filosofía por la Universidad de Oporto (2014), doctor en Filosofía por la Pontificia Universidad Católica de Rio Grande do Sul (2010), maestro en Filosofía por la Pontificia Universidad Católica de Rio Grande do Sul (2006) y graduación en Filosofía por la Universidad Federal de Minas Gerais (2004). Es profesor adjunto de la Escuela Superior Dom Helder Câmara (Belo Horizonte) a nivel de graduación y posgrado (maestría / doctorado).
E-mail:mboasr@yahoo.com.br

Bruno Torquato de Oliveira

Doctor y maestro en Derecho por la PUC Minas, profesor de la Maestría en Derecho Ambiental y Desarrollo Sostenible de la Escuela Superior Dom Helder Câmara (Belo Horizonte). Es coordinador del curso de especialización en Derecho Urbanístico y Ambiental de la PUC Minas Virtual, profesor en los cursos de graduación y especialización en Derecho de la PUC Minas y de la Escuela Superior Dom Helder Câmara e investigador del Centro de Estudios en Bioderito - CEBID (cebid.com.br).
E-mail: brunotorquato@hotmail.com

RESUMEN

La nueva técnica de ingeniería genética CRISPR-Cas9 proyecta beneficios y riesgos de manejar y alterar genéticamente organismos vivos, para traer características favorables a ellos mismos y a los seres humanos. Con el enfoque interdisciplinario, involucrando a la Filosofía, el Derecho, la Bioseguridad y la Bioética, el artículo tiene como objetivo verificar cuáles son las consecuencias que el uso de dicha técnica puede traer a la naturaleza genética de los organismos, sobre todo desde los puntos de vista ético y jurídico. Como referencia jurídica y de Bioseguridad, se optó por la Ley brasileña n. 11.105/2005 y, como referencia filosófica y bioética, se abordó la controversia entre los pensadores alemanes Jürgen Habermas y Peter Sloterdijk, que analizaron el tema de la ingeniería genética y del riesgo de la eugenesia. Se trata de una investigación teórico-bibliográfica, que emplea el razonamiento deductivo sobre los impactos jurídicos y filosóficos del uso de la técnica del CRISPR-Cas9. La práctica de la ingeniería genética, a pesar de los riesgos, puede ser un procedimiento inevitable ante la actual etapa de desarrollo humano y enfrentarla con la comprensión de las responsabilidades jurídicas y bioéticas se vuelve esencial.

Palabras clave: CRISPR-Cas9; manipulación genética; ingeniería genética; bioseguridad; bioética.

*CRISPR-CAS9, BIOSAFETY AND BIOETHICS: A
JUSPHILOSOPHICAL AND ENVIRONMENTAL ANALYSIS OF
GENETIC ENGINEERING*

ABSTRACT

The new genetic engineering technique CRISPR-Cas9 projects benefits and risks of genetically manipulating and altering living organisms in order to bring about characteristics that are favorable to themselves and to humans. With an interdisciplinary method, involving Philosophy, Law, Biosafety and Bioethics, this paper aims to verify the consequences that the use of this technique can bring to the genetic nature of organisms, especially from the ethical and legal points of view. As a legal and biosafety reference, we opted for Brazilian Law n. 11.105/2005 and for philosophical and bioethical reference, we approach the controversy between the German thinkers Jürgen Habermas and Peter Sloterdijk, who analyzed the subject of genetic engineering and the risk of eugenics. It is a theoretical-bibliographic research, which uses deductive reasoning on the legal-philosophical impacts of the CRISPR-Cas9 technique. The practice of genetic engineering, despite the risks, may be an inevitable procedure in the present stage of human development and confronting it with an understanding of legal and bioethical responsibilities becomes essential.

Keywords: *CRISPR-Cas9; genetic manipulation; genetic engineering; biosafety; bioethics.*

INTRODUCCIÓN

La manipulación genética siempre estuvo envuelta en polémicas bioéticas y jurídicas. Sin embargo, en los últimos años una nueva técnica de ingeniería genética ha prometido revolucionar los costosos procesos de alteración genética.

La técnica del CRISPR-Cas9 permite sustituir fragmentos de la cadena de ADN por otros, corrigiendo “fallas” genéticas o insertando caracteres benéficos en un determinado organismo.

La posibilidad de tener el control sobre el genoma y las características genéticas de los organismos suscita la reflexión sobre los riesgos de una naturaleza proyectada para los intereses humanos y aún los riesgos de prácticas eugenésicas cuando esas alteraciones se vuelven hacia el genoma humano.

La presente investigación presenta un estudio interdisciplinario, involucrando a la Filosofía, el Derecho, la Bioseguridad y la Bioética con el fin de verificar cómo la técnica del CRISPR-Cas9 puede repercutir en lo que conocemos como naturaleza genética de los organismos vivos, enfrentando los problemas éticos y jurídicos traídos. La referencia jurídica y de Bioseguridad será la Ley brasileña n. 11.105/2005, que aborda las cuestiones de la manipulación e ingeniería genéticas, tanto en células humanas como en otros organismos vivos.

Para reflexionar desde la perspectiva filosófica y bioética, el artículo utiliza la controversia entre los pensadores alemanes Jürgen Habermas y Peter Sloterdijk, que analizaron el tema de la ingeniería genética y del riesgo de la eugenesia.

Se trata, pues, de investigación teórico-bibliográfica, que emplea el razonamiento deductivo de los impactos jurídicos-filosóficos del uso de la técnica del CRISPR-Cas9.

Para ello, se inicia por una exposición de lo que consiste en la técnica del CRISPR-Cas9, en sus aspectos biológicos y biotecnológicos.

Enseguida, se aborda el tratamiento legal de la Bioseguridad en Brasil. Después de contextualizar la Bioseguridad y su desarrollo, se analizan algunos dispositivos de la Ley n. 11.105/2005, pretendiendo dar un panorama de su tratamiento jurídico, dando énfasis a las normas referentes a la manipulación e ingeniería genéticas.

Por último, se confronta la técnica del CRISPR-Cas9 con la terapia génica por medio de adenovirus o retrovirus y se hace una exposición de los riesgos de las técnicas frente a la Bioética.

1 CRISPR-CAS9: UN ANÁLISIS

CRISPR es un acrónimo de la expresión en inglés *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas). La primera vez que una secuencia de CRISPR fue identificada ocurrió en un estudio en la bacteria *Escherichia coli* en 1987, aunque todavía no se comprende con tal nombre (ISHINO et al., 1987). Los investigadores japoneses notaron en ciertas secuencias de ADN trozos de genes que no pertenecían naturalmente al genoma de la *Escherichia coli*. A principios de los años 2000, el investigador español Francisco Mojica (2000) identificó el CRISPR en otras diferentes especies, como arqueas y otros microorganismos unicelulares.

El papel del CRISPR se asociaría a una capacidad de defensa natural de bacterias y arqueas contra virus (MAKAROVA et al., 2006), lo que justificaría que los genes que no forman parte del genoma de los organismos estudiados serían adaptaciones a los ataques ocurridos de estos virus:

[...] bacteria and archaea would have sophisticated immune systems. After all, viruses are the most abundant biological agents on the planet, causing roughly infections every second. The selective pressures imposed by viral predation have resulted in the evolution of numerous phage defense systems, but it was only recently that sophisticated adaptive defense systems were identified in both bacteria and archaea (ERP et al., 2015, p. 85).

Tal hipótesis será comprobada en 2007 por científicos de origen estadounidense, francés y canadiense, que trabajaban para Danisco, una compañía alimenticia danesa. Los investigadores partieron de la noción de que muchas bacterias son usadas para la fermentación y procesos biotecnológicos de alimentos, pero que tales bacterias son atacadas por fagos, que a menudo no son combatidas por los procesos habituales (BARRANGOU et al., 2007).

Los investigadores estudiaron una bacteria de fermentación de la leche para la producción de alimentos como el yogurt y el queso llamada *Streptococcus thermophilus*. Ellos hicieron un experimento con bacterias y dos bacteriófagos que ya habían sido aislados por la industria del yogurt. Más nueve fagos fueron generados del experimento entre la bacteria y los dos fagos tomados previamente. Posteriormente, la bacteria

se mostrou imune a los nuevos fagos y los autores se cuestionaron sobre el motivo. Al comparar los ADN de la bacteria y de los nuevos fagos, los autores afirmaron que la resistencia del *Streptococcus thermophilus* se debió al hecho de que CRISPR en el ADN de la bacteria se adaptó al ADN de los fagos: “These results reveal that, on becoming resistant to bacteriophages, the CRISPR locus was modified by the integration of novel spacers, apparently derived from phage DNA.” (BARRANGOU et al., 2007, p. 1710).

En otras palabras:

[...] CRISPR functioned like a molecular vaccination card: by storing memories of past phage infections in the form of spacer DNA sequences buried within the repeat-spacer arrays, bacteria could use this information to recognize and destroy those same invading phages during future infections (DOUDNA, STERNBERG, 2017, p. 56).

Las bacterias, por lo tanto, tendrían una capacidad de recordar los virus que ya le infectaron, a partir del ADN de esos virus, que serían incorporados a los CRISPRs de las bacterias. Cuando las bacterias eran atacadas nuevamente por los virus, ellas eran resistentes.

Los estudios en las bacterias serían apenas el inicio del análisis sobre el CRISPR. A partir de entonces, una serie de artículos se inclinó sobre él, sin embargo, sin entender cómo ocurría todo el procedimiento implicado. Sin embargo, ya se sabía, que el proceso para la resistencia de las bacterias dependía de la actuación de moléculas guía de ARN. Un estudio verificó que el ARN sería el responsable de coordinar el reconocimiento y la destrucción de las infecciones viróticas, y que ello implicaría el sistema de defensa CRISPR. Las moléculas de ARN eran producidas por las células, a través del CRISPR, para combatir las secuencias del ADN del virus invasor (BROUNS et al., 2008). En resumen,

CRISPR loci are transcribed, and the long primary transcript is processed into a library of short CRISPR-derived RNAs (crRNAs) that each contain a sequence complementary to a previously encountered invading nucleic acid. Each crRNAs is packaged into a large surveillance complex that patrols the intracellular environment and mediates the detection and destruction of foreign nucleic acid targets (WIEDENHEFT; STERNBERG; DOUDNA, 2012, p. 331).

Además de CRISPR y de la participación del ARN en su desempeño, la atención de los investigadores también debería centrarse en el *Cas genes*, que está presente en la región de los genomas de la bacteria y que contiene tipos especiales de proteínas denominadas enzimas, que funcionan como catalizadores de las reacciones moleculares en las células. Así, al comprender el papel de la proteína *Cas* en ese proceso, podrían entender cómo el CRISPR funciona realmente (DOUDNA, STERNBERG, 2017, p. 62).

Blake Wiedenheft, un investigador que trabajaba con Jennifer Doudna, una de las que vendría a descubrir la capacidad de CRISPR en “cortar” cualquier tipo de gen, logró separar innumerables proteínas *Cas* en un experimento (DOUDNA, STERNBERG, 2017, p. 63-64). En el caso de las proteínas, Casí, Wiedenheft et al. (2009) encontraron una proteína enzima *CasI*, que tenía la capacidad de cortar el ADN, lo que sugeriría que la proteína tenía un papel a lo largo del proceso de constitución del sistema de defensa y adecuación de los ADNs de los organismos a los ataques de virus. Otras proteínas *Cas* han sido manipuladas y descubiertas. En fin, se puede elucidar que los sistemas de defensa bacteriana tenían varios tipos de proteínas *Cas*, que poseían la función de “buscar” y “cortar” (“clivar”) los ADNs viróticos, impidiendo su acción. Se descubrió así, la actuación del medio de defensa que involucra al CRISPR. Inicialmente, la molécula de CRISPR RNA (crRNA), que posee diez u once diferentes proteínas *Cas*, actúa en la conservación a los ataques de los ADN de los virus, localizándolos. A continuación, las proteínas enzimas *Cas* actúan, “cortando” el ADN objetivo (DOUDNA, STERNBERG, 2017, p.63; 66). Este proceso inactiva los genes de los virus e impide que ellos actúen.

De entre as proteínas *Cas* estudiadas, la que causó mayor impacto ha sido la *Cas9* (que quedará conocida como parte del sistema CRISPR tipo II¹). Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier comandaron una equipe que descubrió el singular papel de la *Cas9*:

They had independently been teasing out the roles of various CRISPR-associated proteins to learn how bacteria deploy the DNA spacers in their immune defenses.

¹ Sobre una explicación técnica sobre los tipos de sistemas CRISPR/Cas: “There are three types of CRISPR/Cas systems (21–23). The type I and III systems share some overarching features: specialized Cas endonucleases process the pre-crRNAs, and oncemature, each crRNA assembles into a large multi-Cas protein complex capable of recognizing and cleaving nucleic acids complementary to the crRNA. In contrast, type II systems process pre-crRNAs by a different mechanism in which a trans-activating crRNA (tracrRNA) complementary to the repeat sequences in pre-crRNA triggers processing by the double-stranded (ds) RNA-specific ribonuclease RNase III in the presence of the Cas9 (formerly Csn1) protein (fig. S1) (4, 24). Cas9 is thought to be the sole protein responsible for crRNA-guided silencing of foreign DNA (25–27).” (JINEK et al., 2012, p. 16).

But the duo soon joined forces to focus on a CRISPR system that relies on a protein called Cas9, as it was simpler than other CRISPR systems.

When CRISPR goes into action in response to an invading phage, bacteria transcribe the spacers and the palindromic DNA into a long RNA molecule that the cell then cuts into short spacer-derived RNAs called crRNAs. An additional stretch of RNA, called tracrRNA, works with Cas9 to produce the crRNA [...] (PENNISI, 2013, p. 834).

Los descubrimientos hasta aquí ocurrían a nivel natural. La gran cuestión que surgió a continuación es si los investigadores podrían, ellos mismos, valerse de la Cas9 para manipular y cortar manualmente otras secuencias de ADN: “What we wanted to do next was confirm that we could engineer Cas9 and the RNA molecules to target and cut any DNA sequence of our choice.” (DOUDNA, STERNBERG, 2017, p.81).



Ilustraciones sobre el método CRISPR-CAS9: Izquierda – Corte del DNA; Derecha – Manipulación do DNA. Créditos: Renato Serra

Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier y el equipo resolvieron hacer un experimento para comprobar las hipótesis planteadas acerca del CRISPR-Cas9. Decidieron usar genes de una medusa para el experimento. El investigador Martin Jinek hizo el proceso manualmente de la actuación del CRISPR y del *Cas9*. Se eligió cinco diferentes secuencias de genes y preparó “químicamente” cinco moléculas de ARN para combinarlos. Entonces, incubó el RNA con el *Cas9* y el ADN de la medusa y esperó el resultado. Verificó, entonces, que el ADN de la medusa estaba cortado. Las moléculas de RNA habían actuado en el exacto lugar donde el investigador había seleccionado para el “corte”, ocurrido a través del “*Cas9*”. ¡Estaba validada y construida una nueva tecnología capaz de editar cualquier genoma en cualquier organismo! (DOUDNA; STERNBERG, 2017, p. 82-83). Sin describir propiamente la investigación relatada, la novedad acerca de la manipulación CRISPR / *Cas9* fue referida en un artículo del mismo cuerpo de científicos que salió en agosto de 2012:

Our study further demonstrates that the Cas9 endonuclease family can be programmed with single RNA molecules to cleave specific DNA sites, thereby raising the exciting possibility of developing a simple and versatile RNA-directed system to generate dsDNA breaks for genome targeting and editing (JINEK et al., 2012, p. 816).

Este estudio desencadenaría una serie de investigaciones que involucrar a CRISPR y sus potencialidades. Varios artículos iban a trabajar la edición genética de diferentes tipos de células. Además de la industria láctea, que ya se valía de las incipientes aplicaciones del CRISPR, varias otras áreas pasarían a beneficiarse de la técnica, tales como el agronegocio, otras áreas de alimentación, la biotecnología y el área médica.² El motivo para el progreso de investigaciones con CRISPR involucró la capacidad de manipulación genética, pero también la facilidad de manipulación y el bajo costo: “But the real reason that CRISPR exploded onto the biotech scene with such force and vitality was its low cost and ease of use. CRISPR finally made gene editing available to all scientists.” (DOUDNA; STERNBERG, 2017, p. 111). Otro hecho que ha contribuido para la revolución del CRISPR es el avance de la tecnología computacional:

Computers have also made gene editing easier than ever before. Using advanced algorithms that incorporate all the relevant design principles, including empirical data from the scientific literature on what kinds of targeting sequences work better than others, various software packages offer researchers an automated, one-step method to build the best version of CRISPR to edit a given gene (DOUDNA; STERNBERG, 2017, p. 112).

Los avances continuaron. En mayo de 2013, Wang et al. (2013) hicieron un experimento con el CRISPR que también abriría innumerables posibilidades para lo que tal vez sea uno de los grandes dilemas que el método tendría que enfrentar: la manipulación de células germinales y embriones. Además de la primera edición celular embrionaria, la investigación fue capaz de hacer varias manipulaciones simultáneamente. Y a pesar de que la técnica empleada manoseó un embrión, ella abrió la posibilidad para que el CRISPR pudiera ser usado en óvulos y espermatozoides, lo que permitiría transmitir cambios genéticos para las generaciones posteriores: “[...] it seemed that CRISPR could be injected into any species’ germ cells (eggs and sperm) or embryos, and the resulting genetic changes would

² Para información sobre la entrada de la técnica CRISPR en el mercado Cf. ERP et al., 2015.

be faithfully copied into all the cells and forever transmitted to future offspring” (DOUDNA; STERNBERG, 2017, p. 98).

Incluso antes de que la técnica CRISPR se utilizara oficialmente en la edición de embriones humanos en Estados Unidos, varios científicos firmaron un manifiesto denominado *Don't edit the human germ line*, en que clamaron a sus pares para que no desarrollasen tal investigación antes de que una seria discusión ética fuera levantada. El texto llama la atención al hecho de que hasta ese momento, marzo de 2015, varias investigaciones que usaban la técnica CRISPR ya venían siendo hechas con otros animales, lo que sería un paso para la investigación en células germinales (óvulo y espermatozoide) humanas: “Studies using gene-editing in animals such as rats, cattle, sheep and pigs, indicate that it is possible to delete or disable genes in an embryo — a simpler process than actually correcting DNA sequences — in only some of the cells (LAMPHER et al., 2015, p. 411). Las manipulaciones con células germinales humanas ya venían siendo hechas con otras técnicas, pero, con el CRISPR, las alteraciones podrían ser transmitidas para las generaciones posteriores. Debido a posibles riesgos, muchos países que tienen capacidad técnica para hacer manipulaciones genéticas en células germinales se valen del aspecto jurídico para prohibir las alteraciones:

Many countries do not have explicit legislation in place permitting or forbidding genetic engineering in humans — considering such research experimental and not therapeutic (see go.nature.com/uvthmu). However, in nations with policies regarding inheritable genetic modification, it has been prohibited by law or by measures having the force of law. This consensus is most visible in western Europe, where 15 of 22 nations prohibit the modification of the germ line. Although the United States has not officially prohibited germline modification, the US National Institutes of Health's Recombinant DNA Advisory Committee explicitly states that it “will not at present entertain proposals for germ line alterations” (see go.nature.com/mgscb2) (LAMPHER et al., 2015, p. 411).

El hecho de que existan legislaciones más duras en países de occidente europeo abre una mayor posibilidad de la manipulación genética a nivel germinativo con la técnica CRISPR ocurrir en los demás países, como será visto posteriormente.

El manifiesto de Lamphier et al. (2015) es explícito en afirmar que el gran temor es la práctica eugenésica y los posibles daños al propio linaje humano, por lo que un debate público con especialistas, académicos

y la opinión pública es fundamental para que se pueda discutir si y en qué circunstancias la técnica de manipulación a nivel germinativo en humanos debe ocurrir, lo que no implicaría, sin embargo, excluir toda investigación que involucre manipulación genética.

El 28 de octubre de 2016 la técnica CRISPR-Cas9 fue probada por primera vez en un ser humano. Un equipo chino, liderado por el oncólogo Lu You, de la Universidad de Sichuan, en Chengdu, modificó células con la técnica CRISPR para combatir un cáncer de pulmón en un paciente. El proceso consistió en la retirada de células inmunes de la sangre del paciente, que fueron manipuladas con el CRISPR-Cas9. De esta forma, fue desactivado (cortado) un determinado gen, que tiene como función codificar la proteína PD-1. Tal proteína, eventualmente, perjudica la respuesta inmune de las células, provocando la proliferación de cánceres. Las células editadas fueron cultivadas y su número aumentó. Posteriormente, fueron nuevamente inyectadas en el paciente. La esperanza del equipo es que las células editadas sin el PD-1 ataquen el cáncer (CIRANOSKI, 2016).

El tratamiento descrito anteriormente fue contra el cáncer, sin embargo, se debe enfatizar que el método CRISPR-Cas9 se ha aplicado al estudio de diversas enfermedades, por el hecho de poder revertir mutaciones o cambiar un gen dañado por otros sanos, aunque existan enfermedades que, de momento, no son potencialmente tratadas por el CRISPR-Cas9:

Beyond cancer, HIV, and the genetic disorders discussed thus far, a quick survey of the published scientific literature reveals a growing list of diseases for which potential genetic cures have been developed with CRISPR: achondroplasia (dwarfism), chronic granulomatous disease, Alzheimer's disease, congenital hearing loss, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), high cholesterol, diabetes, Tay-Sachs, skin disorders, fragile X syndrome, and even infertility. [...] There are all sorts of disorders — from autism to heart disease — that don't show significant genetic causation or are caused by a complex combination of genetic variants and environmental factors. In these cases, gene editing may be of more limited use (DOUDNA; STERNBERG, 2017, p. 181-182).

Los beneficios con CRISPR-Cas9 y el impacto real de su técnica contribuyeron a que las *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* (2017) de los Estados Unidos hiciera un informe nombrado *Human Genome Editing: science, ethics, and governance*³ en que toman una posición favorable a la manipulación genética en embriones y células

³ El informe contiene 310 páginas y trae muchas cuestiones que podrían analizarse de manera detallada. Se optó, intencionalmente, por enfatizar algunos determinados aspectos que se mostraron relevantes para este *paper*.

germinativas, desde que siguiendo algunas directrices. Las conclusiones del comité se pueden resumir en los siguientes principios y observaciones finales:

Genome editing holds great promise for preventing, ameliorating, or eliminating many human diseases and conditions. Along with this promise comes the need for ethically responsible research and clinical use.

RECOMMENDATION 2-1. The following principles should undergird the oversight systems, the research on, and the clinical uses of human genome editing:

1. Promoting well-being
2. Transparency
3. Due care
4. Responsible science
5. Respect for persons
6. Fairness
7. Transnational cooperation (NATIONAL..., 2017, p. 182)

Estos principios, a su vez, van a resultar en responsabilidades para la edición del genoma humano. A continuación, se explica cada uno de los principios enumerados y sus respectivas responsabilidades vinculadas.

1. La promoción del bienestar: se debe siempre buscar el beneficio (principio de la beneficencia) y la prevención de los daños (principio de no maleficencia) de los involucrados en las investigaciones → Las responsabilidades procedidas son: a) usar la edición de genoma humano para tratamientos o prevención de enfermedades y no aplicarla en casos de gran incertidumbre; b) buscar los beneficios teniendo también en cuenta los riesgos involucrados.

2. Transparencia: se debe dar información a los interesados de forma clara y comprensible → Las responsabilidades procedidas son: a) comprometimiento con la exposición del mayor número de informaciones y de manera rápida; b) ceder informaciones para la construcción de políticas públicas.

3. Debido al cuidado: se debe tener un cuidado con los involucrados, actuando solamente basado en firmes evidencias → La responsabilidad procedida es: actuar con precaución y frecuente reevaluación de las acciones, teniendo también en cuenta las opiniones culturales.

4. Ciencia responsable: se debe actuar basado solamente en altos estándares de investigación, siguiendo las directrices de normas internacionales y profesionales. → Las responsabilidades procedidas son: a) hacer investigación de alto nivel; b) revisar y evaluar las investigaciones siguiendo los protocolos; c) ser transparente; d) corregir la información equivocada.

5. Respeto por las personas (*persons*): se debe reconocer la dignidad de todos los individuos, respetando sus decisiones particulares, además de tomar a todos los individuos con el mismo valor moral, independientemente de sus propiedades genéticas. → Las responsabilidades procedidas son: a) tener un mismo compromiso con todos; b) respetar las decisiones; c) prevenir prácticas eugenésicas, como las ya practicadas; d) desestigmatizar las deficiencias.

6. Equidad: se deben tratar los casos similares de la misma manera y practicar la justicia distributiva en relación a los riesgos y beneficios. Las responsabilidades procedidas son: a) hacer la distribución de tareas y beneficios de las investigaciones; b) permitir el acceso universal y equitativo de los beneficios obtenidos por las investigaciones.

7. Cooperación transnacional: debe haber una colaboración internacional de investigación, teniendo en cuenta los diferentes contextos culturales. Las responsabilidades procedidas son: a) tener respeto por las diferentes políticas nacionales; b) buscar normas comunes; c) compartir datos obtenidos.

Probablemente, el informe alentó que las investigaciones con embriones fueran realizadas en los Estados Unidos con la técnica CRISPR-Cas9. Algunos meses después, esto se confirmó a través de una investigación que involucró a investigadores de diferentes nacionalidades y liderados por Shoukhrat Mitalipov, investigador de la *Oregon Health and Science University*, en Portland. Fue el primer experimento con embriones en Estados Unidos, financiado por sectores privados, ya que el gobierno estadounidense no financia trabajos que involucren embriones humanos (LEDFORD, 2017). Los autores usaron la técnica del CRISPR-Cas9 para rectificar una mutación generadora de enfermedades en embriones. La investigación consistió en trabajar la mutación de un gen llamado MYBPC3, generadora de la cardiomiopatía hipertrófica, una enfermedad que resulta en insuficiencia cardíaca y es la causa más común de muerte súbita en atletas jóvenes y sanos. La tasa de embriones manipulados que no tenían el gen mutante fue alta⁴. El pionerismo de la investigación en suelo

⁴ Los resultados del experimento, que se debían a la técnica CRISPR-Cas9, fueron cuestionados posteriormente por EGLI, Dieter et al. (2018). Sin embargo, a efectos de análisis, lo más importante es la

estadounidense colocó al país en una disputa silenciosa con China por las investigaciones embrionarias con la técnica CRISPR-Cas9.

A mediados de 2018, el método CRISPR-Cas9 recibió dos pesados reveses: por un lado, dos textos (HAAPANIEMI et al., 2018; IHRY et al., 2018) mostraron evidencias de que la edición genética con CRISPR-Cas9 favorece la aparición de tumores, por otro, un estudio (KOSICKI; TOMBERG; BRADLEY, 2018) destacó que CRISPR-Cas9 puede causar mayor destrucción genética de lo que los expertos pensaban. A pesar de no ser estudios que colocan en cuestión definitivamente la técnica, ellos advierten para posibles daños colaterales que deben ser más profundizados.

En el primer caso, a pesar de investigar tipos diferentes de células, células epiteliales del pigmento de la retina humana (HAAPANIEMI et al., 2018) y células madre pluripotentes humanas (*human pluripotent stem cells* – hPSCs) (IHRY et al., 2018), los investigadores notaron que el corte en el ADN con el CRISPR-Cas9 activa un gen denominado p53, que tiene la función de lidiar con el daño causado por el corte: “Here, we report that genome editing by CRISPR-Cas9 induces a p53-mediated DNA damage response [...]” (HAAPANIEMI et al., 2018, p. 927). Es como si el organismo intentase adaptarse después del corte, haciendo que muchas veces el CRISPR no tenga la eficacia esperada: “The toxic response to DSBs⁵ was P53/TP53-dependent, such that the efficiency of precise genome engineering in hPSCs with a wild-type p53 gene was severely reduced (IHRY et al., 2018, p. 939). Es decir, el efecto del CRISPR dependería de la no actuación del gen p53. “These results suggest that p53 inhibition may improve the efficiency of genome editing of untransformed cells and that p53 function should be monitored when developing cell-based therapies utilizing CRISPR-Cas9” (HAAPANIEMI et al., 2018, p. 927). Pero el problema está justamente en eso, pues cuando p53 no actúa (naturalmente o inducido), el riesgo de cáncer aumenta exponencialmente, lo que sugerir, en principio, un riesgo en el uso de la técnica: “P53 inhibition could alleviate toxicity but has the potential to increase off-target mutations and poses a risk for cancer.” (IHRY et al., 2018, p. 945). Pero, también, un mayor control en su aplicación: “Controlling DNA damage signaling, such that efficient gene correction can occur but the formation and selection of potentially tumorigenic cells are suppressed, will be important in developing safer and more efficient next generation genome editing technologies.” (HAAPANIEMI et al., 2018, p. 930).

La investigación conducida por Kosicki, Tomber y Bradley

manipulación de embriones en los Estados Unidos del experimento anteriormente mencionado.

5 Del inglés “double-strand breaks” del ADN.

(2018), a su vez, percibió que el uso de CRISPR-Cas9 causa efectos destructivos en lugares diferentes donde ocurrió el corte del ADN, destruyendo otros ADN que no estaban involucrados en el proceso, lo que puede causar serias consecuencias patogénicas, incluso con el surgimiento de genes causantes de cáncer:

In the clinical context of editing many billions of cells, the multitude of different mutations generated makes it likely that one or more edited cells in each protocol would be endowed with an important pathogenic lesion. Such lesions may constitute a first carcinogenic 'hit' in stem cells and progenitors, which have a long replicative lifespan and may become neoplastic with time (KOSICKI; TOMBERG; BRADLEY, 2018, p. 770).

En la visión de los autores, ha habido una negligencia en las investigaciones involucrando el uso del CRISPR-Cas9 en ciertos casos, ya que debería ser aún más trabajado:

We speculate that current assessments may have missed a substantial proportion of potential genotypes generated by on-target Cas9 cutting and repair, some of which may have potential pathogenic consequences following somatic editing of large populations of mitotically active cells (KOSICKI; TOMBERG; BRADLEY, 2018, p. 765).

A finales de 2018, un experimento usando la técnica CRISPR-Cas9 haría un tumulto en el medio científico: un investigador chino, He Jiankui, de Shenzhen, anunció que implantó embriones manipulados con la técnica CRISPR-Cas9, lo que resultó en el nacimiento de dos niñas gemelas, que serían, por lo tanto, los primeros humanos nacidos editados genéticamente. Su investigación consistió en deshabilitar un gen, denominado CCR5, que permite el acceso del virus del Sida (VIH) en una célula. Su justificación fue la de hacer que los organismos resistentes a la enfermedad, muy común en China y de que los hijos concebidos no tuvieran la enfermedad de los progenitores (él usó padres con VIH y madres sin el virus). El método consistió en:

The gene editing occurred during IVF, or lab dish fertilization. First, sperm was "washed" to separate it from semen, the fluid where HIV can lurk. A single sperm was placed into a single egg to create an embryo. Then the gene editing tool was added.

When the embryos were 3 to 5 days old, a few cells were removed and checked for editing. Couples could choose whether to use edited or unedited embryos for pregnancy attempts. In all, 16 of 22 embryos were edited, and 11 embryos were used in six implant attempts before the twin pregnancy was achieved, He said.

Tests suggest that one twin had both copies of the intended gene altered and the other twin had just one altered, with no evidence of harm to other genes, He said. People with one copy of the gene can still get HIV, although some very limited research suggests their health might decline more slowly once they do (MARCHIONE, 2018).

Hubo serias dudas de la comunidad científica de que la investigación se produjo, ya que no salió en ninguna revista científica que pudiera ser analizada por otros investigadores. También se plantearon interrogantes sobre la forma en que He Jiankui reclutó a los participantes de la investigación, ya que tal vez no hubiera sido claro en cuanto al método empleado. Algunos científicos cuestionaron el hecho de que la edición del gen CCR5 podría también posibilitar el surgimiento de otras enfermedades. No estaba claro también si el investigador procedió de manera correcta ante los órganos competentes y las instituciones involucradas. Hay todavía el cuestionamiento de que existen personas cuyo organismo sufre una mutación natural en el gen CCR5, que los hace inmunes al VIH y que, por eso, la prueba hecha tendría como justificación implícita la pura y simple aplicación de la técnica (MARCHIONE, 2018). Y la cuestión más fundamental: ¿Habría He Jiankui cruzado una línea arriesgada, o habría sido el pionero de algo inevitable?

El supuesto experimento generó una reacción en cadena. Varios científicos han criticado el hecho de que se haya hecho sin todavía haber consenso en el medio científico sobre la edición genética en seres humanos y su implantación. En la propia China, país de origen del autor de la investigación, donde hay autorización para la edición genética, un grupo de 122 científicos escribió una carta abierta en la que llaman He Jiankui de loco y afirman que tal actividad fue un duro golpe en la reputación y el desarrollo científico de China (KOLATA; WEE; BELLUCK, 2018). Algunos días después, el gobierno chino prohibió a He Jiankui de realizar más investigaciones, posteriormente, fue detenido en un hospedaje de la Universidad de Ciencia y Tecnología del sur de China, en Shenzhen, siendo, finalmente, despedido de la misma universidad, donde trabajaba. Las autoridades chinas, que tras una investigación confirmaron los hechos del investigador, probablemente tomarán medidas duras contra él y su equipo, encuadrándolos en acusaciones criminales (RAMZY; WEE, 2019).

2 BIOSSEGURIDAD Y LA LEY BRASILEÑA N. 11.105/2005

Los incipientes experimentos involucrando la técnica CRISPR-Cas9 plantean problemas de seguridad y ética en los procedimientos de manipulación genética.

Cierto es que hay riesgos aún desconocidos y la Bioseguridad debe actuar en la prevención de esos riesgos internos (de laboratorio) y externos (en la liberación de los organismos modificados).

La Bioseguridad es el conjunto de técnicas y procedimientos que actúa junto a las investigaciones con material biológico, buscando la prevención, la eliminación o la disminución de los riesgos a la salud humana y al medio ambiente, así como el mantenimiento del equilibrio de los ecosistemas.

En la actuación junto a la biotecnología, se puede afirmar que la Bioseguridad es más pragmática que la Bioética, porque objetiva implementar procedimientos de seguridad, que deben abarcar actividades de investigación, enseñanza, producción y distribución de inventos y de productos biotecnológicos, así como el desarrollo y la prestación de servicios relacionados con la biotecnología.

Schramm (2010) afirma que la Bioética puede ser considerada un nuevo ámbito de la Filosofía Moral. Su tarea sería observar y discutir los avances biotecnocientíficos. La Bioseguridad sería un nuevo campo de la biotecnología, preocupada por la seguridad de los procedimientos científicos. “En resumen, la bioética analiza la moralidad de las biotecnologías y la bioseguridad calcula y plantea los riesgos inherentes a las biotecnologías desde el punto de vista de su seguridad. (SCHRAMM, 2010, p. 105).

El marco inicial de la bioseguridad contemporánea está en las reuniones de Asilomar, en California, donde en 1975 ocurrió una serie de reuniones, involucrando a importantes científicos que discutían sobre la ética en la investigación. El tema más relevante, en aquel momento, fue la sugerencia de moratoria de investigaciones genéticas, ocurrida el año anterior por una parcela de científicos.

Por medio de esta reunión se establecieron directrices para la seguridad de los experimentos con ADN recombinante. Aunque la expresión “bioseguridad” no fue utilizada en la época, fue el documento de Asilomar que lanzó las bases de la bioseguridad.

Hoy, los procedimientos de bioseguridad se ocupan principalmente de:

- Identificar los riesgos de actividades que involucran el manejo de material biológico;
- Caracterizar los riesgos según la probabilidad de sus efectos y el alcance de sus posibles consecuencias;
- Analizar niveles de exposición aceptables a materiales peligrosos o con riesgos aún desconocidos;
- Evaluar la probabilidad de los efectos negativos de la actividad;
- Y, en caso de daños, evaluarlos y proponer medidas de contención y reparación.

En Brasil, el principal instrumento regulador de la Bioseguridad es la Ley n. 11.105 - Ley de Bioseguridad - sancionada por el Presidente de la República el 24 de marzo de 2005.

En cuanto a aspectos generales, la Ley de Bioseguridad establece normas de seguridad y mecanismos de fiscalización sobre construcción, cultivo, producción, manipulación, transporte, transferencia, importación, exportación, almacenamiento, investigación, comercialización, consumo, liberación en el medio ambiente y descarte de organismos genéticamente modificado, teniendo como directrices el estímulo al avance científico en el área de bioseguridad y biotecnología, la protección a la vida y la salud humana, animal y vegetal, y la observancia del principio de precaución para la protección del medio ambiente (BRASIL, 2005, art. 1º).

La Ley de Bioseguridad trata, como temas centrales, de la investigación con células madre embrionarias y de la investigación y liberación de organismos genéticamente modificados. Sin embargo, también crea restricciones a las manipulaciones genéticas.

La tramitación de la Ley fue tumultuosa, con presión de grupos económicos interesados en la modificación genética de la soja, hasta entonces desreglamentada. Fue durante la tramitación que el Presidente de la República firmó la Medida Provisional n. 223, de 14 de octubre de 2004 - más tarde convertida en la Ley n. 11.092, de 12 de enero de 2005 -, liberando la plantación de la soja transgénica de la cosecha 2004-2005 y la comercialización del producto hasta el 31 de enero de 2006.

Después de la promulgación de la Ley, otra celebración se instauró con relación a la investigación con células madre embrionarias. El 30 de mayo de 2005, el entonces Procurador General de la República, Cláudio

Fonteles, protocolizó una petición cuestionando la constitucionalidad del artículo 5 de la Ley de Bioseguridad, que permite la utilización de embriones humanos excedentes de las técnicas de fertilización *in vitro* en investigaciones y terapias.

El Fiscal General de la República se mostró indignado con el tratamiento normativo dado a la crioconservación de embriones humanos, excedente de fertilización *in vitro*. La utilización de ese, en investigaciones y terapias, implicaba, necesariamente - al menos al tiempo de promulgación de la Ley y proposición de la Acción Directa de Inconstitucionalidad - en la destrucción del embrión.

En el argumento de que “*la vida humana ocurre en la, y desde la fecundación*”, el artículo 5° de la Ley de Bioseguridad ofendería el artículo 1°, III, y el *caput* del artículo 5° de la Constitución Federal. El miembro de la Procuraduría General de la República consideró, pues, embriones humanos como seres constitucionalmente idénticos al ser humano nacido, buscando, para tanto, ayuda en opiniones de médicos, genetistas y biólogos.

El juicio de la ADI n. 3.510-0 se inició en marzo de 2008, ocasión en que se manifestaron por la constitucionalidad del artículo 5 el Ministro Relator Dr. Carlos Ayres de Britto y la entonces Presidenta del Supremo Tribunal Federal, Ministra Ellen Gracie. La sección fue suspendida en razón de solicitud de vista del Ministro Carlos Alberto Menezes Direito. Retomado el juicio el 28 de mayo de 2008, los Ministros Menezes Direito y Ricardo Lewandowski votaron por la parcial procedencia del pedido de inconstitucionalidad del artículo 5 de la Ley de Bioseguridad. La Ministra Carmen Lúcia Rocha y el Ministro Joaquim Barbosa lo juzgaban improcedente. Por la improcedencia manifestaron, también, los Ministros Eros Grau y Cezar Peluso, pero con ciertas salvedades, en los términos de sus votos. El juicio fue suspendido y reanudado al día siguiente, el 29 de mayo de 2008. Cogidos los votos de los demás ministros (Min. Celso Mello, Min. Marco Aurélio y Min. Gilmar Mendes) (BRASIL, 2008).

Al fin y al cabo, el Supremo Tribunal Federal, por mayoría y en los términos del voto del Relator, juzgó improcedente el pedido constante en la Acción Directa de Inconstitucionalidad n. 3.510-0, vencidos parcialmente, en diferentes extensiones, los Ministros Menezes Direito, Ricardo Lewandowski, Eros Grau, Cezar Peluso y Gilmar Mendes, siendo entonces permitida la investigación con células madre embrionarias, especialmente a partir de la diferenciación del tratamiento jurídico dado al nacer de aquel que se dedica al embrión no gestado y congelado como excedentario de técnicas de reproducción humana asistida (BRASIL, 2008).

Las investigaciones y terapias con embriones humanos son permitidas por la Ley de Bioseguridad sólo en cuanto a las células madre, siendo prohibida cualquier técnica de ingeniería genética, de donde se puede inferir que también está prohibida la técnica CRISPR-Cas9. El art. 24 tipifica como crimen, y castiga con detención, de 1 a 3 años, y multa, la conducta de utilizar embrión humano en desacuerdo con las disposiciones del art. 5º, es decir, la utilización de los embriones debe cumplir los siguientes requisitos: a) la investigación y la terapia deben tener por objeto células madre; b) los genitores deberán consentir expresamente en la utilización; c) aprobación previa de los comités de ética en investigación de las instituciones de investigación y servicios de salud involucrados; y d) no se destinan a la comercialización de material biológico (BRASIL, 2005).

La alteración genética en embrión recibió una tipificación propia, siendo un crimen punible con reclusión, de 1 a 4 años, y multa (BRASIL, 2005, art. 25).

También es vedada la ingeniería genética en célula germinal humana, lo que fue incluido en el tipo del art. 25, con las mismas sanciones relativas al embrión.

La prohibición de ingeniería genética en embriones y células germinativas humanas fue insertada con el objetivo de evitar una posible eugenesia, o incluso prácticas abusivas e invasivas.

Por último, la Ley de Bioseguridad prohíbe la clonación humana, en cualquiera de sus formas, sea reproductiva o terapéutica (BRASIL, 2005).

La clonación es el proceso de reproducción asexual, producido artificialmente, basado en un único patrimonio genético, con o sin utilización de técnicas de ingeniería genética. Si es clonación reproductiva, el objetivo final será la obtención de un nuevo individuo, genéticamente igual al anterior. Si la clonación es terapéutica, su objetivo será la producción de células genéticamente idénticas que puedan ser utilizadas en tratamiento médico.

La clonación está prohibida por medio del artículo 26, que prevé el castigo de 2 a 5 años de reclusión y multa para aquel que la realiza (BRASIL, 2005).

3 BIOÉTICA Y TERAPIA GÉNICA

En cuanto a la salud humana, la técnica CRISPR-Cas9 abre margen para el perfeccionamiento y la ampliación de la terapia génica, que consiste en el tratamiento de enfermedades, heredadas o adquiridas, en que se manipulan los genes defectuosos a fin de alcanzar la curación o estancamiento de la anomalía.

En teoría, la terapia génica puede realizarse en células somáticas y células germinativas, aunque en estas últimas el riesgo es mucho mayor, pues la alteración de los gametos puede resultar alteraciones inesperadas, como malformaciones y enfermedades hasta entonces desconocidas. Hay, incluso, el riesgo de generar problemas recesivos que podrán manifestarse sólo en generaciones futuras.

Antes de la técnica CRISPR-Cas9, la terapia somática era realizada por un vector, retrovirus o adenovirus, que inserta el nuevo material genético en las células enfermas. Los virus actúan como vectores eficientes por poseer una programación genética que los lleva a transferir su material genético al organismo infectado.

Algunos retrovirus y adenovirus poseen amplia capacidad de propagación de su material genético sin destrucción de las células del organismo invadido. En la terapia somática, se retira parte del genoma del virus, manteniendo su capacidad de reproducción y transferencia, y se inserta el material genético sano a ser transportado. Al infectar las células del paciente, el virus transfiere el material genético que está portando a las células enfermas del organismo, modificando su estructura (SÁ; NAVES, 2018).

La técnica del CRISPR-Cas9 no se utiliza de otro organismo, como el retrovirus o el adenovirus. El CRISPR es una secuencia de ADN que se puede repetir varias veces, con secuencias únicas entre las repeticiones, y que permite cortar el ADN en lugares específicos. El Cas9 es la enzima responsable de este corte. Entonces, por medio de una cadena guía de ARN, se retira un pedazo del ADN cortado y lo sustituye por otro.

Aparentemente más eficaz, la técnica de CRISPR-Cas9 sería más precisa que la terapia por intermedio del virus.

Watson y Berry (2005) cuentan que la primera exitosa terapia génica se produjo en 1990 en los *National Institutes of Health*. Las pacientes fueron dos niños que padecían la deficiencia de adenosina deaminasa (ADA), Ashanti DeSilva, de cuatro años, y Cindy Cutshall, de nueve años.

La ADA, que ocurre por la ausencia de una enzima, “desactiva” el sistema inmunológico, dejando al paciente vulnerable a cualquier enfermedad.

Células del sistema inmunológico de las dos niñas fueron recogidas y cultivadas en laboratorio, y luego infectadas por retrovirus conteniendo el material genético deseado. El ADN del retrovirus fue transferido a las células, que fueron reinsertadas en las pacientes. Varias infusiones se realizaron durante algunos meses. Paralelamente a la terapia génica, las niñas fueron sometidas a la sustitución enzimática, por exigencia del *National Institutes of Health*.

Watson y Berry reportan los resultados:

Puedo atestar personalmente que Cutshall parecía una niña muy sana de once años cuando ella y su familia visitaron Cold Spring Harbor en 1992. Once años después, sin embargo, los resultados no se mostraron tan concluyentes. El funcionamiento del sistema inmunológico de DeSilva está cerca de lo normal, pero sólo cerca de un cuarto de sus células T provino de la terapia génica. La sangre de Cutshall tiene una proporción aún menor de células T provenientes de la terapia, aunque su sistema inmunológico también está funcionando bien. Sin embargo, es difícil decir exactamente cuánto de esta mejora se debe a la terapia génica y cuanto es una consecuencia del tratamiento enzimático continuo. El resultado, pues, es demasiado ambiguo para ser interpretado como un éxito inequívoco de la terapia génica (WATSON; BERRY, 2005, p. 377-378).

Algunos problemas pueden ser señalados en este tipo de terapia, como demuestra el propio caso de DeSilva y Cutshall. Las células sometidas al tratamiento tienen un pequeño tiempo de vida, lo que significa que el material genético sano generalmente no puede alcanzar la totalidad de las células enfermas. También es clara la dificultad en alcanzar solamente aquellas que necesitan al gen sustituto. En el caso de DeSilva y Cutshall, las células a ser tratadas podían ser obtenidas fácilmente, por tratarse de células del sistema inmunológico.

Por último, la terapia génica somática presenta incalculable potencial oncogénico. Se puede notar este riesgo a partir de un caso ocurrido en Francia, en 2000. En el Hospital Necker, de París, bajo la jefatura de Alain Fischer, dos bebés con ADA fueron sometidos a terapia. La innovación se debió a la utilización de células madre de la médula ósea de los bebés. Así, cuando las células madre se reprodujeran, generaría automáticamente células con genes sanos, en una “corrección genética

autorregenerante.” (WATSON; BERRY, 2005, p. 380).

Los resultados de la terapia fueron increíbles en los primeros años, pero en 2002, se descubrió que uno de los bebés presentaba cuadro de leucemia. Aunque el riesgo oncogénico es real, en el caso de la ADA el resultado obtenido todavía puede ser considerado ventajoso, debido a sus características y dificultades con tratamientos.

Estos riesgos presentados por la terapia génica a través de virus, como el menor tiempo de vida celular y el aumento del potencial oncogénico, también pueden manifestarse en la técnica CRISPR-Cas9, como se ha señalado anteriormente.

Además de estos riesgos, Habermas (2016) plantea importantes cuestiones éticas a ser consideradas en la producción de seres humanos programados genéticamente. Hay, con esas técnicas, una alteración de la “autocomprensión ética de la especie” que rompe con la noción existencial de lo que somos y nos conduce a una posibilidad de disposición orgánica construida. De algo dado, se pasa a lo que nos *damos* como organismo.

Además, hay una gran preocupación del filósofo alemán con la autocomprensión de la propia persona editada genéticamente: “No podemos excluir el hecho de que el conocimiento de una programación eugénica del propio patrimonio hereditario limita la configuración autónoma de la vida del individuo y mina las relaciones fundamentalmente simétricas entre personas libres e iguales. “ (HABERMAS, 2016, p. 33)

El permiso para interferir en el genoma en busca de contribución a la salud de la persona puede ser visto como beneficioso, pero muy tenue el límite que orienta lo que es bueno, preferible o malo. ¿Qué es realmente terapéutico y qué es sólo deseable?

Una intervención genética no abre el espacio de comunicación para dirigirse al niño planeado como una segunda persona e incluirla en un proceso de comprensión. [...] Las intervenciones eugenésicas de perfeccionamiento perjudican la libertad ética en la medida en que someten a la persona en cuestión a intenciones fijadas por terceros, que ella rechaza, pero que son irreversibles, impidiéndole comprender libremente como el autor único de su propia vida. Puede ser más fácil identificarse con capacidades y aptitudes que con disposiciones o hasta calidades; sin embargo, para la resonancia psíquica de la persona en cuestión, importa sólo la intención que estaba ligada al propósito de la programación. Sólo en el caso de evitar males extremos y altamente generalizados, es que surgen buenos motivos para aceptar el hecho de que el individuo afectado concordaría con el objetivo eugenésico (HABERMAS, 2016, p. 86-88).

La posición de Habermas en la obra *El futuro de la naturaleza humana* fue una respuesta a un escrito del también filósofo alemán Peter Sloterdijk⁶, que se convertiría en la obra *Reglas para el parque humano: una respuesta a la carta de Heidegger sobre el humanismo*. Sin volver propiamente a la querrela entre los dos pensadores, es importante destacar el posicionamiento de Sloterdijk frente al avance tecnocientífico.

Para Sloterdijk, el occidente fue marcado por el humanismo, una determinada formación que tendría la capacidad de contener los instintos destructivos humanos: “The latent message of humanism, then, is the taming of men. And its hidden thesis is: reading the right books calms the inner beast” (SLOTERDIJK, 2009, p. 15). En ese sentido, hay una creencia en el humanismo de que los humanos son influenciables y de que es fundamental ofrecer un cierto tipo de control. Las tendencias bestializadoras y tendencias domesticadoras estarían en constante embate en el ser humano: “The label of humanism reminds us (with apparent innocuousness) of the constant battle for humanity that reveals itself as a contest between bestializing and taming tendencies.” (SLOTERDIJK, 2009, p. 15).

Al interpretar la *Carta sobre el humanismo*, de Heidegger, escrita después de la Segunda Gran Guerra, en 1946, Sloterdijk, partiendo de la crítica de aquel de que el humanismo (y sus derivaciones, el cristianismo, el marxismo y el existencialismo) está inserto en la tradición metafísica del olvido del ser, percibe el siguiente cuestionamiento formulado por Heidegger, que pone en cuestión el humanismo: “Why should humanism and its general philosophical self-representation be seen as the solution for humanity, when the catastrophe of the present clearly shows that it is man himself, along with his systems of metaphysical self-improvement and self-clarification, that is the problem?” (SLOTERDIJK, 2009, p. 17). Después de dos grandes guerras, hechas por una Europa educada y humanista, nada más natural que cuestionar la formación que se ha guiado en el humanismo y su concepción milenaria de que el ser humano es un *animal rationale*. Lo que interesa a Sloterdijk de su lectura de Heidegger es el hecho del humanismo, como domesticación humana, haber sido criticado. ¿Qué poner, entonces, en el lugar?

6 El debate Habermas-Sloterdijk tuvo origen cuando algunos periodistas publicaron fragmentos descontextualizados de una conferencia de Sloterdijk (originalmente presentada el 15 de junio de 1997 en la ciudad de Basilea, en un evento sobre el humanismo y luego reanudada en junio de 1999 en un coloquio sobre Heidegger y Levinas en Elmau y que dará origen al texto *Reglas para el parque humano*), dando a entender que el autor estaba a favor de prácticas eugenésicas. La reacción de Habermas, que ocurrirá, inicialmente, en la prensa de manera violenta, resultará en la obra *El futuro de la naturaleza humana*. En nuestra visión, Habermas jamás comprendió efectivamente el texto de Sloterdijk.

What can tame man, when the role of humanism as the school for humanity has collapsed? What can tame men, when their previous attempts at self-taming have led primarily to power struggles? What can tame men, when after all previous experiments to grow the species up, it remains unclear what it is to be a grown-up? Or is it simply no longer possible to pose the question of the constraint and formation of mankind by theories of civilizing and upbringing? (SLOTERDIJK, 2009, p. 20).

En su análisis, Sloterdijk (2009) retoma a Nietzsche para deducir, a partir de ese, que el ser humano es comprendido como teniendo una fuerza domesticadora y una fuerza creadora. La sociabilización acabó produciendo hombres que son domesticados, pero, a través de su fuerza creadora, el hombre creará al superhombre. Es de esa fuerza creadora que Sloterdijk, a pesar de hacer salvedades al pensamiento de Nietzsche, capta la fundamental cuestión de nuestra época: la capacidad, a través de la técnica, de, literalmente, crear “nuevos seres humanos”.

But the discourse about difference and the control of taming and breeding – indeed, just the suggestion about the decline of awareness of how human beings are produced, and indeed of anthropotechnology – these are prospects from which we may not, in the present day, avert our eyes, lest they once again be presented as harmless (SLOTERDIJK, 2009, p. 23).

Sloterdijk, caminando en terreno pantanoso, lo que genera una querrela iniciada, tal vez, por una lectura apresurada de Habermas, afirma que la historia de la cultura es una historia de selección, desde letrados e iletrados, y que hay dos tipos de humanos, los que crean y los que se crean, y que la era de la técnica perpetúa tal división, caminando hacia una problematización a nivel biológico. La humanidad tendrá que debatir, como la técnica CRISPR-Cas9 demostró, los avances técnicos y su capacidad de manipulación de la naturaleza en general y de la humana. Donde el humanismo falló para contener los impulsos destructivos, se tendrá la técnica. Como afirma Sloterdijk, la humanidad no podrá huir a las cuestiones sobre su propia autodeterminación:

But whether this process will also eventuate in a genetic reform of the characteristics of the species; whether the present anthropotechnology portends an explicit future determination of traits; whether human beings as a species can transform birth-fatalities into optimal births and prenatal selection – these are questions with which,

however vague and creepy they may be, the evolutionary horizon begins to glimmer (SLOTERDIJK, 2009, p. 24).

Por último, Sloterdijk (2009) se vuelve a Platón y su obra *El político*, en el que encuentra la noción, ya en los inicios de la cultura occidental, de que el arte de la política es el arte de pastorear la ciudad. Por eso, todo el pensamiento occidental se centró en la insidiosa tarea de pensar la comunidad humana como un parque zoológico, ya que el ser humano es también un animal que quiere, voluntariamente, ser cuidado por otros, los expertos, aquellos que saben cómo unir las mejores cualidades humanas, idea que está más que abierta en esta era biotecnológica y que, inevitablemente, tendrá la técnica CRISPR-Cas9 como uno de los exponentes.

Así, el espacio de la Bioética en esa discusión debe ser ampliado para que permita entender que cualquier decisión al respecto a la técnica CRISPR-Cas9 implicará en una serie de responsabilidades con las generaciones presentes y futuras, siendo forzoso no escapar de sus interferencias en la naturaleza y consecuencias.

Se invoca la Bioética Global como importante agente de reflexión en un tema tan espinoso, puesto que Genética exige una Bioética que se proyecta “en el futuro de los candidatos a un sujeto que no existe, no importa y no tiene sus derechos harmed: futuro generaciones. “Además, también hay otras formas de vida, desde los éxitos se convierte en parte de la filosofía de la naturaleza.” (REIS; NAVES; RIBEIRO, 2018, p. 84)

CONCLUSIÓN

No se puede afirmar con absoluta certeza que la técnica CRISPR-CAS9 se consolidará en el medio científico. La ciencia seria es hecha paulatinamente por medio de pruebas, contrapruebas, experimentos y discusiones. Por lo tanto, hay un largo camino por recorrer. Sin embargo, no se puede negar que el potencial de la técnica es innegable.

El CRISPR-Cas9 tiene la capacidad de adentrar innumerables áreas prácticas que van desde la producción de alimentos, pasando por la manipulación de poblaciones animales, por el área de fármacos y, finalmente, por la biotecnología, con destaque para la manipulación en células germinativas y embriones. Los intereses económicos, sociales, políticos y científicos hacen que el tema a menudo sea abordado de manera exaltada.

Después de presentar la técnica CRISPR-Cas9, de su surgimiento hasta el uso en embriones implantados, el artículo presentó elementos de la Ley de Bioseguridad en Brasil. El texto expuso las preocupaciones con el uso del CRISPR-Cas9 en la práctica eugenésica, pero también plantea la hipótesis de un inevitable uso de la técnica en los seres humanos, habiéndose de los debates entre los pensadores alemanes Habermas y Sloterdijk.

Como la técnica, normalmente, está siempre al frente de una reflexión ética-filosófica y de un posicionamiento jurídico, es extremadamente necesario que ambas áreas (Filosofía y Derecho) reflejen con cuidado los potenciales explosivos de la técnica CRISPR-Cas9. El virtual cambio en todos los aspectos de la realidad hace que la técnica CRISPR-Cas9 objeto claro de estudio para la Filosofía (Ambiental), el Derecho (Ambiental) y la Bioética (Ambiental).

REFERENCIAS

BARRANGOU, Rodolphe et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*, v. 315, p. 1709-1712, mar. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379808>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

BRASIL. *Lei n. 11.105*, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei n. 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória n. 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei n. 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2005/Lei/L11105.htm>. Acesso em: 5 fev. 2019.

BRASIL. Supremo Tribunal Federal. *Ação Direta de Inconstitucionalidade n. 3.510-0*. Constitucional. Ação direta de inconstitucionalidade. Lei de Biossegurança. Impugnação em bloco do art. 5º da Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005 (Lei de Biossegurança). Pesquisas com células-tronco embrionárias. Inexistência de violação do direito à vida. Constitucionalidade do uso de células-tronco embrionárias em pesquisas

científicas para fins terapêuticos. Descaracterização do aborto. Normas constitucionais conformadoras do direito fundamental a uma vida digna, que passa pelo direito à saúde e ao planejamento familiar. Descabimento de utilização da técnica de interpretação conforme para aditar à Lei de Biossegurança controles desnecessários que implicam restrições às pesquisas e terapias por ela visadas. Improcedência total da ação. Relator: Ministro Carlos Ayres de Britto. Brasília, mar.-maio 2008. Disponível em: <<http://www.stf.jus.br/portal/geral/montarMenuPdfPaginado.asp?id=611723&tipo=AC&descricao=Inteiro%20Teor%20ADI%20/%203510>>. Acesso em: 5 fev. 2019.

BROUNS, Stan J. J. et al. Small CRISPR RNAs Guide Antiviral Defense in Prokaryotes. *Science*, v. 321, p. 960-964, 2008. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/321/5891/960.long>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

CYRANOSKI, David. CRISPR gene editing tested in a person. *Nature*, v. 539, p. 479, nov. 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/polopoly_fs/1.20988!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/nature.2016.20988.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2019.

DOUDNA, Jennifer; STERNBERG, Samuel. *A crack in creation: the power to control evolution*. London: Vintage, 2017.

EGLI, Dieter et al. Inter-homologue repair in fertilized human eggs? *Nature*, v. 560, p. E5-E7, ago. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0379-5.pdf>>. Acesso em: 18 jan. 2019.

HAAPANIEMI, Emma et al. CRISPR–Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nature Medicine*, v. 24, p. 927-930, jul. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41591-018-0049-z>>. Acesso em: 18 jan. 2019.

HABERMAS, Jürgen. *O futuro da natureza humana*. Tradução de Karina Jannini. 2ª ed. São Paulo: WMF Martins Fontes, 2016.

IHRY, Robert J. et al. p53 inhibits CRISPR–Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. *Nature Medicine*, v. 24, p. 939-946, jul. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41591-018-0050-6>>. Acesso em: 18 jan. 2019.

ISHINO, Yoshizumi et al. Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *Journal of Bacteriology*, v. 169, p. 5429–5433, 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC213968/>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

JINEK, Martin et al. A Programmable Dual-RNA–Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science*, v. 337, p. 816-821, ago. 2012. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/337/6096/816/tab-pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

KOLATA, Gina; WEE, Sui-Lee; BELLUCK, Pam. Chinese Scientist Claims to Use Crispr to Make First Genetically Edited Babies. *New York Times*, 26 nov. 2018. Disponível em: <<https://www.nytimes.com/2018/11/26/health/gene-editing-babies-china.html>>. Acesso em: 20 jan. 2019.

KOSICKI, Michael; TOMBERG, Kärt; BRADLEY, Allan. Repair of double-strand breaks induced by CRISPR–Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology*, v. 36, n 8, p. 765-771, Aug. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nbt.4192>>. Acesso em: 18 jan. 2019.

LAMPHIER, Edward et al. Don't edit the human germ line. *Nature*, v. 519, p. 410-411, mar. 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/polopoly_fs/1.17111!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/519410a.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2019.

LEDFORD, Heid. CRISPR fixes embryo error. *Nature*, v. 548, p. 13-14, ago. 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/polopoly_fs/1.22382!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/nature.2017.22382a.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2019.

MA, Hong et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*, v. 548, p. 413-419, ago. 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature23305.pdf>>. Acesso em: 18 jan. 2019.

MAKAROVA, Kira S. et al. A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. *Biology Direct*, n. 1, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1462988/pdf/1745-6150-1-7.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

MARCHIONE, Marilynn. Chinese researcher claims first gene-edited babies. *Associated Press*. 26 Nov. 2018. Disponível em: <<https://www.apnews.com/4997bb7aa36c45449b488e19ac83e86d>>. Acesso em: 20 jan. 2019.

MOJICA, Francisco J. et al. Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Molecular Microbiology*, v.36, n.1, p.244-246, 2000. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2958.2000.01838.x>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*. Washington, DC: The National Academies Press, 2017. Disponível em: <<https://www.nap.edu/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance>>. Acesso em: 10 dez. 2018.

PENNISI, Elizabeth. The CRISPR Craze. *Science*, v. 341, p. 833-836, Aug. 2013. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/341/6148/833>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

RAMZY, Austin; WEE, Sui-Lee Scientist Who Edited Babies' Genes Is Likely to Face Charges in China. *New York Times*, 21 Jan. 2019. Disponível em: <<https://www.nytimes.com/2019/01/21/world/asia/china-gene-editing-babies-he-jiankui.html>>. Acesso em: 22 jan. 2019.

REIS, Émilien Vilas Boas; NAVES, Bruno Torquato de Oliveira; RIBEIRO, Luiz Gustavo Gonçalves. A legal-philosophical positioning against the metaphysics of the “isms”: an analysis on animals. *Veredas do Direito*, Belo Horizonte, v. 15, n. 31, p.67-94, Jan.-Apr. 2018.

SÁ, Maria de Fátima Freire de; NAVES, Bruno Torquato de Oliveira. *Bioética e biodireito*. 4ª ed. Belo Horizonte: Del Rey, 2018.

SCHRAMM, Fermin Roland. Bioética, biossegurança e a questão da interface no controle das práticas da biotecnociência: uma introdução. *Revista Redbioética/UNESCO*, ano 1, 1(2), p. 99-110, 2010.

SLOTERDIJK, Peter. Rules for the Human Zoo: A Response to the Letter on Humanism. Translated by Mary Varney Rorty. *Environment and Planning D: Society and Space*. Vol. 27, n. 1, p. 12-28, 2009. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1068/dst3>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

VAN ERP, Paul B. G. et al. The history and market impact of CRISPR RNA-guided nucleases. *Current Opinion in Virology*, v. 12, p. 85-90, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625715000425?via%3Dihub>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

WANG, H. et al. One-Step Generation of Mice Carrying Mutations in Multiple Genes by CRISPR/Cas-Mediated Genome Engineering. *Cell*, v. 153, p. 910-918, 2013. Disponível em: <<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2813%2900467-4>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

WATSON, James D.; BERRY, Andrew. *DNA: o segredo da vida*. São Paulo: Companhia das Letras, 2005.

WIEDENHEFT, B. et al. Structural Basis for DNase Activity of a Conserved Protein Implicated in CRISPR-Mediated Genome Defense. *Structure*, v. 17, p. 904-912, 2009. Disponível em: <<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0969-2126%2809%2900192-0>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

WIEDENHEFT, Blake; STERNBERG; Samuel H; DOUDNA, Jennifer A. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. *Nature*, v. 482, p. 331-338, Feb. de 2012. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature10886>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

Artigo recebido em: 23/07/2018.

Artigo aceito em: 22/02/2019.

Como citar este artigo (ABNT):

GOMES, M. F.; SAMPAIO, J. A. L. Biopirataria e conhecimentos tradicionais: as faces do biocolonialismo e sua regulação. *Veredas do Direito*, Belo Horizonte, v. 16, n. 34, p. XXX-XXX, jan./abr. 2019. Disponível em: <<http://www.domhelder.edu.br/revista/index.php/veredas/article/view/1274>>. Acesso em: dia mês. ano.