

*GABINETE TÉCNICO.  
CENTRO DE ANÁLISIS Y PROSPECTIVA.*

**BOLETÍN DE ANÁLISIS  
Y  
ACTUALIDAD  
INTERNACIONAL**



**AGOSTO 2016**



**GABINETE TÉCNICO DE LA GUARDIA CIVIL  
CENTRO DE ANÁLISIS Y  
PROSPECTIVA**







# Genómica y seguridad

## Implicaciones de los nuevos avances en la edición de genes

### Sistemas CRISPR/Cas

*...un libro absolutamente notable... si bien incurre en muchas omisiones y contiene abundantes hechos de autenticidad dudosa... pero en primer lugar es un poco más barato; y luego, grabada en la portada con simpáticas letras grandes, ostenta la leyenda 'NO SE ASUSTE'.  
Guía del autoestopista galáctico. Douglas Adams.*

#### Introducción

*Es posible que pronto, todos hayamos oído hablar de las tecnologías CRISPR/Cas.*

La labor de las fuerzas y cuerpos de seguridad puede ser en ocasiones ciertamente complicada. Dejando a un lado problemas ya de por sí difíciles, como la lucha contra la delincuencia o el terrorismo y el mantenimiento del orden público, muchas veces garantizar la seguridad de los ciudadanos se parece al trabajo de los astrónomos que deben tratar de impedir que un asteroide destruya nuestro planeta.

Estos científicos, situados en una esfera rocosa que se desplaza por el espacio, deben mirar en todas las direcciones para detectar posibles amenazas y deben asumir que el golpe fatal puede provenir de cualquier sitio<sup>1</sup>. Pero aunque sea difícil, al menos existe el consuelo de saber contra qué amenaza hay que prevenirse. *Su problema es la incertidumbre.*

Para el analista de inteligencia, especialmente en su faceta prospectiva, la misión puede ser más complicada. Frente a un futuro impredecible, debemos considerar la posibilidad de enfrentarnos a amenazas desconocidas. Aquí el trabajo se parece más al del médico que debe proteger, salvaguardar y asegurar la integridad del paciente y para hacerlo debe tener en cuenta una multitud de amenazas. Algunas de ellas serán conocidas, mientras que otras serán nuevas y totalmente desconocidas. Así los analistas de inteligencia, como los médicos, debemos luchar a lo largo de frentes muy amplios, muchas veces no previstos, y ante los que se sitúan numerosos enemigos. *Nuestro problema es la incertidumbre y lo desconocido.*

Por esta razón en el análisis de seguridad –especialmente en los estudios prospectivos– se hace necesario contar con puntos de vista diversos y con la colaboración agregada de la “inteligencia de las multitudes”. Son muchas las posibles amenazas y por tanto son numerosas las materias de las que el analista debe informarse y sobre las que debe tener un conocimiento básico. Se necesitan especialistas que nos puedan informar con exactitud sobre aspectos concretos, pero también generalistas que nos aporten visiones globales de los problemas de seguridad<sup>2</sup>.

Por poner un ejemplo; hace unos años la informática era una disciplina emergente que prometía grandes avances. Hoy sabemos que el progreso que se auguraba ha sido incluso mayor que el que se pensó inicialmente pero también somos

---

<sup>1</sup> *Cómo evitar que un asteroide destruya la Tierra.* Cristina Sáez. La Vanguardia. 30/06/2016.

<sup>2</sup> *El erizo y el zorro.* Isaiah Berlin. Ediciones Península. 2016.

conscientes de que estas tecnologías han traído consigo toda una serie de delitos que, en su momento, simplemente no se tuvieron en cuenta. En la actualidad es inconcebible que una fuerza militar o policial no cuente con especialistas en tecnologías de la información.

Otro tanto ocurre hoy con la biotecnología. Hace pocos años el estudio del ADN parecía ser algo restringido a las universidades y a determinadas aplicaciones en medicina o agricultura. Pero en la actualidad las pruebas de ADN son algo rutinario para las fuerzas policiales, la medicina forense y la administración de justicia en todo el mundo. Aunque la Ley de Enjuiciamiento Criminal española permite considerar cualquier prueba que sea suficientemente acreditativa, sólo con su reforma en 2003 las pruebas de ADN adquirieron la cobertura jurídica necesaria. Esta se vería completada con la aprobación de la Ley Orgánica 10/2007, reguladora de la base de datos policial sobre identificadores obtenidos a partir del ADN.

Los analistas de inteligencia y de prospectiva nos congratulamos como hizo todo el mundo cuando se anunció, *hace tres años*, la disponibilidad de una nueva tecnología de edición genética. La nueva biotecnología era un descubrimiento de tal relevancia que puede permitirnos hoy, como expertos en prospectiva, pronosticar que el próximo premio Nobel de química<sup>3</sup> será para Jennifer Doudna y Emmanuel Charpentier o Feng Zhang y George Church u otros de los investigadores que descubrieron el sistema CRISPR/Cas –entre los que posiblemente se incluya al microbiólogo español Francisco Mojica–. Pero el análisis prospectivo nos exige mirar un poco más lejos.

Ciertos estamentos de la comunidad de inteligencia han llamado la atención sobre esta nueva tecnología de edición genética. La misma fue añadida en 2016 a la lista de posibles amenazas a la seguridad nacional de los Estados Unidos bajo la categoría de “armas de destrucción masiva y proliferación”. El problema es que esta tecnología es de amplia difusión, bajo coste y desarrollo acelerado y especialmente, algo que caracteriza a toda nueva tecnología, tiene capacidad de **uso dual**. Actualmente los sistemas CRISPR/Cas son la única amenaza biológica incluida en la lista estadounidense de amenazas convencionales<sup>4</sup>.

Hablamos de una tecnología inexistente hace apenas tres años y que hoy “su bajo coste y relativa facilidad de uso pone en alerta a las agencias de inteligencia de todo el mundo”. Esto hace que debamos preguntarnos: ¿en qué consiste este nuevo sistema?, ¿cómo nos puede afectar?, ¿qué amenazas implica? En realidad, para el analista de seguridad el peligro que debe considerarse es la increíble velocidad de desarrollo de este avance tecnológico, su facilidad de acceso y su bajo coste –ingredientes desde 60 dólares y kits por 140<sup>5</sup>–.

En este artículo veremos un poco de la historia reciente del desarrollo de la genómica y su increíble velocidad, para luego explicar en qué consiste la nueva tecnología CRISPR/Cas. Veremos las ventajas revolucionarias que nos va a ofrecer en

---

<sup>3</sup> Si la comunidad científica logra ponerse de acuerdo en cuanto a la prelación en los descubrimientos, *Internet Outrage Is Shaping the Battle Over Crispr*. Sarah Zhang. Wired. 20/01/2016.

<sup>4</sup> *Top U.S. Intelligence Official Calls Gene Editing a WMD Threat*. Antonio Regalado. MIT Technology Review. 09/02/2016.

<sup>5</sup> *DIY CRISPR Kits, Learn Modern Science By Doing*. Josiah Zayner. Indiegogo. Agosto 2016.



los próximos años y trataremos de valorar los problemas que puede plantear para la seguridad. Acompañénnos al vertiginoso mundo de la ciencia de la genómica.

## Genómica

### Gen I

Vivimos en la “era de la genómica”. Esta consiste en una aproximación multidisciplinar –apoyada en distintas ciencias biológicas, informáticas, físicas y matemáticas– que estudia el funcionamiento, la secuencia, la evolución y el origen de los genomas. El genoma es el conjunto de genes que posee un organismo o una especie en particular. Se trata de una disciplina reciente: si el ADN se descubrió en 1869 y su estructura en doble hélice se determinó en 1953, el propio término “genómica” no se utilizaría hasta 1986.

La genómica había comenzado una década antes en los años setenta, cuando se empezaron a secuenciar o leer genes, pero si hay que poner una fecha en la que realmente la disciplina despegó fue con la secuenciación del primer genoma bacterial en 1995. En la actualidad la Base de Datos Online de Genomas (Genomes OnLine Database, GOLD) contiene información de las secuencias de miles de genomas y de los proyectos de secuenciación de decenas de miles de ellos<sup>6</sup>. Salvo que sea usted menor de veinte años estamos hablando de una ciencia que ha sido desarrollada en su tiempo de vida. Inicialmente, se trataba de leer el código genético y de darle sentido. La terapia genética, aunque prometedora, seguía eludiendo los esfuerzos de los investigadores.

En 2003 se anunció la secuenciación del genoma humano completo. Se trataba del primer proyecto internacional de “ciencia mayor” en biología, comparable a la Estación Espacial Internacional o el Gran Colisionador de Hadrones en otras disciplinas. Las primeras versiones de referencia del genoma no eran de ningún individuo sino una combinación del ADN de varias personas. Apenas cuatro años después, en 2007, se publicaba el genoma del primer individuo identificable, el genetista y empresario Craig Venter. El Proyecto Genoma Humano costó más de 3.000 millones de dólares y tardó trece años en ser completado. El coste de la secuenciación del genoma de Venter fue de 100 millones y se hizo en menos de cuatro.

El siguiente genoma, el del codescubridor de la estructura del ADN James Watson, se secuenció un año después con un coste de 1,5 millones. En 2010 se secuenció el primer genoma de una persona asiática –un varón anónimo de la etnia han, que supone el 30% de la población humana– al que siguieron en 2011 los genomas de individuos de Nigeria y de Corea. Cuando en 2012 las Islas Feroe anunciaron su intención de secuenciar los genomas de la totalidad de su población el coste de secuenciación individual ascendía a 3.000 dólares<sup>7</sup>. Todo esto nos mostraba que los costes de la tecnología de secuenciación se estaban desplomando. Desde entonces se han secuenciado decenas de miles de genomas humanos.

En la actualidad, empresas privadas como 23andMe ofrecen análisis personales de ADN por menos de 150 dólares aunque su funcionalidad está limitada por razones

---

<sup>6</sup> <http://gold.jgi.doe.gov/statistics>

<sup>7</sup> *Sequencing the genome of an entire population*. Rasmus Kragh Jakobsen. ScienceNordic. 08/07/2012.

legales relativas a la privacidad, discriminación y posible comercialización de los datos. El coste actual de secuenciar un genoma humano completo está en torno a los 1.500 dólares estadounidenses<sup>8</sup>.

## Gen II

La genómica también ha mostrado la gran biodiversidad que nos rodea. Hay genes por todas partes.

Todas las células tienen un genoma –si bien existen excepciones, como los glóbulos rojos– y por tanto estamos rodeados de ADN. Nos alimentamos de genes y bebemos genes; desprendemos ADN con cada célula de nuestros tejidos epiteliales. Pero la fuente más importante del ADN que nos rodea son los microbios.

Individualmente, estamos colonizados por microorganismos. Cada persona es portadora de al menos diez veces más células bacterianas que humanas, concentradas mayoritariamente en el tracto digestivo y haciendo posible la digestión de los alimentos.

La finalización definitiva del Proyecto Genoma Humano (PGH) dejó una gran capacidad de secuenciación ociosa y permitió abordar nuevos estudios, entre ellos el Proyecto Microbioma Humano (PMH) que arrancó en 2008 para caracterizar e identificar los microorganismos asociados al ser humano. En cuatro años se había creado una base de datos de referencia de los microbios de que es portadora una persona sana.

Los microorganismos que nos acompañan nos aportan más genes que los contenidos en nuestro propio genoma –la microbiota de un ser humano tiene un número de genes codificadores de proteínas 300 veces mayor que el contenido en nuestro genoma–. Esto implica que gran parte de nuestro cuerpo y nuestra capacidad genética se basa en especies distintas al *Homo sapiens* y que somos en realidad “quimeras biológicas”.

No son solo los microbios. Nuestro cuerpo es un mosaico genético que se caracteriza por la expresión “un humano, múltiples genomas”<sup>9</sup>. La fuente más común de esta variación genómica es el cáncer y las células precancerosas. También se han encontrado altas tasas de mosaicismo celular en múltiples tejidos en estudios realizados en autopsias. El ser humano puede ser portador de ADN “extraño” y se ha observado que muchas mujeres que han estado embarazadas pueden ser portadoras del ADN de sus hijos muchos años después –en autopsias que estudiaban el cerebro de mujeres que habían estado embarazadas se ha encontrado que hasta el 60% de las neuronas contenían cromosomas Y, pertenecientes a sus hijos varones (es decir, a sus padres)<sup>10</sup>–.

## Gen III

Todos los animales del planeta tienen sus microbiomas propias, y también las plantas en su gran mayoría bajo tierra, en la denominada rizosfera. Finalmente, la Tierra

---

<sup>8</sup> *The Cost of Sequencing a Human Genome*. National Human Genome Research Institute (NHGRI). National Institutes of Health (Estados Unidos). 06/07/2016.

<sup>9</sup> *Genome Mosaicism. One Human, Multiple Genomes*. James R. Lupski. Science, vol. 341, n° 6144. 26/07/2013.

<sup>10</sup> *Some women actually have men on the brain*. Melissa Healy. Los Angeles Times. 27/09/2012.



tiene su propia microbiota en los suelos, el agua y el aire. Una microbiota que ha cambiado y está cambiando por la actividad de los seres humanos<sup>11</sup>.

La metagenómica es el estudio del material genético obtenido de muestras ambientales que posteriormente se introduce en bacterias donde puede reproducirse en condiciones de laboratorio de modo que pueda estudiarse masivamente.

De nuevo se trata de una disciplina novedosa y, de nuevo, Craig Venter con su proyecto Sondeo Oceánico Global (GOS) –lanzado en 2005 para estudiar la diversidad genética microbial de los océanos– la impulsó al aplicar el método de secuenciación por fuerza bruta o "shotgun" a comunidades ecológicas a gran escala. En menos de dos años el proyecto de Venter identificó millones de genes nuevos, doblando el tamaño de las bases de datos de ADN públicas.

Lo que están haciendo ahora los investigadores es secuenciar el ADN de los hábitats de todo el planeta para preguntar: ¿quién está ahí? El estudio más ambicioso en este sentido tiene como objetivo la totalidad del globo: el Proyecto Microbioma de la Tierra (Earth Microbiome Project). Al fin y al cabo cuando miramos a la Tierra desde el espacio lo que vemos no es sino la expresión externa de la molécula de ADN, el genoma planetario. El código genético de todos los seres es un código compartido que desciende del primer genoma y, por primera vez en la historia de nuestro planeta, está siendo leído y escrito no por la naturaleza, sino por el ser humano.

### Ex novo

Hasta hace poco la genómica estaba, por así decirlo, en modo de “sólo lectura” pero los nuevos avances conceptuales y tecnológicos nos están permitiendo escribir el código, programar el software de la vida de un modo cada vez más sencillo y económico. Por ejemplo, en la actualidad estamos en condiciones de crear vida sintética.

En 2003 el grupo de Craig Venter sintetizó en genoma del virus fago *phi X 174* –cuyo genoma fue el primero que se secuenció en 1977– y en 2010 se creaba la primera forma de vida sintética, una bacteria bautizada como *Synthia* o *JCVI-syn1.0*. Algo que se repetiría en marzo de 2016 con la creación de *JCVI-syn3.0*, una bacteria sintética con menor cantidad de genes que cualquier organismo vivo conocido<sup>12</sup>.

Lo que se ha conseguido no es realmente creación de vida sino la capacidad de reescribir la totalidad del software genético –creando así especies nuevas– y la posibilidad de diseñar organismos sintéticos que permitirán transformar una gran variedad de sectores, desde la agricultura a la salud. No estamos muy lejos de poder reescribir nuestro propio genoma y hay quien piensa que sin duda se hará... porque: ¿por qué no tener nietos más sanos y con mayor esperanza de vida? Y, si ya ha habido más de veinte especies de humanos, ¿por qué no puede haber una especie nueva?<sup>13</sup>

Como puede verse, si es usted un adolescente que no ha finalizado la Educación Secundaria Obligatoria, todas estas tecnologías se han desarrollado en su tiempo de

<sup>11</sup> *What about Earth's Microbiome?* Raina Maier. Scientific American. 22/04/2015.

<sup>12</sup> *Design and synthesis of a minimal bacterial genome.* Hutchison III et al. Science, vol. 351, nº 6280. 25/03/2016.

<sup>13</sup> *Homo Evolutis.* Juan Enriquez y Steve Gullans. TED Books. 2011.

vida. Para decir lo mismo del avance siguiente, usted debería estar formándose en una guardería.

## CRISPR/Cas

La tecnología CRISPR/Cas ha cambiado la situación de la genómica radicalmente al permitir editar, escribir, cortar y pegar en el genoma de un modo sencillo, preciso y barato.

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) es un acrónimo que significa **repeticiones cortas palindrómicas (se leen igual en un sentido y en otro) de secuencias de nucleótidos, agrupadas y espaciadas regularmente**. Estas repeticiones en el ADN se descubrieron accidentalmente en 1987 en trabajos realizados con la bacteria *E. Coli*. Posteriormente, en 1993 el equipo del español Francisco M. Mojica las descubrió en la arquea *Haloferax mediterranei*.

Esto fue realmente importante porque las arqueas son uno de los tres dominios de la vida junto a las bacterias y las eucariotas. El hecho de encontrarse en bacterias y arqueas indicaba que estas estructuras de nucleótidos y sus genes asociados Cas, debían tener gran importancia y debían de estar presentes en muchos más organismos.

El hecho es que al secuenciarse los genomas de más bacterias y microorganismos, se encontró que una zona de sus genomas –especialmente en el de las arqueas– estaba llena de repeticiones palindrómicas sin ninguna función aparente. Estas repeticiones estaban separadas entre sí mediante secuencias espaciadoras que se parecían a algunas encontradas en los virus. El conjunto de todas estas secuencias se denomina CRISPR y cerca de las mismas se podían encontrar unos genes asociados que codificaban para un tipo de nucleasas: los genes Cas. Sin embargo, prácticamente hasta 2005 estas estructuras repetitivas se consideraron ADN no codificante o ADN basura.

En ese año el grupo de Francisco J. Mojica descubrió que las secuencias CRISPR y los espaciadores asociados formaban parte del sistema inmune propio de los microorganismos. Este mecanismo de adquisición de resistencia frente a virus se confirmaría en 2007 con lo que se concluyó, veinte años después de su descubrimiento, que se había hallado un sistema de inmunidad adquirida hasta entonces desconocido.

Este sistema de defensa de los microorganismos funciona dejando que el material genético del virus interactúe con las proteínas Cas producidas por el CRISPR. Si esto ocurre, el material genético del virus es inactivado y degradado. Además, una parte del ADN del virus será añadido a las secuencias CRISPR para que si en un futuro el virus volviera, pueda ser eliminado mucho más fácilmente. Pero el sistema CRISPR/Cas no es sólo un mecanismo de defensa sino que puede servir a la bacteria para evadir otros sistemas inmunes e incluso los propios virus pueden obtenerlo de las bacterias y utilizarlo para atacarlas a ellas<sup>14</sup>.

Pero fue en 2012 cuando las investigadoras Jennifer Doudna y Emmanuel Charpentier demostraron que bastaba con la información de la proteína Cas9 (CRISPR

---

<sup>14</sup> *A bacteriophage encodes its own CRISPR/Cas adaptive response to evade host innate immunity*. Kimberley D. Seed et al. Nature nº 494. 28/02/2013.



associated protein 9) junto a la secuencia de nucleótidos que se pretende alterar, para realizar la edición programable de genomas. Es decir, **se probó cómo convertir una maquinaria de defensa natural en un mecanismo de edición genética**. Al año siguiente, Feng Zhang y George Church demostraron que **el sistema CRISPR-Cas9 permitía editar y modificar el genoma de cualquier célula in vivo** de forma totalmente eficaz.

Así, la tecnología CRISPR-Cas9 se ha mostrado como una herramienta molecular para editar y escribir en el genoma. En esencia, se trata de una especie de tijeras moleculares capaces de cortar cualquier molécula de ADN de una manera precisa y eficaz. La capacidad de cortar el ADN permite a su vez modificarlo, eliminando o insertando nuevas secuencias. La Cas9 llega al sitio donde ha de realizar su función para cortar para que a continuación se activen los dos mecanismos naturales de reparación del ADN. El *indel* (inserción-delección) hace que aparezca un hueco en la cadena o se inserte una secuencia de ADN en el sitio. El segundo mecanismo permite la incorporación de una secuencia concreta exactamente en el sitio original de corte. Para esto hemos de darle a la célula la secuencia que queremos que se integre en el ADN. Lo que conseguimos es básicamente escribir lo que queremos, exactamente donde queremos que se escriba.

### Aplicaciones

El desarrollo de la tecnología de edición de genes ha sido tan rápida que algunos investigadores no han sido inmediatamente conscientes de su existencia y otros no han comprendido los fundamentos de su aplicación.

Pero en breve, modificaciones precisas y complejas como la sustitución de simples nucleótidos en múltiples *loci* –o posiciones en los cromosomas–, y la edición cromosómica serán algo común en los organismos vivos. Esto tendrá profundas implicaciones en las terapias médicas y en la generación de productos agrícolas y ganaderos con características seleccionadas. Se trata sin duda del siguiente gran avance en la biotecnología.

Por otro lado, se trata de una tecnología que es sencilla y barata. Inicialmente, dado que su descubrimiento fue en bacterias, su campo de aplicación se circunscribió a las mismas. La primera utilización obvia era la inmunización de los microorganismos utilizados por las industrias alimentarias –uno de los principales problemas de los fabricantes de productos lácteos–.

Más importante para la salud humana es que esta tecnología permite impedir que las bacterias adquieran resistencia a los antibióticos. Este problema es una de las mayores amenazas a la salud pública mundial y decenas de miles de personas fallecen anualmente por su causa<sup>15</sup>. Además los sistemas CRISPR/Cas pueden emplearse para la elaboración de antimicrobianos contra patógenos específicos que, a diferencia de los tratamientos antibióticos, sólo atacan al microorganismo causante de la infección.

La edición genética que se posibilita en medicina permite regular la expresión génica, etiquetar sitios específicos del genoma en células vivas, identificar y modificar

---

<sup>15</sup> El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo. Organización Mundial de la Salud (OMS). 30/04/2014.

funciones de genes y corregir genes defectuosos. También se está utilizando para crear modelos de animales para estudiar enfermedades complejas –como la esquizofrenia– para las que antes no existían modelos animales. Es decir que, aunque aún se necesite algún tiempo para lograrlo, nos encontramos ante una terapia genética factible y real.

Y las posibilidades para la investigación son múltiples. Lo que se está consiguiendo y lo que se está estudiando actualmente –recordemos: tres años después de su “descubrimiento”– ha supuesto una revolución en la genética. Desde el aumento de resistencia de cultivos, el control de su maduración, pasando por la modificación fisiológica de animales –ganado con mayor masa muscular, ejemplares nacidos sin cuernos–, combate de plagas imposibilitando que los mosquitos puedan transmitir enfermedades, modificación o producción de órganos seguros para trasplantes inter-especies, fabricación de medicamentos para curar enfermedades “incurables” –hablamos de SIDA, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, diabetes y muchas más–, combatir e inmunizar contra infecciones víricas... Todo esto se está haciendo ahora, pero esto son sólo los primeros pasos.

Porque la tecnología CRISPR-Cas9 es sólo una del grupo de las CRISPR/Cas. Siguen existiendo muchas vías que explorar y algunas limitaciones técnicas que resolver pero, dada la revolución que suponen estas biotecnologías, los avances que se están produciendo lo hacen en cuestión de semanas o meses. El número de publicaciones sobre las aplicaciones de los sistemas CRISPR/Cas es prácticamente imposible de seguir.

### Guerra de patentes

La ciencia también tiene una parte “fea”. Y en esta ocasión, como casi siempre, viene derivada de los intereses económicos que tiene la tecnología CRISPR-Cas9<sup>16</sup>.

Poco después del famoso artículo de Doudna y Charpentier, en enero de 2013 los laboratorios de George Church en Harvard y Feng Zhang en el Broad Institute del MIT fueron los primeros en publicar artículos demostrando que CRISPR-Cas9 servía para células in vivo. Doudna publicó su propia demostración de manera independiente apenas unas semanas más tarde.

En abril de 2014 Zhang y el Instituto Broad obtuvieron la primera de entre varias patentes generales que cubren el uso de CRISPR en eucariotas. Eso les otorgaba los derechos para usar la nueva tecnología. La velocidad de obtención de la patente sorprendió a algunos. Y fue porque el Instituto Broad había pagado de una manera discreta para que la revisaran muy rápido, en menos de seis meses. Además el proceso se llevó a cabo de una manera casi “secreta”.

Doudna había presentado antes que Zhang una solicitud de patente. Pero, según Zhang, la predicción de Doudna en su solicitud de que su descubrimiento funcionaría en humanos era una “mera conjetura” y en cambio él fue el primero en demostrarlo en un acto de invención distinto y “sorprendente”. Para demostrar que fue “el primero en inventar” el uso de CRISPR-Cas9 en células humanas, Zhang presentó fotos de cuadernos de laboratorio que demuestran que tenía el sistema en marcha a principios de

---

<sup>16</sup> *The billion-dollar CRISPR patent battle: A case of big money shaping science.* Michael Hiltzik. Los Angeles Times. 05/02/2016.



2012, incluso antes de que Doudna y Charpentier publicaran sus resultados o solicitaran su propia patente. Esa cronología significaría que él descubrió el sistema CRISPR-Cas9 independientemente. En una entrevista, Zhang afirmó que había hecho los descubrimientos él solo. Al preguntársele qué había aprendido del artículo de Doudna y Charpentier dijo que “no mucho”.

En todo caso la cuestión se resolverá en los juzgados a partir de noviembre de este año<sup>17</sup>. Por otra parte, cada vez hay más voces que piden que, debido a la gran capacidad de curar enfermedades por parte de CRISPR-Cas9, la tecnología no quede protegida por patente y se deje abierta al acceso público.

## Amenazas

La tecnología CRISPR-Cas9 es muy barata y está disponible en la actualidad para cualquier laboratorio científico por un precio que oscila entre los 60 y los 100 euros<sup>18</sup>. Se trata de un sistema muy eficaz –se ha mostrado efectivo en levaduras, bacterias, protozoos, plantas y todo tipo de animales–, altamente específico, de alto rendimiento y sobre todo fácil de usar, lo cual es una ventaja pero también puede suponer un riesgo.

Cuando el Director de Inteligencia Nacional de Estados Unidos, James Clapper, se dirigió en febrero de este año al Senado norteamericano señalando la posibilidad de que estas nuevas tecnologías de edición genética puedan suponer una amenaza a la seguridad nacional, se refería sin mencionarlos específicamente a los sistemas CRISPR y a su posible utilización para la creación de agentes biológicos y por tanto hablaba de la amenaza del bioterrorismo.

Actualmente, tanto el FBI como el Pentágono y el departamento de las Naciones Unidas para el armamento biológico (UNODA) están monitorizando estas técnicas, especialmente su capacidad para la “genética dirigida”<sup>19</sup>. Esto es una referencia específica a la eliminación, inclusión o modificación de genes posibilitadas por los sistemas CRISPR/Cas. El riesgo es que se añadan ciertas capacidades a microorganismos, que se actúe sobre la resistencia de los patógenos o se produzcan accidentes –por ejemplo, dando lugar a que organismos manipulados puedan trastocar ecosistemas enteros– o errores durante los procesos, entre otras amenazas.

Lo verdaderamente relevante es que por primera vez, la edición genética ha sido individualizada como amenaza directa a la seguridad. Esto es porque las barreras tecnológicas y financieras para la creación de armas biológicas se han reducido. En el momento actual todavía no se ha llegado al nivel en el que la tecnología esté disponible para el “lobo solitario” pero la tendencia actual hace que esta sea una posibilidad verosímil en breve tiempo.

La amenaza a día de hoy reside en las investigaciones realizadas por países con regulaciones diferentes de las de los países avanzados, algo que aumenta el riesgo de

---

<sup>17</sup> *In the CRISPR patent fight, the Broad Institute gains edge in early rulings.* Sharon Begley. Stat News. 18/03/2016.

<sup>18</sup> Si bien el equipo de laboratorio necesario podría encarecer los recursos necesarios por encima de los 50.000 dólares... en cualquier caso, lo importante es que hablamos de una tecnología muy asequible.

<sup>19</sup> *Genome-editing is deemed US national security threat.* Sharon Begley. Stat News. 10/02/2016.

creación de agentes biológicos potencialmente dañinos<sup>20</sup>. El potencial de las tecnologías CRISPR/Cas es enorme y, dado que en la actualidad sólo estamos arañando la superficie de las mismas, sus consecuencias son difíciles de predecir.

La velocidad del desarrollo de estas tecnologías tiene implicaciones legales y éticas que deben ser abordadas<sup>21</sup>. Por ejemplo, ahora se ha convertido en algo factible y sencillo modificar muy precisamente una célula germinal humana –un cigoto u óvulo fecundado– para después implantarla mediante fecundación in vitro. De hecho ya se ha producido –por dos veces– un embrión humano genéticamente modificado mediante esta tecnología<sup>22</sup>.

Esto ha hecho saltar todas las alarmas pues permitiría la modificación de la línea germinal hereditaria con el fin de realzar las características físicas o la capacidad intelectual de un descendiente sin ninguna necesidad médica –“niños de diseño”–. Estamos pues, frente a una forma de eugenesia.

También está el problema de la facilidad de acceso y utilización. Por poner un ejemplo, un kit molecular para trabajar con CRISPR-Cas9 en un “garaje” puede adquirirse por unos pocos miles de dólares en Internet a través de *eBay* y *Thermo Fisher Scientific*.

Se conoce como *biohackers* a los ciudadanos que practican de forma amateur la llamada *biología DIY* (hágalo usted mismo, por sus siglas en inglés), *DIYbio* o biología de garaje, de forma que actúan y adquieren su preparación fuera de la comunidad académica o institucional –sus conocimientos y equipos son colaborativos y de “código abierto”–. Sus experimentos van desde el cultivo de levaduras y bacterias para modificar bebidas y productos lácteos, hasta la investigación para crear y distribuir insulina genérica libre de patentes<sup>23</sup>. Para ellos también esta nueva tecnología ha supuesto una revolución. Sencillamente hagan una búsqueda en YouTube que incluya los términos “biohacking” y CRISPR.

Por supuesto aquí existe un riesgo puesto que, aunque esta *DIYbio* está en una fase demasiado temprana como para emprender proyectos maliciosos, la tendencia a la reducción de costes y la facilidad de acceso tecnológico juegan a favor de esta posibilidad.

## Conclusión

Apenas han pasado cinco décadas desde el descubrimiento de la estructura de la molécula de ADN y poco más de una década desde la secuenciación del primer genoma humano. En la actualidad estamos secuenciando los genomas de todo el planeta y desde hace tres años disponemos de una tecnología de edición genérica accesible, barata y de gran potencial.

<sup>20</sup> *Do gene editing technologies pose public safety threat?* Alan Yuhas. The Guardian. 22/02/2016.

<sup>21</sup> *Crispr Gene-Editing Gets Rules. Well, Guidelines, Really.* Eric Niiler. Wired. 04/12/2015.

<sup>22</sup> *CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes.* Puping Liang et al. Protein and Cell. Vol 6, nº 5. Mayo 2015.

<sup>23</sup> *These Biohackers Are Creating Open-Source Insulin.* Alexandra Ossola. Popular Science. 18/11/2015.



Los expertos nos están avisando de que los avances en la tecnología y la investigación en edición de genes tienen un ritmo tan acelerado “que es fácil imaginar la utilización de CRISPR con objetivos maliciosos, o como causante de un accidente catastrófico”<sup>24</sup>.

Aunque no sea una cuestión que debamos tratar aquí, el ritmo frenético del progreso en este campo de estudio deja poco tiempo para abordar las preocupaciones éticas y de seguridad que pueden suscitar estos experimentos. El mundo occidental no puede imponer protocolos de conducta a países como Corea del Norte, Irán o China y muchos están solicitando acuerdos como los que se adoptaron en la conferencia de Asilomar sobre ADN recombinante de 1975, en la que se establecieron principios voluntarios de seguridad y moratorias en determinadas áreas de investigación.

Algo así se intentó a finales del año pasado en una conferencia realizada en la sede de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, pero sin demasiados resultados puesto que poco después se anunciaba la demostración de un nuevo avance en la edición de genomas de embriones humanos en China<sup>25</sup>.

En última instancia esperamos, como de cualquier gran avance tecnológico, grandes resultados de la biotecnología CRISPR/Cas. Pero sabemos que, aunque la ciencia es neutral, su utilización no lo es. Por eso en España, tanto las Fuerzas Armadas, como las Fuerzas y Cuerpos de Seguridad del Estado han evaluado, valoran y estimarán en el futuro cualquier amenaza que esta tecnología pueda llegar a suponer para los ciudadanos.

Hace poco preguntaron a la investigadora Jennifer Anne Doudna sobre las posibles implicaciones éticas y para la seguridad de la nueva biotecnología que había creado. Aunque se declaró partidaria de una moratoria inmediata para evaluar las implicaciones de los sistemas CRISPR, su respuesta fue, al final, que eso era algo que ya no estaba en sus manos porque “el genio había salido de la botella”<sup>26</sup>.

Como se dijo al principio:

*Muy pronto, todos habremos oído hablar de las tecnologías CRISPR/Cas.*



---

<sup>24</sup> 'Rogue scientists' could exploit gene editing technology, experts warn. Yuhas y Kelkar. The Guardian. 12/02/2016.

<sup>25</sup> Second Chinese team reports gene editing in human embryos. Ewen Callaway. Nature. 08/04/2016.

<sup>26</sup> Medicine's Big Breakthrough: Editing Your Genes. BBC Panorama. 10/06/2016

## Lecturas adicionales

*Targeted Genome Editing Using Site-Specific Nucleases: ZFNs, TALENs, and the CRISPR/Cas9 System.* Takashi Yamamoto (ed.). Springer. 2015.

*Biocode. The New Age of Genomics.* Dawn Field y Neil Davies. Oxford University Press. 2015.

*CRISPR: Methods and Protocols.* Magnus Lundgren y Emmanuelle Charpentier (eds.). Humana Press. 2015.





Todas las imágenes y contenido multimedia contenidos en este boletín son de libre uso. Preferentemente obtenidos del contenido Wiki Commons y, cuando no se indique lo contrario, sujetos a licencia en los términos.



O bien,



Boletín de actualidad internacional por Centro de Análisis y Prospectiva se encuentra bajo una Licencia [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/> o envíe una carta a Creative Commons, 171 Second Street, Suite 300, San Francisco, California 94105, USA.

<http://es.creativecommons.org/licencia/>



**Reconocimiento (Attribution):** En cualquier explotación de la obra autorizada por la licencia hará falta reconocer la autoría.



**No Comercial (Non commercial):** La explotación de la obra queda limitada a usos no comerciales.



**Compartir Igual (Share alike):** La explotación autorizada incluye la creación de obras derivadas siempre que mantengan la misma licencia al ser divulgadas.