

Editar o no editar. Aquesta és la qüestió.

To edit or not to edit. That is the question.

Emma Martínez Sánchez (Emma.Martinez@babraham.ac.uk) Babraham Institute.

El descobriment de l'aplicació de CRISPR / Cas9 a cèl·lules eucariotes ha estat un dels majors avanços en biotecnologia dels últims anys, entre d'altres motius, pels múltiples avantatges que presenta (en comparació amb altres tècniques d'edició genètica) així com les diverses possibles aplicacions i àrees d'investigació que genera. Tot i així, aquest descobriment comporta no només una gran responsabilitat sinó també múltiples reptes a nivell bioètic, científic i social. En aquest article, parlarem d'aquests reptes i explicarem, breument, el projecte ORION, una iniciativa de diàleg públic en qüestions socio-científiques. Per últim, acabarem mencionant el gran potencial didàctic que el debat sobre les implicacions ètiques de la edició genètica i com pot ésser abordat a l'aula.

Paraules clau: Biotecnologia, edició genètica, diàleg públic, qüestions socio-científiques.

The discovery of the application of CRISPR / Cas9 in eukaryotic cells has been one of the greatest advances in biotechnology in recent years, among other reasons, due to the multiple advantages it presents (compared with other genetic editing techniques), as well as due to the various possible applications and areas of research it generates. However, this discovery involves not only a great responsibility but also multiple challenges at a bioethical, scientific and societal level. In this article, we will discuss these challenges and explain, briefly, the ORION project, a public dialogue initiative related to socio-scientific issues. Finally, we will mention the educational potential the debate on ethical implications in genetic edition has and how this can be addressed in the classroom.

Key words: Biotechnology, genetic edition, public dialogue, socio-scientific issues.

PASSAT I PRESENT EN INVESTIGACIÓ BIOTECNOLÒGICA: LES TÈCNiques D'EDICIÓ GENÈTICA

Des de fa una mica més de dos anys, premsa i mitjans de comunicació arreu del món han començat a fer-se ressò sobre 'nadons de disseny' o 'selecció de trets' d'embrions però, a què es deu aquest aparentment sobtat interès en el tema? Fem la vista enrere fa només uns pocs anys.

Va ser el 2012, quan un investigador espanyol i professor de la Universitat d'Alacant, Francis Mojica, va publicar el resultat de gairebé una

dècada d'investigacions en el que caracteritzava un sistema de defensa d'organismes procariotes que els protegia d'infeccions recurrents de virus. El sistema està compost per unes seqüències curtes d'ADN que es repeteixen ('clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats') i per una molècula que talla l'ADN (Cas9) i que li ha donat nom a la tècnica (CRISPR / Cas9). Quan un virus infecta un bacteri, una petita còpia del seu material genètic s'integra en les seqüències CRISPR del bacteri. Aquesta petita còpia reconeix futures infeccions del mateix virus i guia a la molècula Cas9 a aquesta seqüència específica del material genètic viral per tallar-lo.

Poc després, diversos investigadors a EE.UU. van ser capaços d'aplicar aquest mecanisme a qualsevol tipus de cèl·lula, no només en bacteris, i sobre qualsevol tipus de material genètic, no només el dels virus. Per a això, van dissenyar una seqüència de RNA complementària a la seqüència de l'ADN a destruir o modificar, que van denominar guia RNA. Aquesta seqüència guia l'enzim Cas9 a aquesta localització a la cadena d'ADN a modificar, on es fa un tall als dos brins. El tall es tanca posteriorment mitjançant els sistemes normals de reparació cel·lular. Si s'afegeix una modificació a la seqüència que serveix de guia, que pot ser un gen sencer o una base diferent, aquesta modificació serà introduïda a l'ADN durant els sistemes de reparació normals del tall. D'aquesta manera es pot editar qualsevol seqüència d'ADN d'una manera molt específica i inactiva, eliminar o fins i tot introduir gens.

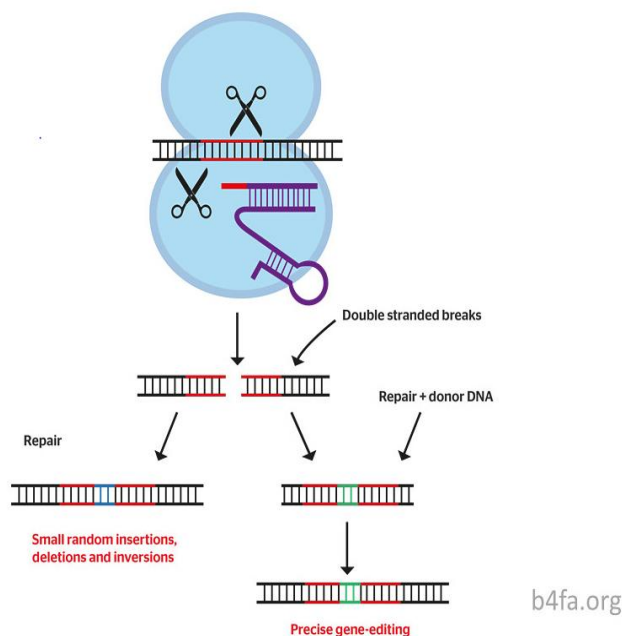


Figura 1. El sistema CRISPR Cas 9 com a eina de laboratori

APLICACIONS, AREES D'INVESTIGACIÓ I POSSIBLE COMERCIALIZACIÓ DE LA TECNOLOGIA CRISPR/CAS9

El descobriment de l'aplicació de CRISPR / Cas9 a cèl·lules eucariotes és el major avanç en biotecnologia des del descobriment, a finals del segle passat, de la reacció de la polimerasa en cadena (Polymerase Chain Reaction), que permet amplificar una seqüència d'ADN a un tub d'assaig. Els avantatges de CRISPR / Cas9 en comparació amb altres tècniques d'edició genètica, com els dits de Zinc descoberts el 2005 o els TALENS (transcription activator-like effector nucleases) descoberts al 2010, són diversos:

- El seu disseny i ús al laboratori és molt més simple, permetent introduir canvis a un genoma en qüestió de dies en lloc de mesos, com amb les altres tècniques;
- Permet introduir canvis d'una manera molt més eficient i precisa, amb una taxa d'error menor del 2.5%;
- És una tècnica molt barata i més versàtil, en tant que es pot aplicar a qualsevol genoma i fins i tot a l'epigenoma;

Quan es va descobrir l'ús d'aquesta innovadora tècnica en cèl·lules eucariotes, juntament amb el fet que sigui molt més precisa i eficient que d'altres tècniques anteriors, va destapar la caixa de Pandora. Les possibles aplicacions i àrees d'investigació són múltiples: Des millorar el rendiment de la nostra agricultura i ramaderia, la producció de biomaterials nous, incloent biocarburants, fins a la seva aplicació en biomedicina per a la producció de nous medicaments, trasplantament d'òrgans, teràpies genètiques i cel·lulars, control de malalties infeccioses, així com noves teràpies per malalties o la prevenció de malalties genètiques.

Desenvolupar qualsevol tècnica amb tan ampli ventall d'aplicacions i possibilitats de comercialització, comporta una gran responsabilitat i múltiples reptes a nivell bioètic, científic i social. Alguns d'aquests reptes als quals ens enfrontem són: la seguretat de les possibles aplicacions atès que, encara que més precisa, aquesta tècnica encara introdueix errors i -en alguns casos- porta a l'expressió heterogènia en una població de cèl·lules (mosaicisme); la seva regulació, és a dir, quines aplicacions són acceptables per a la seva

autorització per a comercialització o pel seu ús clínic (i perquè ho són) o l'accessibilitat als possibles tractaments (seran només assequibles a un petit percentatge de la població o, en el cas d'aplicacions en medicina, algun estarà inclòs en la nostra seguretat social?).

CONTROVERIES SOBRE EDICIÓ GENÈTICA D'EMBRIONS HUMANS. UNA QÜESTIÓ SOCIO-CIENTÍFICA

Un dels punts més prominents en el debat sobre de les possibles aplicacions es centra en l'edició d'embrions humans. A favor de la seva aplicació, trobem arguments relacionats amb l'erradicació de malalties genètiques hereditàries mentre que, com a arguments en contra, trobem l'eugenèsia, és a dir, el seu ús per a la selecció artificial de condicions desitjables en un individu. Aquest va ser un dels punts discutits durant el [Primer Simposi Internacional en Edició genètica Humana](#), celebrat a Washington al desembre del 2015. Durant el simposi, organitzat per les acadèmies de ciències i medicina dels EUA, juntament amb la Xina i la Reial Societat Britànica - la societat científica més antiga del món - i on van atendre els científics més famosos en aquest camp, es va demanar una moratòria en quant a l'aplicació clínic de l'edició genètica en humans, quan aquesta sigui heretable, és a dir, en embrions i gàmetes. Les raons per a aquesta decisió van ésser les indicades prèviament: la incompleta seguretat de la tècnica i la manca de consens en la població sobre les condicions particulars per a la seva aplicació. El comunicat que va resultar del simposi també va fer una crida a una conversa global sobre el tema i a revisitar la decisió, de manera periòdica, conforme la ciència avanci. La declaració d'intencions ha guiat el treball dels científics des de llavors i fins que, durant la segona edició d'aquest simposi internacional (Hong Kong, Novembre 2018), el científic xinès Dr He Jiankui, va anunciar que havia editat el genoma de dues nenes bessones que acabaven de néixer a la Xina.

Al juliol de l'any passat, the Nuffield Council of Bioethics, una respectada organització britànica que aconsella a polítics i reguladors i promou el debat en bioètica, va publicar un [informe](#) sobre aquest mateix tema on conclouia que l'edició genètica humana heretable no és moralment inacceptable i no ha de ser descartada per complet.

DIÀLEG PÚBLIC EN QÜESTIONS SOCIO-CIENTÍFIQUES: EL PROJECTE ORION

Moltes són les organitzacions que estan unint esforços en aquest camp per promoure el diàleg i assegurar que el debat públic avança a la mateixa velocitat que la tecnologia, de manera que aquest pugui informar el desenvolupament de les possibles aplicacions. Sense anar més lluny, a Espanya, juntament amb el Regne Unit, la República Txeca i Suècia, s'estan organitzant aquest tipus de diàlegs amb el públic per a l'any vinent, coordinats per [l'Institut Babraham](#) de Cambridge (RR.UU). Aquests diàlegs, part del projecte [ORION Open Science](#) (que ha rebut 3M d'euros de subvenció de la Comissió Europea i està coordinat pel [Centre de Regulació Genòmica a Barcelona](#)) tenen l'objectiu d'identificar els riscos i les oportunitats que aquesta tècnica presenta i conèixer les opinions, expectatives i possibles concessions dels ciutadans per poder incloure la dimensió ètica i social dins l'estratègia de recerca científica dels quatre centres de recerca que participen en aquesta iniciativa (essent aquests, el [Centre de Regulació Genòmica](#), el [Central European Institute of Technology](#), el [Max Delbrück Center for Molecular Medicine](#) i el [Babraham Institute](#)).

Una de les primeres activitats de l'ORION ha estat realitzar una enquesta a sis dels països de la Unió Europea (on es troben la organitzacions que participen al projecte) per conèixer l'opinió pública sobre la investigació en biomedicina, el seu interès a participar en aquest tema i l'edició genètica. Els esquemes (a sota, figura 2) corresponen a la presentació dels resultats de l'enquesta a un esdeveniment, a Londres, organitzat pel National Coordinating Centre for Public Engagement. Els resultats indiquen que la majoria de la gent ha sentit a parlar d'aquesta tècnica, i que els resultats són més elevats com més proximitat professional a la ciència o en el cas de persones amb majors nivells d'educació. Les principals aplicacions a les que el públic dóna suport són aquelles relacionades amb millorar la salut humana, encara que hi ha preocupacions sobre els efectes secundaris i el mal ús o abús de la tècnica.



Figura 2. Laura Olivares Boldu. Genome Editing Public Engagement Synergy.

IMPLICACIONS PER A L'ENSENYAMENT DE LES BIOCÈNCIES

El debat sobre les implicacions ètiques de l'edició genètica i els límits que aquesta hauria de tenir en les seves aplicacions mèdiques amb humans és un debat complex i viu, i representa un

context amb un enorme potencial didàctic per a ser abordat a l'aula. Pel que fa a l'ESO, permet connectar i integrar competències científiques amb d'altres de cultura i valors ètics, abordant la dimensió social a la ciència. Al Batxillerat, al controvèrsia entorn a la modificació genètica ofereix una interessant perspectiva per l'assignatura de Ciències del Món Contemporani. Els centres educatius poden tractar aquesta qüestió des de moltes perspectives: realitzant activitats pròpies, convidant a professionals científics a parlar sobre el tema, informant-se sobre els debats públics que es faran els propers mesos a ciutats com Barcelona (podreu trobar informació actualitzada al web del projecte ORION), participant en una gran varietat d'activitats iniciatives de ciència oberta que els centres de recerca biomèdica ofereixen a la ciutadania, o fins i tot organitzant petits fòrums i debats entre l'alumnat del propi centre.

BIBLIOGRAFIA

- Lakomý, M., Bohlin, G., Hlavová, R., Macháčková, H., Bergman, M. & Lindholm, M. (2018). Public attitudes to life sciences research in six European countries (ORION project Deliverable No. 2.3). Recuperat de: <https://www.orion-openscience.eu/node/221>
- Nuffield Council on Bioethics (2016) *Genome editing: an ethical review*. Recuperat de: <http://nuffieldbioethics.org/project/genome-editing-human-reproduction>