

# Document sobre bioètica i edició genòmica en humans

Documento sobre bioética  
y edición genómica en humanos

Document on bioethics  
and gene editing in humans

Josep Santaló, María Casado (coords.)



Organització  
de les Nacions Unides  
per a l'Educació,  
la Ciència i la Cultura



Càtedra UNESCO de Bioètica  
de la Universitat de Barcelona



Observatori de  
**Bioètica i Dret**  
Universitat de Barcelona



# Document sobre bioètica i edició genòmica en humans

Documento sobre bioética  
y edición genómica en humanos

Document on bioethics  
and gene editing in humans

Josep Santaló, María Casado (coords.)

Barcelona, desembre de 2016



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Edicions



Observatori de  
Bioètica i Dret  
Universitat de Barcelona

© Edicions de la Universitat de Barcelona  
Adolf Florensa, s/n  
08028 Barcelona  
Tel.: 934 035 430  
Fax: 934 035 531  
www.publicacions.ub.edu  
comercial.edicions@ub.edu

© Josep Santaló, María Casado

ISBN 978-84-475-4063-1

Aquest document està subjecte a la llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada de Creative Commons, el text de la qual està disponible a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.



---

## SUMARI

### Document sobre bioètica i edició genòmica en humans

Presentació . . . . .	9
Estat de la qüestió . . . . .	11
Recomanacions . . . . .	17

### Documento sobre bioética y edición genómica en humanos

Presentación . . . . .	23
Estado de la cuestión . . . . .	25
Recomendaciones . . . . .	31

### Document on bioethics and gene editing in humans

Presentation . . . . .	37
State of the question . . . . .	39
Recommendations . . . . .	45

Notes sobre els autors . . . . .	49
----------------------------------	----



**DOCUMENT SOBRE BIOÈTICA  
I EDICIÓ GENÒMICA  
EN HUMANS**





## PRESENTACIÓ

El desenvolupament actual de la biotecnologia permet alterar de manera estructural la dotació genètica dels éssers vius, inclosos els humans, la qual cosa suscita expectatives, temors i interrogants. Encara que al nostre país i a la Unió Europea s'han adoptat polítiques públiques, solucions normatives i decisions econòmiques tendents a la promoció de la recerca biomèdica, l'enorme potencial de les tècniques d'edició genòmica, inclosa la tècnica CRISPR, fa necessària una nova reflexió i un debat que permeti articular el marc ètic i jurídic adequat. Amb una celeritat inesperada, l'edició genòmica ja forma part de les eines moleculars a l'abast dels investigadors i per això és convenient contribuir a aclarir conceptes, identificar problemes i promoure l'intercanvi entre la universitat, la societat i el sistema de ciència i tecnologia.

Som davant el sorgiment d'un nou model investigador al qual s'acoblen diferents eixos: recerca, innovació, aplicació i empresa, àmbits que fins ara romanien en nivells diferents, i aquesta associació implica canvis molt profunds en la separació tradicional entre ciència, tecnologia i mercat. A més, les tècniques d'edició genòmica han irromput en un context d'ultraliberalisme globalitzat, de predomini del «mercat», i de confusa complexitat normativa.

L'acceleració de la tecnologia els últims anys planteja qüestions que, fins fa poc temps, formaven part de la ciència-ficció però que avui són una realitat o una predicció raonable. En aquest context, el discurs bioètic, polític i científic discorre entre la informalitat i la por, entre la cautela i el *laissez faire*, i entre el principi de precaució i les necessitats de la poderosa indústria biotecnològica. Per aquest motiu, i de manera urgent, és necessari un debat social informat que comporti propostes d'actuació assumibles per la col·lectivitat i que contribueixin a la construcció d'un marc jurídic, ètic i deontològic adequat.

Precisament per aquesta raó es va crear l'Observatori de Bioètica i Dret, amb la intenció de participar en el diàleg entre la universitat i la societat, i amb la finalitat de difondre la seva veu al conjunt de la societat i, en especial, davant els organismes públics, administratius o polítics, que regulen i controlen les activitats de recerca i l'aplicació de les noves tecnologies. El Grup d'Opinió de l'Observatori de Bioètica i Dret es va formar per mirar de donar resposta a la necessitat d'analitzar, de manera científica i des del punt de vista pluridisciplinari, les implicacions ètiques, socials i jurídiques de les biotecnologies, i proposar després actuacions concretes.

Des de l'any 2000, el Grup ha publicat diversos documents que han anat analitzant les implicacions ètiques, jurídiques i socials de la reproducció as-

sistida humana. Algunes de les matèries tractades han estat la donació d'embrions per a investigació (2000), la d'òcits per a reproducció humana (2001), l'obtenció de cèl·lules mare embrionàries (2002), la congelació d'òcits (2002) i la selecció del sexe (2003). Argumentant a favor de tesis llavors minoritàries, el treball de l'Observatori de Bioètica i Dret ha tingut un impacte normatiu important, com es fa palès si s'analitzen la llei de reproducció assistida (2006) i la llei de recerca biomèdica (2007) a partir dels esmentats documents.<sup>1</sup>

Aquest *Document sobre bioètica i edició genòmica en humans* examina l'impacte de la utilització de les tècniques d'edició genòmica, tant en recerca bàsica (que ja s'està duent a terme) com en el seu ús terapèutic, i en l'anomenat «millorament» humà. A més, s'hi analitzen els valors implicats en les diferents opcions i els cursos d'acció amb la finalitat de proposar, a partir de la millor evidència científica i tècnica, arguments que avalin les recomanacions que s'hi plantegen. Aquest informe ha estat elaborat pel Dr. Josep Santaló i la Dra. María Casado, i ha rebut les aportacions de la Dra. Montserrat Boada, la Dra. Mirentxu Corcoy, la Dra. Itziar de Lecuona, el Dr. Manuel J. López Baroni, la Dra. Gemma Marfany i el Dr. Albert Royes.

Volem deixar constància que en aquest nou document es fa palesa de manera especial la memòria i l'empremta incomparable del Dr. Josep Egozcue, catedràtic de Biologia Cel·lular de la Universitat Autònoma de Barcelona, que va impulsar els primers posicionaments del Grup d'Opinió de l'Observatori de Bioètica i Dret en investigació biomèdica i tècniques de reproducció assistida humana publicats en aquesta col·lecció.

---

<sup>1</sup> Vegeu «Anàlisi de l'impacte normatiu dels Documents de l'Observatori de Bioètica i Dret sobre reproducció humana assistida», 2008. [www.bioeticayderecho.ub.edu/ca/documentos](http://www.bioeticayderecho.ub.edu/ca/documentos).

---

## ESTAT DE LA QÜESTIÓ

Actualment, la biotecnologia permet controlar i millorar la dotació genètica dels éssers vius i decidir sobre les característiques de la descendència, tant en humans com en altres éssers vius, redirigint l'evolució per camins predeterminats de selecció artificial fins ara desconeguts.

El llenguatge científic tendeix a ser precís, i és pertinent definir i destacar les diferències entre termes que poden semblar sinònims, com ara la manipulació genètica, l'enginyeria genètica, el direccionament gènic i l'edició genòmica/gènica. L'edició genòmica (*genome editing*), objecte d'aquest document, implica provocar un canvi en la seqüència del DNA de manera molt dirigida i eficient, emprant un sistema de reconeixement específic de la seqüència cromosòmica per generar un tall en la doble cadena de DNA, seguit de la reparació del DNA danyat mitjançant mecanismes cel·lulars de recombinació no homòloga (*non-homologous end joining*) o de recombinació homòloga. Hi ha diferents metodologies per fer-ho, però la més coneguda actualment és la CRISPR/Cas9, una tecnologia derivada i adaptada a partir d'un sistema de defensa «immunològica» dels bacteris contra la infecció per bacteriòfags.

Aquesta tècnica té un conjunt de característiques que la situen en un estadi més avançat respecte d'altres procediments de modificació genètica preexistents i que li confereixen una potencialitat i un interès no aconseguits amb anterioritat. Són les següents:

- *L'especificitat*: entesa com la capacitat (sovint qualificada de quirúrgica) d'induir modificacions genètiques en punts molt concrets del genoma, en contraposició a la nul·la o baixa especificitat d'algunes tècniques de transgènesi. Aquest tret li dona una elevada eficàcia en la modificació genètica aconseguida i, alhora, una incidència molt baixa d'efectes secundaris no desitjats.
- *L'eficiència*: entesa com la facilitat en la producció i l'elevat percentatge final de seqüències modificades genèticament en un lloc concret.
- *L'accessibilitat*: ja que es tracta d'una tècnica relativament simple d'aplicar, sempre que es disposi d'un mínim de coneixements sobre les tècniques de manipulació genètica, i no requereix una inversió important en infraestructura per dur-la a terme. A més, les eines moleculars imprescindibles són accessibles en un repositori públic per un preu que es pot considerar moderat.
- *La versatilitat*: el coneixement profund de les bases moleculars d'aquesta tecnologia ha fet que sorgeixin molt ràpidament variants que permeten

exercir més control de la tècnica i obtenir un ventall encara més ampli de modificacions moleculars que s'adaptin a les necessitats dels investigadors.

Les característiques esmentades fan d'aquesta tecnologia una eina real i plausible per dur a terme la modificació genètica precisa en diferents cèl·lules, teixits i organismes, inclosos els embrions de mamífer i la mateixa espècie humana. No és estrany, doncs, la rapidesa a la qual aquesta tecnologia ha estat adoptada en molts laboratoris, la qual cosa fa preveure'n l'ús força extens en un futur proper. De fet, les dades de l'evolució del nombre de publicacions basades en l'ús d'aquesta tècnica indiquen un creixement exponencial des del 2012 fins avui.

Això explica que hom hagi invocat l'esperit d'Asilomar, és a dir, la moratòria científica acordada el 1975 respecte al DNA recombinant, amb la finalitat de paraitzar aquestes recerques fins que s'analitzin i es regulin internacionalment les implicacions d'aquesta tècnica. Això no obstant, la situació actual és molt diferent, com reconeixen els mateixos actors; els anys setanta només alguns tenien accés als recursos necessaris per dur a terme els experiments que en aquell moment eren posats en dubte, mentre que, avui dia, tots els laboratoris científics poden emprar aquesta tecnologia en alguna aplicació concreta i, encara més, alguns dels principals investigadors en el camp de l'edició genòmica encapçalen les *start-ups* que explotaran comercialment el descobriment. Resulta obvi que a l'hora de plantejar-se una moratòria voluntària pel que fa a l'edició genòmica emprada per modificar el genoma humà hi hagi una col·lisió d'interessos entre les activitats com a científics i la iniciativa emprenedora, i més si han aconseguit captar milions de dòlars per engegar empreses amb vocació internacional.

A més, no tots els països ni totes les cultures comparteixen la mateixa òptica sobre les restriccions aplicables a la tecnologia. Mentre Occident es plantejava, l'abril de 2015, un debat bioètic sobre aquesta tècnica, alguns investigadors xinesos sorprenien el món anunciant que havien aplicat, com a prova de concepte, la tècnica CRISPR en embrions humans no viables. El setembre de 2015, un equip d'investigadors britànics sol·licitava una autorització per emprar la tècnica CRISPR en embrions sobrants de fecundació *in vitro* donats pels seus progenitors, amb la finalitat d'estudiar el desenvolupament embrionari preimplantacional humà, i el febrer de 2016, l'autoritat britànica reguladora de l'embriologia humana (Human Fertilisation and Embryology Authority – HFEA) va concedir-ne l'autorització, la primera de caràcter mundial per a aquest tipus d'actuacions, la qual

---

cosa s'ha considerat una victòria de la regulació equilibrada sobre el «pànic moral».

De fet, però, l'edició genòmica en cèl·lules somàtiques per a teràpia gènica en humans ja s'està utilitzant. Als Estats Units s'acaba de donar llum verda al primer protocol de teràpia gènica mitjançant la tècnica CRISPR, i a la Xina (amb una legislació més ràpida i permissiva respecte als avenços biotecnològics) és imminent l'inici d'un assaig clínic en fase I de teràpia gènica contra el càncer de pulmó en humans, amb una estratègia molt similar a l'aprovada als Estats Units. Encara que, de moment, amb la teràpia gènica només es planteja com a objectiu la modificació del genoma humà de cèl·lules somàtiques *ex vivo* per ser reintroduïdes en el cos del pacient, convé tenir en compte que, en menys d'un any, s'ha passat de la publicació de l'edició genòmica d'embrions triploides humans a la introducció d'aquesta tecnologia per guarir càncers greus en pacients que no responen a la quimioteràpia i sense possibilitat de donant. Aquests exemples il·lustren l'accelerada aplicació de les tècniques d'edició genòmica en humans, com també l'enorme impacte en la percepció social dels possibles beneficis que el seu ús pot generar, si més no en el camp mèdic i per al tractament de malalties de pronòstic greu.

Per aquestes raons ha arribat el moment de reprendre un debat que, en el passat, s'havia deixat de banda en considerar-lo més propi de l'especulació i la ciència-ficció que de la vertadera ciència possibilista. Ens referim a la conveniència o no d'iniciar la via de la modificació genètica de la línia germinal embrionària humana, modificant d'aquesta manera les característiques genètiques de la descendència.

Aquest debat és objecte d'atenció especial en fòrums internacionals en què es reuneixen tant científics com experts en bioètica i juristes per mirar de sistematitzar els elements rellevants que cal tenir en compte. Així, diversos comitès internacionals i grups d'experts en bioètica i en mètodes de modificació genètica prioritzen, en l'actualitat, l'estudi de les qüestions ètiques, jurídiques i socials associades a l'edició genòmica. En destaquen el Comitè Internacional de Bioètica de la Unesco, el Comitè de Bioètica del Consell d'Europa, el Grup Europeu d'Ètica de la Ciència de les Noves Tecnologies, de la Unió Europea, el Nuffield Council on Bioethics del Regne Unit i el Hinxton Group, consorci internacional sobre cèl·lules mare, ètica i dret. Els seus informes assenyalen l'extraordinari valor que l'aplicació d'aquestes tècniques pot aportar a la recerca bàsica i es mostren cauts davant el possible ús per editar el genoma en la reproducció humana en contextos clínics. En aquests escrits es remarca que es tracta d'un tema l'anàlisi del qual ha d'anar

més enllà de la seguretat i dels riscos per a la salut, ja que concerneix la dignitat, la justícia, l'equitat, la proporcionalitat i l'autonomia de les persones, i que també exigeix tenir en compte les aplicacions en els animals no humans i en el medi ambient. Les posicions són diverses, i inclouen des de l'exigència d'una moratòria que paralitzi per complet aquest tipus de recerca fins a l'autorització de determinats usos de l'edició genòmica; tanmateix, tots estan d'acord a generar un debat social informat que analitzi de manera interdisciplinària aquestes implicacions, atès l'impacte en les generacions futures.

Establir i provar la seguretat de les tècniques, anticipar riscos i prevenir troballes incidentals són qüestions que ocupen i preocupen els científics, les institucions de recerca i els decisors polítics. No tant pel tema —que no és tan nou, ja que es va produir una situació similar al final dels anys noranta amb el debat sobre riscos i beneficis de la clonació—, sinó per la facilitat d'aplicar les tècniques en diferents contextos culturals i en diversos marcs normatius existents.

La complexitat de les preguntes que suscita la temàtica que s'analitza en aquest document supera amb escreix qualsevol situació precedent: és possible alterar substancialment el nostre genoma fins al punt que l'espècie humana es fraccioni en diverses espècies, o aquesta hipòtesi és mera ciència-ficció?; es pot intervenir de forma irreversible en l'ecosistema o, per contra, aquest és prou autònom per veure's afectat pels nostres experiments, ambicions o errors?; si coneixem la tècnica per evitar la transmissió de malalties hereditàries, és un crim no modificar la línia germinal humana a fi d'evitar-les o, al contrari, el que seria reprovable és fer-ho sense conèixer-ne les conseqüències a llarg termini?; què és més abominable, permetre que la dotació genètica de les generacions futures depengui de l'atzar, com fins ara, o controlar-la, dirigir-la o simplement modificar-la?; fins a quin punt es menysté la influència de l'epigenètica en l'ésser humà i, per tant, se sobrevalora el determinisme genètic?; finalment, què promou més fantasmes, l'enginyeria genètica en mans del mercat o controlada pels Estats?

Cap a on anar és el gran interrogant al qual aquest document tracta de donar resposta. Les apel·lacions a la dignitat, a la intangibilitat dels nostres gens, a evitar els bebès de disseny, etc. afegeixen soroll als debats bioètics, però, més enllà de la crítica, proporcionen escasses propostes. En aquest punt és important que la societat estigui degudament informada de les realitats i especulacions, dels possibles riscos i dels beneficis que, fins on es pot albirar, puguin generar-se. Per això és essencial que la ciutadania s'involucri de forma real i des de l'inici en un debat que s'ha de dur a terme de manera que es fo-

---

namenti en la raó i fugi d'apriorismes, perquè així sigui una discussió serena, ponderada i fonamentada.

El Grup d'Opinió de l'Observatori de Bioètica i Dret tracta en aquest document d'especificar els objectius admissibles de l'edició genòmica aplicada als éssers humans. En aquest context, cal distingir entre diferents possibilitats:

- a) Utilitzar l'edició genòmica en cèl·lules somàtiques, bé sigui en cultiu i per a recerca bàsica, bé per fer teràpia gènica en pacients. Les dues aplicacions, com ja s'ha dit, s'estan duent a terme amb les restriccions i consideracions de les tecnologies de teràpia gènica (i d'introducció de material genètic, en general) emprades a bastament. Tenint en compte, a més, que l'ús de l'esmentada tecnologia en models animals n'està accelerant la utilització en cèl·lules humanes.
- b) Fer servir l'edició genòmica en embrions, cèl·lules embrionàries o cèl·lules germinals humanes. Aquesta aplicació s'ha acceptat en recerca bàsica, amb condicions restrictives i controlades, a Europa i als Estats Units, i és molt probable que en alguns països asiàtics s'estigui emprant sense massa restriccions. Encara que èticament també es pot discutir si existeix alguna diferència entre efectuar l'edició genòmica en gàmetes humans (*in vitro* o *in vivo*), o embrions (*in vitro*) o fetus (*in vivo*), o si el que és veritablement rellevant és que es modifiqui la informació genètica de l'individu així generat i la seva descendència. Després de la recerca bàsica, el pas següent és emprar aquestes tècniques per fer front a patologies derivades d'anomalies genètiques, l'anomenada teràpia gènica embrionària, que pot veure's, també, com una extensió «natural» de l'ús ja existent en teràpia gènica somàtica en humans.
- c) Aplicar aquestes tècniques amb l'objectiu de millorar l'espècie humana, entenent per «millora» la modificació de les capacitats de tot tipus (*biological enhancement*).

Aquest darrer punt és possiblement el més controvertit i el que més fantasmes desvetlla, ja que en aquest cas els problemes no són solament pragmàtics, sinó també culturals. Les distòpies, com el possible fraccionament de l'espècie humana en funció de la dotació genètica; el monopoli d'aquestes tècniques per part d'uns pocs, la qual cosa permetria exercir el domini sobre la resta dels éssers humans; els efectes col·laterals desconeguts d'aquestes intervencions en el medi ambient... són els interrogants que més pors susciten.

Tenint en compte tot el que s'acaba d'exposar, així com les anàlisis i recomanacions ja efectuades pel Grup d'Opinió en anteriors documents, la nostra proposta és actuar seguint el principi de precaució i l'estratègia de cas a cas i de pas a pas (camí, d'altra banda, ja encetat per l'esmentada Human Fertilisation and Embryology Authority).

Hom podria argumentar que començar aquest camí per fases comporta el risc que inevitablement s'acabi recurrent-les totes. Aquest és l'argument conegut com a «pendent relliscós» (*slippery slope*), sovint invocat davant les noves tecnologies que es perceben com a arriscades i amenaçadores. Aquesta referència al «pendent relliscós» comporta en si mateixa el risc de restringir l'avenç científic i l'accés als beneficis que aquestes tecnologies puguin oferir en el futur. Com ja va apuntar Kant en el seu article *Resposta a una pregunta: Què és la Il·lustració?* (1783):

No hi ha cap època que pugui confabular-se per sotmetre la següent als seus dictats, de tal manera que li resulti impossible d'eixamplar els coneixements (especialment els de màxima urgència), d'arraconar errors i, en general, d'avançar en la Il·lustració. Això fóra un crim contra la naturalesa humana, la determinació originària de la qual consisteix, precisament, en aquest progrés [...].

El Grup d'Opinió de l'Observatori de Bioètica i Dret pretén aportar elements de reflexió i fer propostes sobre les posicions que considera més assenyades en funció dels coneixements actuals. Per aquesta raó es proposen les recomanacions que hi ha a continuació.



---

## RECOMANACIONS

*1. Atesa la posició gradualista que defensen els nostres documents, i en el marc del respecte al principi de precaució, considerem que, en l'acceptació de les tècniques d'edició genòmica, s'ha de procedir per passos: permetre la recerca bàsica, aprovar-ne l'ús terapèutic en cèl·lules somàtiques, avaluar la possibilitat d'aprovar la teràpia germinal en certs casos i aturar-ne l'ús per al millorament humà (biological enhancement).*

A partir del coneixement i les millores obtingudes en la primera fase de recerca, caldrà plantejar-se la conveniència o no d'avançar cap a la següent, d'abast terapèutic. L'últim pas, el del «millorament», ha de romandre aturat *sine die* a l'espera de les dades aportades per les dues fases prèvies i d'una reflexió seriosa basada en una avaluació acurada i ponderada dels possibles riscos i beneficis, i fonamentada, a més, en el coneixement obtingut en els passos anteriors.

Evidentment, abans de l'aplicació de l'edició genòmica en humans, no solament cal considerar qüestions ètiques o morals, sinó qüestions metodològiques diverses amb incidència directa en la seguretat i fiabilitat de la tècnica, com, per exemple, la generació de múltiples al·lels i d'individus mosaic, la possibilitat, encara que molt baixa, de modificació genòmica *off target* (en localitzacions cromosòmiques no volgudes), l'optimització de la tècnica, i els resultats previs en models cel·lulars i animals.

En paral·lel, caldrà analitzar també els riscos i beneficis de l'aplicació de les tècniques d'edició genòmica als animals i a les plantes, avaluant-ne curosament les repercussions en el medi ambient.

*2. Amb la finalitat que es pugui dur a terme la recomanació anterior, és necessari analitzar i revisar la normativa vigent a tots els nivells, remodelant-la a fi de possibilitar la utilització de les tècniques d'edició genòmica, i establint-ne els requisits i les garanties escaients.*

Això obligarà a revisar el Codi Penal, la llei de reproducció humana assistida i la llei de recerca biomèdica, amb la finalitat d'homogeneïtzar el que s'hi estableix, com també remodelar la normativa sobre els organismes genèticament modificats i les regulacions sobre la protecció dels animals i del medi ambient.

També caldrà examinar convenis internacionals, com ara el de Drets Humans i Biomedicina, del Consell d'Europa, ratificat per l'Estat espanyol.

*3. Les decisions sobre el desenvolupament de la recerca en edició genòmica i les seves aplicacions en qualsevol camp —i molt especialment en els éssers humans— no poden estar en mans dels àmbits de poder econòmic i financer, sinó que han de ser guiades per la idea del bé comú i de millora de la qualitat de vida.*

Per això es propugna un canvi de paradigma actual de la recerca a fi que aquesta romanguí sota control democràtic i no sigui contínuament sotmesa, com una mercaderia qualsevol, a les lleis del mercat que sempre prioritzen el benefici econòmic de finançadors i empreses. La política de patents i l'actual procés de privatització de la informació genètica constitueixen exemples paradigmàtics de com no s'han de fer les coses.

De manera especial, convé incidir en la presa de consciència sobre l'existència de conflictes d'interessos entre el rol dels científics com a investigadors, que cerquen l'augment del coneixement, i com a «emprenedors», que busquen la maximització dels beneficis seguint una lògica de mercat estricta. L'ús clarament abusiu de l'eufemisme «emprenedors», en lloc de parlar simplement d'empresaris, pot dificultar la comprensió d'aquests conflictes i l'adopció de mesures que els previnguin i els evitin.

*4. Les tècniques d'edició genòmica evidencien la urgència de disposar de polítiques públiques que duguin a terme la prioritització adequada de les línies de recerca i dels recursos, a més de complir les exigències generals de transparència, rendició de comptes i control de les actuacions.*

El poder polític i legislatiu ha d'orientar aquest procés, establir una prioritització acurada dels recursos i, a més, vetllar per la transparència en la presa de decisions i assegurar la participació ciutadana de manera anticipada a les decisions polítiques, sobretot quan es posen en joc de forma molt rellevant el model mateix de societat.

La competitivitat que genera la necessitat de publicar i el ritme accelerat del desenvolupament i l'aplicació de les tècniques i la recerca, tant la bàsica com la clínica, han de compensar-se amb polítiques d'accés obert i d'aprofitament compartit dels beneficis que se n'obtinguin.

*5. És necessari i exigible que el sistema d'avaluació i de control de la recerca sigui veritablement eficaç, de manera que els comitès d'ètica i els circuits de garantia existents serveixin efectivament per avaluar les implicacions científiques i metodològiques, juntament amb les ètiques, legals i socials de les recerques que es proposin.*

L'avaluació dels projectes ha de fer-se pels comitès establerts, els membres dels quals precisen formació actualitzada a fi de poder avaluar de forma adequada les implicacions dels projectes que analitzen.

---

Avaluadors i comitès han d'elaborar nous procediments, simplificats i precisos, sense limitar-se a aplicar els antics patrons per a projectes nous. Solament així s'evitarà la paràlisi, o fins i tot l'autorització, per ignorància o per la multiplicació de reenviaments a altres comitès suposadament competents, una situació que no tan sols genera una burocràcia innecessària, sinó que, a més, pot produir conflictes d'interessos greus atès qui i com avalua els projectes de recerca.

Romandre en el paradigma de l'assaig clínic per avaluar la recerca biomèdica d'un altre tipus, com és el cas de l'edició genòmica en humans, té resultats nefastos, tant per la disminució d'oportunitats en la generació de coneixement com per la pèrdua de la confiança ciutadana en el coneixement científic i les aplicacions que comporta, sobretot quan una part de les investigacions poden ser finançades amb fons públics.

*6. És del tot necessari implicar els mitjans de comunicació i la ciutadania en general en un debat inclusiu, anticipatiu i informat, els resultats del qual impulsin les polítiques públiques en recerca, sempre dins el marc del respecte als drets de les persones i orientat a la justícia i l'equitat.*

Es tracta d'evitar decisions i aplicacions discriminatòries basades en la dotació genètica dels individus, tenint sempre present el principi de la primacia de l'ésser humà enfront dels interessos de la ciència o de la societat. Per aquest motiu, cal fomentar la discussió pública informada a diferents nivells, involucrant-hi els ciutadans, els científics —incloses les societats científiques, els finançadors de la recerca, els sectors comercials i les empreses de biotecnologia—, els qui tenen a càrrec seu l'elaboració de polítiques públiques, i els mitjans de comunicació, perquè puguin intercanviar opinions i coneixements, i es promoguin d'aquesta manera la participació i el debat informat. El paper dels mitjans de comunicació té una rellevància especial i han de ser curosos a l'hora de transmetre les informacions tecnocientífiques, sense alarmismes i sense generar expectatives exagerades sobre els seus resultats o sobre les seves bondats.



**DOCUMENTO SOBRE BIOÉTICA  
Y EDICIÓN GENÓMICA  
EN HUMANOS**



## PRESENTACIÓN

El desarrollo actual de la biotecnología permite alterar de manera estructural la dotación genética de los seres vivos, incluidos los humanos, lo que suscita expectativas, temores e interrogantes. Aunque en nuestro país y en la Unión Europea se han adoptado políticas públicas, soluciones normativas y decisiones económicas tendentes a la promoción de la investigación biomédica, las enormes potencialidades de las técnicas de la edición genómica, incluida la técnica CRISPR, hacen necesaria una nueva reflexión y un debate que permita articular el marco ético-jurídico adecuado. Con una celeridad inesperada, la edición genómica forma ya parte de las herramientas moleculares al alcance de los investigadores y, por ello, es conveniente contribuir a clarificar conceptos, identificar problemas y promover el intercambio entre la universidad, la sociedad y la comunidad científica.

Asistimos a un cambio de modelo investigador en el que se coaligan ejes diferenciados, como los de investigación, innovación, aplicación y empresa, que hasta ahora permanecían en planos diferentes, y esta asociación implica cambios muy profundos en la tradicional separación entre la ciencia, la tecnología y el mercado. Además, las técnicas de edición genómica han irrumpido en un ambiente de ultraliberalismo globalizado, de dominio del «mercado», y en un contexto de confusa complejidad normativa.

La aceleración de la tecnología de los últimos años conlleva cuestiones que, hasta hace tan solo unos años, formaban parte de la ciencia ficción y son, hoy, una realidad o una predicción razonable. En este contexto, el discurso bioético, político y científico discurre entre la informalidad y el miedo, entre la cautela y el *laissez faire*, y entre el principio de precaución y las necesidades de la poderosa industria biotecnológica. Por ello, de forma ahora urgente, es necesario un debate social informado que comporte propuestas de actuación asumibles por la colectividad y que contribuyan a articular un marco jurídico, ético y deontológico adecuado.

Precisamente en este sentido, el Observatorio de Bioética y Derecho se creó con la intención de participar en el diálogo universidad/sociedad, y con la finalidad de hacer oír su voz en el conjunto de la sociedad y, más específicamente, ante los organismos públicos, administrativos o políticos que regulan y controlan las actividades de investigación y la aplicación de las nuevas tecnologías. El Grupo de Opinión del Observatorio de Bioética y Derecho surgió, así, para tratar de dar respuesta a la necesidad de analizar científicamente y desde un punto de vista pluridisciplinar las implicaciones éticas, sociales y jurídicas de las biotecnologías, y para proponer después actuaciones concretas.

Desde el año 2000, dicho Grupo ha publicado varios documentos que han analizado las implicaciones éticas, jurídicas y sociales de la reproducción humana asistida. Algunas de las materias tratadas han sido la donación de embriones para investigación (2000), la de ovocitos para la reproducción humana (2001), la obtención de células madre embrionarias (2001), la congelación de ovocitos (2002) y la selección de sexo (2003). Argumentando a favor de tesis entonces minoritarias, el trabajo del Observatorio de Bioética y Derecho ha tenido un importante impacto normativo que resulta patente si se analizan la Ley de Reproducción Asistida (2006) y la Ley de Investigación Biomédica (2007) a la luz de los mencionados documentos.<sup>1</sup>

Este *Documento sobre bioética y edición genómica en humanos* analiza el uso de las técnicas de edición genómica en seres humanos y su capacidad para alterar el genoma de la descendencia. Así, examina el impacto del uso de las técnicas de edición genómica tanto en investigación básica (que ya se está llevando a cabo) como en su uso terapéutico y en el llamado «mejoramiento» humano. Asimismo, analiza los valores implicados en las diferentes opciones y cursos de acción para, partiendo de la evidencia científica y técnica, proponer argumentos que avalen las recomendaciones que se proponen. Este informe ha sido elaborado por el Dr. Josep Santaló y la Dra. María Casado y ha contado con las aportaciones de la Dra. Montserrat Boada, la Dra. Mirentxu Corcoy, la Dra. Itziar de Lecuona, el Dr. Manuel J. López Baroni, la Dra. Gemma Marfany y el Dr. Albert Royes.

Queremos dejar constancia de que en este nuevo documento está patente de manera especial la memoria y la huella inigualable del Dr. Josep Egozcue, catedrático de Biología Celular de la Universidad Autónoma de Barcelona, que impulsó los primeros posicionamientos del Grupo de Opinión del Observatorio de Bioética y Derecho en investigación biomédica y técnicas de reproducción humana asistida publicados en esta colección.

---

<sup>1</sup> Véase: «Análisis del impacto normativo de los Documentos del OBD sobre reproducción humana asistida», 2008. [www.bioeticayderecho.ub.edu/documentos](http://www.bioeticayderecho.ub.edu/documentos).



---

## ESTADO DE LA CUESTIÓN

La biotecnología permite, en la actualidad, controlar y mejorar la dotación genética de los seres vivos y decidir sobre las características de la descendencia, tanto en humanos como en otros seres vivos, redirigiendo la evolución hacia senderos predeterminados de selección artificial desconocidos hasta ahora.

El lenguaje científico tiende a ser preciso, y es pertinente definir y destacar las diferencias entre términos que pueden parecer sinónimos, como la manipulación genética, la ingeniería genética, el direccionamiento génico y la edición genómica/génica. La edición genómica (*genome editing*), objeto de este documento, implica provocar un cambio en la secuencia del DNA de manera muy dirigida y eficiente, empleando un sistema de reconocimiento específico de la secuencia cromosómica para provocar un corte en la doble cadena del DNA, seguido por la reparación del DNA dañado mediante mecanismos celulares de recombinación no homóloga (*non-homologous end joining*) o recombinación homóloga. Existen diferentes metodologías para hacerlo, pero la más conocida actualmente es la CRISPR/Cas9, una tecnología derivada y adaptada a partir de uno de los sistemas de defensa «inmunológica» de las bacterias contra la infección de bacteriófagos.

Esta técnica tiene una serie de características que la sitúan en un estadio más avanzado respecto a otras técnicas de modificación genética preexistentes y que le confieren una potencialidad e interés no alcanzados hasta el momento. En concreto, debemos reseñar, por su relevancia, las siguientes características:

- *La especificidad*: entendida como la capacidad de inducir modificaciones genéticas en puntos muy concretos del genoma (calificada a menudo de «quirúrgica»), en contraposición a la nula o baja especificidad de algunas técnicas de transgénesis. Esta característica le proporciona una elevada eficacia en la modificación genética conseguida y, a la vez, una muy baja incidencia de efectos secundarios adversos.
- *La eficiencia*: entendida como la facilidad en la producción y el elevado porcentaje final de secuencias modificadas genéticamente en un lugar concreto.
- *La accesibilidad*: ya que se considera una técnica relativamente simple de aplicar, siempre que se disponga de un mínimo de conocimientos sobre las técnicas de manipulación genética, y que no requiere una inversión importante en cuanto a infraestructura para llevarla a cabo. Además, las

herramientas moleculares requeridas son accesibles en un repositorio público y a un precio que puede ser considerado modesto.

- *La versatilidad*: el conocimiento profundo de las bases moleculares de esta tecnología ha hecho que muy rápidamente aparezcan variantes que permiten ejercer un mayor control de la técnica y obtener un abanico aún más amplio de modificaciones moleculares que se adaptan a los requerimientos del investigador.

Las características mencionadas hacen de esta tecnología una herramienta real y plausible para llevar a cabo la modificación genética precisa en diferentes células, tejidos y organismos, incluidos los embriones de mamífero y la misma especie humana. No es de extrañar, pues, la rapidez con la que se ha adoptado esta tecnología en muchos laboratorios, lo cual hace prever un uso extensivo en un futuro cercano. De hecho, los datos de la evolución del número de publicaciones basadas en el uso de esta técnica indican un crecimiento exponencial desde 2012 hasta hoy.

Esto explica que se haya invocado el espíritu de Asilomar, esto es, la moratoria científica de 1975 respecto al DNA recombinante, con el fin de paralizar estas investigaciones hasta que se analicen y regulen internacionalmente las implicaciones de esta técnica. Sin embargo, la situación actual es muy diferente, como reconocen los propios actores, ya que, en los años setenta, solo unos pocos tenían acceso a los recursos necesarios para llevar a cabo los experimentos entonces cuestionados, mientras que, hoy en día, todos los laboratorios científicos pueden emplear esta tecnología en alguna aplicación concreta. Es más, algunos de los principales investigadores en el campo de la edición genómica encabezan las *start-ups* que explotarán comercialmente el descubrimiento. Resulta obvio que, a la hora de plantearse una moratoria voluntaria en cuanto a la edición genómica empleada para modificar el genoma humano, hay una colisión de intereses entre sus actividades como científicos y su iniciativa emprendedora, y más si han logrado captar millones de dólares para poner en marcha empresas con vocación internacional.

Además, no todos los países ni culturas comparten la misma visión sobre las restricciones aplicables a la tecnología. Mientras Occidente se planteaba un debate bioético sobre esta técnica, en abril de 2015 investigadores chinos sorprendían al mundo anunciando que habían aplicado como prueba de concepto la técnica CRISPR en embriones humanos no viables. En septiembre de 2015, un equipo de investigadores británicos solicitó autorización para aplicar la técnica CRISPR en embriones sobrantes de fecundación *in vitro* donados por sus progenitores, con el fin de estudiar el desarrollo embriona-

---

rio preimplantacional humano, y, en febrero de 2016, la Autoridad Británica reguladora de la Embriología Humana (Human Fertilisation and Embryology Authority – HFEA) concedió la autorización, la primera de carácter mundial para este tipo de actuaciones, que ha sido considerada como una victoria de la regulación equilibrada sobre el «pánico moral».

De hecho, la edición genómica en células somáticas para terapia génica en humanos ya se está utilizando. En Estados Unidos se acaba de aprobar el primer protocolo de terapia génica mediante CRISPR, y en China (con una legislación más rápida y permisiva con los avances biotecnológicos) ya es inminente el inicio de un ensayo clínico en Fase I de terapia génica contra el cáncer de pulmón en humanos, con una estrategia muy similar a la aprobada en Estados Unidos. Aunque, de momento, la terapia génica solo considera como objetivo la modificación del genoma humano de células somáticas *ex vivo* para reintroducirlas en el cuerpo del paciente, conviene tener en cuenta que ha transcurrido menos de un año entre la publicación de la edición genómica de embriones triploides humanos y la introducción de esta tecnología para curar cánceres graves en pacientes que no responden a la quimioterapia y para los que no existe la posibilidad de donante. Estos ejemplos ilustran la acelerada aplicación de las técnicas de edición genómica en humanos, así como el impacto en la percepción social de los posibles beneficios que puede reportar su uso, al menos en el campo médico y para tratar enfermedades de pronóstico grave.

Por estas razones, ha llegado el momento de retomar un debate que en el pasado se había dejado de lado al considerarse más propio de la especulación y la ciencia ficción que de la verdadera ciencia posibilista. Nos estamos refiriendo a la conveniencia o no de iniciar la vía de la modificación genética en la línea germinal embrionaria humana, modificando así las características genéticas de la descendencia.

Este debate es objeto de especial atención en foros internacionales donde se reúnen tanto científicos como expertos en bioética y juristas para intentar sistematizar los elementos relevantes que se deben tener en cuenta. Así, diversos comités internacionales y grupos de expertos en bioética y en métodos de modificación genética priorizan en la actualidad el estudio de las cuestiones éticas, jurídicas y sociales asociadas a la edición genómica. Destacan el Comité Internacional de Bioética de la Unesco, el Comité de Bioética del Consejo de Europa, el Grupo Europeo de Ética de la Ciencia de las Nuevas Tecnologías, de la Unión Europea, el Nuffield Council on Bioethics de Reino Unido y el Hinxton Group, un consorcio internacional sobre células madre, ética y derecho. Sus informes señalan el extraordinario valor que la

aplicación de estas técnicas puede aportar en investigación básica y se muestran cautos ante su posible uso para editar el genoma en reproducción humana en contextos clínicos. En ellos se hace énfasis en señalar que se trata de un tema cuyo análisis ha de ir más allá de la seguridad y los riesgos para la salud, ya que concierne a la dignidad, la justicia, la equidad, la proporcionalidad y la autonomía de las personas, y que también requiere tener en cuenta las aplicaciones en los animales no humanos y el medio ambiente. Las posiciones son diversas y van desde la exigencia de una moratoria que paralice por completo estas investigaciones hasta la autorización de determinados usos de la edición genómica; no obstante, todos señalan la necesidad de un debate social informado que analice interdisciplinariamente dichas implicaciones considerando sus impactos en las generaciones futuras.

Determinar y probar la seguridad de las técnicas, anticipar riesgos y prevenir hallazgos incidentales son cuestiones que ocupan y preocupan a científicos, instituciones de investigación y decisores políticos. No tanto por el tema —que no es tan novedoso, pues una situación similar se produjo a finales de la década de 1990 con el debate sobre riesgos y beneficios de la clonación—, sino por la facilidad para aplicar las técnicas en los distintos contextos culturales y los diversos marcos normativos existentes.

La complejidad de las preguntas que suscita la temática que analizamos supera con creces cualquier situación precedente: ¿es posible alterar sustancialmente nuestro genoma hasta el punto de que se fraccione la especie humana en varias o esta hipótesis es meramente una cuestión de ciencia ficción?; ¿realmente se puede intervenir de forma irreversible en el ecosistema o, por el contrario, este es lo suficientemente autónomo como para verse afectado por nuestros experimentos, ambiciones o errores?; si conocemos la técnica para evitar la transmisión de enfermedades hereditarias, ¿es un crimen no modificar la línea germinal humana con objeto de evitarlas o, por el contrario, lo reprochable reside en hacerlo sin conocer las consecuencias a largo plazo?; ¿qué es más abominable, permitir que la dotación genética de las generaciones futuras dependa del azar, como hasta ahora, o, por el contrario, controlarla, dirigirla o simplemente modificarla?; ¿hasta qué punto se infravalora la influencia de la epigenética en el ser humano y, por ende, se sobrevalora el determinismo genético?; y por último, ¿qué nos despierta más fantasmas, la ingeniería genética en manos del mercado o la controlada por los Estados?

Hacia dónde ir es el gran interrogante al que tratamos de dar respuesta con este documento. Las apelaciones a la dignidad, a la intangibilidad de nuestros genes, a evitar los bebés de diseño, etc., aportan ruido en los debates

---

bioéticos pero, más allá de la crítica, proporcionan escasas propuestas. Llegados a este punto, es importante que la sociedad esté debidamente informada de las realidades y las especulaciones, de los posibles riesgos y beneficios que, hasta donde podamos vislumbrar, existan. Por ello, resulta esencial que la ciudadanía se involucre de forma real y desde el inicio en un debate que ha de llevarse a cabo de forma que esté basado en la razón y huya de apriorismos para que pueda, así, ser sereno, ponderado y fundamentado.

El Grupo de Opinión del Observatorio de Bioética y Derecho trata en este documento de especificar los objetivos admisibles en la edición genómica aplicable a los seres humanos. En este contexto se pueden distinguir diferentes posibilidades:

- a) Utilizar la edición genómica en células somáticas, sea en cultivo y para investigación básica, o para terapia génica en pacientes. Las dos aplicaciones, como hemos visto, ya se están llevando a cabo con las restricciones y consideraciones debidas a las tecnologías ampliamente utilizadas de terapia génica (y de introducción de material genético, en general). Teniendo en cuenta, además, que el uso de tal tecnología en modelos animales está acelerando su uso en células humanas.
- b) Utilizar la edición genómica en embriones, células embrionarias o células germinales humanas. Esta aplicación se ha aceptado en investigación básica, con condiciones restrictivas y controladas en Europa y en Estados Unidos, y es muy probable que en algunos países asiáticos sea aceptada sin demasiadas restricciones, aunque éticamente también puede ser discutible si existe alguna diferencia entre efectuar la edición genómica en gametos humanos (*in vitro* o *in vivo*), o embriones (*in vitro*) o fetos (*in vivo*), o si lo verdaderamente relevante es que altere la información genética del individuo así generado y su descendencia. Tras la investigación básica, el siguiente paso es emplear estas técnicas para hacer frente a patologías derivadas de anomalías genéticas: la llamada terapia génica embrionaria, que puede verse, también, como una extensión «natural» del uso ya existente en terapia génica somática en humanos.
- c) Aplicar estas técnicas para mejorar la especie humana, entendiéndolo aquí «mejora» como modificación de las capacidades de todo tipo (*biological enhancement*).

Este último punto es posiblemente el más controvertido y el que más fantasmas despierta, ya que los problemas aquí no solo son de índole pragmática, sino también culturales. Las distopías, como el posible fraccionamiento de la especie humana en función de su dotación genética; el mo-

nopolio de estas técnicas por parte de unos pocos, lo que permitiría ejercer un dominio sobre el resto de los seres humanos; los efectos colaterales desconocidos de estas intervenciones en el medio ambiente, etc., son los interrogantes que más alientan nuestros miedos.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, así como los análisis y recomendaciones ya efectuados por nuestro Grupo de Opinión en los anteriores documentos elaborados, nuestra propuesta es actuar siguiendo el principio de precaución y la estrategia del «caso por caso» y «paso a paso» (camino, por otro lado, ya comenzado por la citada Human Fertilisation and Embryology Authority).

Se podría argumentar que comenzar este camino por fases comporta el riesgo de que fatalmente se acaben recorriendo todas de forma ineluctable. Este es el argumento conocido como «pendiente resbaladiza» (*slippery slope*), invocado con frecuencia ante las nuevas tecnologías que se perciben como arriesgadas y amenazadoras. Esta invocación a la «pendiente resbaladiza» comporta en sí misma el riesgo de restringir el avance científico y el acceso a los beneficios que esas mismas tecnologías pudieran ofrecer en el futuro. Como ya apuntó Kant en su artículo «Respuesta a la pregunta: ¿Qué es la Ilustración?» (1783):

Una época no puede obligarse ni conjurarse para poner a la siguiente en una situación en la que le será imposible ampliar sus conocimientos (en particular los de máxima urgencia), purificarlos de errores, y, en general, seguir avanzando en la Ilustración. Eso sería un crimen contra la naturaleza humana, cuyo destino originario consiste, precisamente, en este progresar [...].

El Grupo de Opinión del Observatorio de Bioética y Derecho pretende aportar elementos de reflexión y plantear propuestas sobre las posiciones que consideramos más sensatas en función de los conocimientos actuales. Por ello proponemos las siguientes recomendaciones:

---

## RECOMENDACIONES

*1. Dentro de la posición gradualista que defienden nuestros documentos, y en el marco del respeto al principio de precaución, consideramos que en la aceptación de las técnicas de edición genómica se debe proceder por pasos: permitiendo la investigación básica, aprobando el uso terapéutico en células somáticas, evaluando la posibilidad de aprobar la terapia germinal en ciertos casos y deteniendo su empleo para el mejoramiento humano (biological enhancement).*

A partir del conocimiento y las mejoras obtenidas en la primera fase, de investigación, cabrá plantearse la conveniencia o no de avanzar hacia la siguiente, de alcance terapéutico. La última fase, la del «mejoramiento», tiene que permanecer detenida *sine die* a la espera de los datos aportados por las dos fases previas y de una profunda reflexión basada en una evaluación cuidadosa y ponderada de los posibles riesgos y beneficios, a la vez que fundamentada en el conocimiento obtenido en las fases anteriores.

Evidentemente, antes de la aplicación de la edición genómica en humanos, no solo habría que considerar cuestiones éticas o morales, sino también diversas cuestiones metodológicas con incidencia directa en la seguridad y fiabilidad de la técnica, la generación de individuos mosaicos, la posibilidad, aunque muy baja, de modificación genómica *off-target* (en localizaciones cromosómicas no deseadas), la optimización técnica y los resultados previos en modelos celulares y animales, por ejemplo.

Paralelamente, será preciso analizar los riesgos y beneficios de la aplicación de las técnicas de edición genómica a los animales y plantas, evaluando con atención las repercusiones en el medioambiente.

*2. Con la finalidad de hacer factible la recomendación anterior, es necesario analizar y revisar la normativa vigente, internacional, nacional y autonómica, remodelándola para posibilitar la utilización de las técnicas de edición genómica bajo el cumplimiento de determinados requisitos y con las debidas garantías.*

Ello requerirá revisar el Código Penal, la Ley de Reproducción Humana Asistida y la Ley de Investigación Biomédica para homogeneizar lo establecido en estas normas. Asimismo, será preciso reformar la normativa aplicable a los organismos genéticamente modificados y la regulación que hace referencia a la protección de los animales y el medioambiente.

También será necesario revisar convenios internacionales como el de Derechos Humanos y Biomedicina, del Consejo de Europa, ratificado por nuestro país.

*3. Las decisiones sobre el desarrollo de la investigación en edición genómica y sus aplicaciones en cualquier campo —y especialmente en los seres humanos— no pueden permanecer en manos de los ámbitos del poder económico y financiero, sino que tienen que ser guiadas por la idea de bien común y mejora de la calidad de vida.*

Se propugna un cambio en el paradigma actual de la investigación a fin de que esta permanezca bajo control democrático y no se vea continuamente sometida, como una mercancía cualquiera, a las leyes del mercado que priorizan de manera absoluta el beneficio económico de financiadores y empresas. La política de patentes y el actual proceso de privatización de la información genética constituyen ejemplos paradigmáticos que no se deben seguir.

En especial, conviene incidir en la toma de conciencia sobre la existencia de conflictos de intereses entre el rol de los científicos como investigadores, que buscan el aumento del conocimiento, y como «emprendedores», que buscan la maximización de los beneficios siguiendo una lógica de mercado estricta. El uso claramente abusivo del eufemismo «emprendedores», en lugar de hablar simplemente de empresarios, puede dificultar la comprensión de estos conflictos y la adopción de medidas que los prevengan y eviten.

*4. Las técnicas de edición genómica hacen perentorio contar con políticas públicas que lleven a cabo la adecuada priorización de las líneas de investigación y de los recursos, además de cumplir las exigencias generales de transparencia, rendición de cuentas y control de las actuaciones.*

El poder político y legislativo debe orientar este proceso, establecer una cuidadosa priorización de los recursos y, asimismo, velar por la transparencia en la toma de decisiones y asegurar la participación ciudadana de forma anticipada a las decisiones políticas, en particular cuando el uso de estas técnicas pone en juego de forma muy relevante el modelo mismo de sociedad.

La competitividad que genera la necesidad de publicar y el ritmo acelerado del desarrollo y aplicación de las técnicas y la investigación, tanto básica como clínica, deben compensarse con políticas de acceso abierto y aprovechamiento compartido de los beneficios.

*5. Es necesario y exigible que el sistema de evaluación y control de la investigación sea verdaderamente eficaz, de manera que los comités de ética y los circuitos de garantía existentes sirvan realmente para evaluar las implicaciones científicas y metodológicas, juntamente con las éticas, legales y sociales de las investigaciones que se proponen.*



---

La evaluación de los proyectos debe llevarse a cabo por los comités establecidos, cuyos miembros requieren formación actualizada para poder evaluar de forma adecuada las implicaciones de los proyectos que analizan.

Evaluadores y comités deben elaborar nuevos procedimientos simplificados y precisos, sin limitarse a aplicar los mismos antiguos patrones para proyectos nuevos. Solo así se evitará la parálisis o incluso la autorización por ignorancia, o por multiplicación de reenvíos a otros comités supuestamente competentes, situación que no solo genera una innecesaria burocracia sino que puede plantear graves conflictos de intereses por quién y cómo se evalúan los proyectos de investigación. Permanecer en el paradigma del ensayo clínico para evaluar otros tipos de investigaciones biomédicas, como es el caso de la edición genómica en seres humanos, tiene resultados nefastos por la merma de oportunidades en la generación de conocimiento que conlleva, así como por la pérdida de confianza en la ciencia y en su aplicación por parte de la ciudadanía, en especial cuando parte de las investigaciones puede financiarse mediante fondos públicos.

*6. Es necesario implicar a los medios de comunicación y a la ciudadanía en un debate social inclusivo, anticipatorio e informado, y cuyos resultados impulsen las políticas públicas de investigación, desde el respeto a los derechos de las personas y orientado a la justicia y la equidad.*

Se trata de evitar decisiones y aplicaciones discriminatorias basadas en la dotación genética de los individuos, fundamentándose en el principio de la primacía del ser humano frente a los intereses de la ciencia o de la sociedad. Para ello es necesario fomentar la discusión pública informada en distintos niveles e involucrar en ello a los ciudadanos, a los científicos —incluidas las sociedades científicas, los financiadores de la investigación, los sectores comerciales y las empresas biotecnológicas en particular—, a quienes tienen a su cargo la elaboración de políticas públicas y a los medios de comunicación, para que puedan intercambiar opiniones y conocimientos y, así, se fomente la participación y el debate informado. El papel de los medios de comunicación tiene especial relevancia y han de ser muy cuidadosos a la hora de transmitir las informaciones tecnocientíficas, sin generar alarmismos ni expectativas exageradas sobre el resultado o las bondades de dichas informaciones.



**DOCUMENT ON BIOETHICS  
AND GENE EDITING  
IN HUMANS**



## PRESENTATION

The current development of biotechnology permits us to structurally alter the genetic background of living beings, humans included; this has generated expectations, fears and many questions. Although public policies, regulations and economic decisions have been adopted in Spain and the European Union that tend to promote biomedical research, the enormous potentiality of genome editing techniques, including the CRISPR technique, demand additional reflection and debate that will allow us to articulate an adequate ethical-legal framework. With unexpected rapidity, genome editing already forms part of the molecular tools available to researchers and, as a result, it is necessary to clarify concepts, identify problems and promote exchange between universities, society, and science and technology systems.

We are witnessing a change to a research model with multiple axes – research, innovation, application and private enterprise – that have, until now, been part of different spheres. This association implies very deep changes in the traditional separation between science, technology and the market. In addition, the techniques for genome editing have emerged in an ultra-liberal globalized environment, in which the “market” dominates, and in a context of complex regulatory confusion.

The acceleration of technological change in recent years leads to questions involving issues that, until only a few years ago, were part of science fiction but that today are a reality or at least a reasonable possibility. In this context, bioethical, political and scientific discourse ranges between informality and fear, caution and *laissez faire*, and between the precautionary principle and the needs of the powerful biotechnology industry. As a result, it is now urgent that an informed social debate occurs to offer approaches for actions that can be taken by society and that will contribute to developing an adequate legal, ethical and deontological framework.

In this sense the Bioethics and Law Observatory at the University of Barcelona was created specifically to participate in this university/society dialogue, and with the direct aim of making its voice heard within society and, more specifically, within the public, administrative and political institutions that regulate and control research activities and the application of new technologies. The Opinion Group of the Bioethics and Law Observatory therefore emerged to respond to the need for multidisciplinary, scientific analysis of the ethical, social and legal implications of biotechnologies and to propose concrete actions.

Since the year 2000, this group has published various documents that have analysed the ethical, legal and social implications of human assisted reproduction. Some of the issues addressed have been the donation of embryos for research (2000), of eggs for human reproduction (2001), obtaining embryonic stem cells (2001), the freezing of eggs (2002) and sex selection (2003). Arguing in favour of what were then minority theses, the work of the Observatory has had an important normative impact, as can be seen in analysing Spanish laws regarding Assisted Reproduction (2006) and Biomedical Research (2007) through the lens of the mentioned documents.<sup>1</sup>

This *Document on Bioethics and Gene Editing in Humans* analyses the use of genome editing techniques in human beings and their capacity to alter descendants' genomes. Thus, it examines the impact of the use of these techniques in basic research (which is already being carried out) and in therapeutic use, as well as in so-called human "enhancement". In addition, it analyses the values implied in the different options and courses of action to propose arguments, based on scientific and technical evidence, that support a series of proposed recommendations. This report has been prepared by Josep Santaló and María Casado, with the support of Montserrat Boada, Mirentxu Corcoy, Itziar de Lecuona, Manuel J. López Baroni, Gemma Marfany and Albert Royes.

We want to remember and acknowledge our debt to Josep Egozcue, Professor of Cell Biology of the Universitat Autònoma de Barcelona, who fostered the initial positions of the Opinion Group of the Observatory on Biomedical Research and Techniques for Assisted Human Reproduction published in this collection.

---

<sup>1</sup> See: "Republishing and analysing the effects on regulations following Declarations on assisted reproduction made by the Bioethics and Law Observatory", 2008. [www.publicacions.ub.edu/refs/observatoriBioEticaDret/documents/07897.pdf](http://www.publicacions.ub.edu/refs/observatoriBioEticaDret/documents/07897.pdf).

---

## STATE OF THE QUESTION

Today, biotechnology permits us to control and improve the genetic background of living beings and to decide on the characteristics of their descendants, both in humans and other living beings, redirecting evolution toward artificially selected predetermined pathways, unknown until now.

Scientific language tends to be precise, and it is important to define and stress the differences between terms that may appear to be synonyms, such as genetic manipulation, genetic engineering, gene targeting and genome editing. Genome editing, the object of this text, involves inducing a change in the DNA sequence in a very directed and efficient manner, employing a system of specific recognition of the chromosomal sequence to generate a cut in the DNA's double helix, followed by repairing the damaged DNA through *non-homologous end joining* or homologous recombination. There are different methods for doing this, but currently the most common is CRISPR/Cas9, a technology derived and adapted from one of the "immunological" defence systems of bacteria against infection from bacteriophages.

The following characteristics of this technique are an advance over previous techniques for genetic modification and give it a potential and interest unknown until now:

- *Specificity*: understood as the capacity to induce genetic modifications at very concrete points of the genome (often referred as "chirurgical") in contrast to the null or low specificity of transgenesis techniques. This characteristic confers a high level of effectiveness to the genetic modification achieved and, at the same time, a very low incidence of undesired secondary effects.
- *Efficiency*: understood as ease in the production of and the high final percentage of genetically modified sequences in a concrete location.
- *Accessibility*: it is considered a relatively simple technique to apply, given a minimum knowledge of techniques for genetic manipulation, and does not require a significant investment in infrastructure to carry out. In addition, the molecular tools required are accessible in public repositories for price that can be considered as modest.
- *Versatility*: the depth of knowledge of the molecular bases of this technology has led to the very rapid emergence of variants that make it possible to exercise greater control over technique and to obtain an even greater range of molecular modifications that adapt to the needs of the researcher.

These characteristics make it a plausible tool for carrying out precise genetic modifications in different cells, tissues and organisms, including mammal and even human embryos. The rapid adoption of this technology in many laboratories is, therefore, not surprising, and we can predict its extensive use in the near future. In fact, data on the number of publications based on studies using this technique indicate an exponential growth in its use from 2012 until today.

This explains why the spirit of Asilomar was invoked, that is, the scientific moratorium of 1975 on recombinant DNA, with the aim of putting the research in stand by until the implications of this technique were analysed and regulated internationally. However, as recognized by those involved, the current situation is very different; in the 1970s very few scientists had access to the resources necessary to carry out the then questioned experiments, while today, all scientific laboratories can employ the current technology in certain concrete applications and, in addition, some of the main researchers in the field of genome editing head the start-ups that will commercially exploit the discoveries they make. It is clear that in suggesting a voluntary moratorium on gene editing employed to modify the human genome, there is a conflict of interests between scientific activity and entrepreneurial activity, particularly when we consider that scientists have managed to attract multi-million dollar investments to start international research firms.

In addition, not all countries and cultures share the same perspective regarding restrictions to the technology. While the West has undertaken a bioethical debate about this technique, in April 2015, Chinese researchers surprised the world by announcing that they had applied the CRISPR technique to non-viable human embryos. In September 2015, a team of British researchers asked for authorization to apply the CRISPR technique in embryos left over from *in vitro* fertilization that had been donated by their progenitors, with the aim of studying human pre-implantation embryo development, and in February 2016, the British Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) gave its authorization, the first in the world for this type of research activity, which has been considered a victory for balanced regulation over “moral panic”.

In fact, somatic cell gene therapy in humans is already being used. In the United States, the first protocol for gene therapy through CRISPR was just approved; and in China (with a more rapid and permissive legislative process regarding advances in biotechnology), the first clinical trial in Phase I of gene therapy against lung cancer in humans is imminent, following a strategy very similar to that approved in the United States. Although, at the mo-



ment gene therapy only considers the modification of the human genome in *ex vivo* somatic cells, which will then be reintroduced into the patient's body, it should be noted that less than one year has passed between the publication of the gene editing of triploid human embryos and the introduction of this technology to cure serious cancers in patients that do not respond to chemotherapy and without the possibility of donors. These examples illustrate the rapid application of gene editing techniques in humans, as well as the impact on social perceptions of the possible benefits from their use, at least in the medical field and in the treatment of serious illness.

For these reasons, it is time to revive a debate that had been considered purely speculation or even science fiction, rather than a real scientific possibility. We are referring to whether or not the path toward the genetic modification of the human embryonic germ line should be initiated, thus modifying the genetic characteristics of future generations.

This debate has been an object of particular interest in international forums, where scientists, experts in bioethics and legal scholars meet to try to systematize all the factors that must be considered. Thus, we find diverse international committees and groups of experts in bioethics and in methods of genetic modification meeting to prioritize the study of the ethical, legal and social issues associated with gene editing. Among them we find Unesco's International Bioethics Committee, the European Council's Committee on Bioethics, the EU's European Group on Ethics in Science and New Technologies, the Nuffield Council on Bioethics in the United Kingdom and the Hinxton Group, an international consortium on stem cells, ethics and law. Their work reveals the extraordinary value that the application of these techniques can contribute to basic research, though they are cautious about the possible uses of gene editing in human reproduction in clinical contexts. In this regard, they argue this is an issue which goes beyond questions of safety and health risks, as it concerns human dignity, justice, equity, proportionality and autonomy as well, and it also requires taking into consideration applications on non-human animals and the impact on the environment. Diverse positions exist, which range from demanding a moratorium that would completely paralyze research to authorizing certain uses of gene editing; however, all support informed social debate and interdisciplinary analysis of the implications, taking particular account of possible impacts on future generations.

Testing and determining the safety of gene editing techniques, anticipating risks and incidental findings are questions that occupy and concern scientists, research institutes and policy makers. This is not so much because of

the issue (which is not so new, as a similar situation emerged at the end of the 1990s with the debate over the risks and benefits of cloning), but rather for the ease with which these techniques can be used in different cultural contexts and for the existence of different normative frameworks.

The complex questions currently raised by this issue far exceed anything we have previously addressed: Is it possible to substantially alter our genome to the point where we divide the human species into more than one species, or is this merely science fiction? Will we irreversibly impact the eco-system or, on the contrary, is it sufficiently autonomous to not be affected by our experiments, ambitions and errors? If we develop the technique to avoid the transmission of inherited diseases, would it be a crime to not modify the human germ line to do so, or on the contrary, would it be criminal to do so without knowing the long-term consequences? Which is worse, permitting the genetic background of future generations to be dependent on chance, as it is now, or on the contrary, to control it, direct it or simply modify it? Up to what point is epigenetic influence in human beings undervalued, and therefore, genetic determinism overvalued? And, last but not least, what is a bigger nightmare, genetic engineering in the hands of the market or controlled by states?

Where we are heading is the question we wish to answer here. Appeals to dignity, to the intangibility of our genes, to avoiding designer babies, etc., all have intruded bad noise in the bioethical debates, but beyond the voicing of concerns and criticisms, few proposals have emerged. At this point, it is important that society be clearly informed of both reality and speculations about the future, including the possible risks and benefits that, as far as we can understand, exist. Thus, it is essential that the public be involved in a debate that must be carried out based on reason, avoiding presumptions, and that will be sober, thoughtful and well-grounded.

In this document, the Opinion Group of the Bioethics and Law Observatory attempts to specify the acceptable objectives of gene editing applicable to humans. In this context, different possibilities can be distinguished:

- a) Using gene editing in somatic cells, whether in cultures for basic research, or for gene therapy in patients. The two applications, as we have seen, are already being carried out with restrictions and considerations related to the widely used technologies of gene therapy (and to the introduction of genetic material, in general). Taking into account, in addition, that the use of such technology in animal models is accelerating its use in human cells.

- 
- b) Using gene editing in embryos, embryonic cells or human germ cells. This application has been accepted in basic research, with restrictive and controlled conditions in Europe and the United States, and it is very likely that in some Asian countries it will be accepted without many restrictions. Although it can be debated if there exist any ethical differences between carrying out gene editing in human gametes (*in vitro* or *in vivo*), embryos (*in vitro*) or fetuses (*in vivo*), possibly what is truly relevant is whether the genetic information of the individual generated and his/her descendants is altered. After basic research, the next step would be to employ these techniques to address pathologies resulting from genetic anomalies: the so-called embryonic gene therapy, which can also be seen as a “natural” extension of the already existing use of somatic gene therapy in humans.
- c) Applying these techniques to improve the human species, understanding “improve” here as the modification of all types of capacities (*biological enhancement*).

This latter application is possibly the most controversial and the one causing the greatest fears, as the problems here are not only of a pragmatic nature but also cultural: Dystopias, such as the division of the human species in function of differences in genetic backgrounds; the monopoly over these techniques by just a few, which would permit them to exercise domination over others; the unknown collateral effects of these interventions on the environment; these are some of the uncertainties that most scare us.

Taking into account all of these doubts and questions, as well as the analysis and recommendations already made by the Opinion Group in previous documents, our proposal is to act following the precautionary principle and a “case by case” and “step by step” strategy (an approach already followed by the previously mentioned Human Fertilisation and Embryology Authority).

It could be argued that starting this path in phases carries the risk of unavoidably ending up passing through all of them. This is the “slippery slope” argument, often invoked in regard to new technologies that are seen as risky and threatening. Invoking the slippery slope entails the risk of restricting scientific progress and access to the benefits that these technologies could offer in the future. As Kant stated in his essay *An Answer to the Question: What is Enlightenment?* (1783):

One age cannot enter into an alliance on oath to put the next age in a position where it would be impossible for it to extend and correct its knowledge, particularly on such important matters, or to make any progress whatsoever in enlightenment. This would be a crime against human nature, whose original destiny lies precisely in such progress [...].

The Opinion Group of the Bioethics and Law Observatory aims to contribute elements for reflection and to make proposals on positions that we consider sound based on current knowledge. As a result, we propose the following recommendations:

---

## RECOMMENDATIONS

*1. Within the gradualist position that we defend in our documents and a framework based on respect for the precautionary principle, we believe that genome editing techniques should proceed in phases: permitting basic research, approving therapeutic use in somatic cells, evaluating the possibility of approving germ line therapy in certain cases, while stopping its use for so-called human enhancement (biological enhancement).*

The advisability of going on to the second phase – therapeutic applications – should only be considered based on the knowledge and improvement obtained in the first phase of basic research. The last phase, “enhancement”, must be halted *sine die* until we have the data from the two previous phases and we have carefully considered the possible risks and benefits, based on the knowledge obtained from those prior phases.

Clearly, before the application of gene editing in humans, not only must ethical or moral issues be considered, but also different methodological issues with direct impact on the safety and reliability of the technique, such as the generation of individual mosaics, the possibility, although very low, of *off-target* (unexpected) genome modification, technical optimization, and earlier results in cellular and animal models.

It will also be necessary to analyse the risks and benefits of the application of gene editing techniques in animals and plants, carefully evaluating their impact on the environment.

*2. With the aim of making the previous recommendation feasible, it is necessary to analyse and revise current international, national and regional regulations, updating them for the possible use of gene editing techniques under certain requirements and with due guarantees.*

In Spain, this will require revising the penal code, the law regarding assisted human reproduction and the biomedical research law to homogenize them. In addition, it will be necessary to reform the laws applicable to genetically modified organisms and regulations pertaining to the protection of animals and the environment.

It will also be necessary to revise international agreements ratified by Spain, such as that on Human Rights and Biomedicine of the Council of Europe.

*3. Decisions on the development of gene editing research and its application in any field – and especially in human beings – cannot remain in the hands of eco-*

*conomic and financial powers, but must be guided by the idea of the common good and improving quality of life.*

We propose a change in the current research paradigm with the aim of it remaining under permanent democratic control, and not continually submitted, like any other good, to the laws of the market with absolute priority given to the economic profit of financiers and businesses. Patent policy and the current process of privatizing genetic information are paradigmatic examples of practices not to follow.

It is particularly important to raise awareness about the existence of conflicts of interest between the role of scientists as researchers, who seek to increase our knowledge, and as “entrepreneurs” seeking to maximize profits following strict market logic. Clearly, the use of the euphemism, “entrepreneurs”, instead of simply referring to business, makes it more difficult to understand these conflicts of interest and to adopt measures to prevent and avoid them.

*4. Gene editing techniques make it necessary to have public policies to determine research priorities and resources, in addition to ensuring transparency, accountability and control.*

Political and legislative bodies must guide this process, establishing a careful prioritization of resources and, in addition, ensuring citizen participation and transparency in decision making, in particular when the use of these techniques raises the possibility of important changes in society.

The competition generated by the need to publish and the rapid pace of the development and application of techniques and research, both basic and clinical, must be accompanied by policies of open access and sharing of benefits.

*5. The system for the evaluation and control of research must be truly effective; thus, ethics committees and other existing guarantees must really serve to evaluate the scientific and methodological implications of the research, as well as its ethical, legal and social implications.*

The evaluation of projects must be carried out by established committees, whose members must have up-to-date training in order to adequately evaluate the implications of the projects they analyse.

Evaluators and bioethics committees must establish new simplified and precise procedures, not limited to applying the same old guidelines for new projects. Only in this way is it possible to avoid paralysis or even authorization due to ignorance, or resulting from the forwarding of research requests

to additional and supposedly competent committees, a situation that not only generates unnecessary bureaucracy, but can lead to serious conflicts of interest in the evaluation of research projects. Remaining within a paradigm of clinical trials to evaluate other types of biomedical research, such as gene editing in humans, will have dire results because of the loss of opportunities to generate knowledge, as well as for the loss in trust in science and in its application in the interest of the public, particularly when research is publicly funded.

*6. The media and the public must be involved in an inclusive, forward-looking and informed social debate, which will foster public research policy based on a respect for human rights and oriented toward justice and equality.*

This means avoiding discriminatory decisions and applications based on the genetic background of individuals; instead, they must be grounded in the principle of the primacy of the human being over the interests of science or society. To do this, it is necessary to promote informed public debate at different levels and involving citizens, scientists – including scientific societies, those who finance research, commercial sectors and biotechnology firms in particular – and policy-makers, as well as the media, so that an exchange of opinions and knowledge can take place. The role of the media is particularly important, and they must be careful in transmitting techno-scientific information without generating alarm or exaggerated expectations regarding results.





## NOTES SOBRE ELS AUTORS

### *Josep Santaló*

Catedràtic de Biologia Cel·lular, Universitat Autònoma de Barcelona. Membre de l'Observatori de Bioètica i Dret. Professor del Màster de Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona.

### *Maria Casado*

Catedràtica acreditada de Filosofia del Dret de la Universitat de Barcelona. Directora de l'Observatori de Bioètica i Dret i del Màster de Bioètica i Dret, titular de la Càtedra Unesco de Bioètica i membre de la Comissió de Bioètica de la Universitat de Barcelona.

### *Montserrat Boada*

Directora dels Laboratoris de Reproducció Assistida de Salut de la Dona Deixus. Cap de la Secció de Biologia, Departament d'Obstetrícia, Ginecologia i Medicina de la Reproducció. Membre del Comitè de Bioètica de Catalunya.

### *Mirentxu Corcoy*

Catedràtica de Dret Penal, Universitat de Barcelona. Membre de l'Observatori de Bioètica i Dret i professora del Màster de Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona.

### *Itziar de Lecuona*

Doctora en Dret i professora lectora del Departament de Medicina de la Universitat de Barcelona. Màster de Bioètica i Dret. Membre de l'Observatori de Bioètica i Dret i de la Comissió de Bioètica de la Universitat de Barcelona. Membre del Comitè de Bioètica de Catalunya i del CEIC de l'Hospital Clínic.

### *Manuel J. López Baroni*

Professor de Filosofia del Dret, Universitat Pablo de Olavide, Sevilla. Membre de l'Observatori de Bioètica i Dret. Professor del Màster de Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona.

### *Gemma Marfany*

Professora titular de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona. Membre de l'Observatori de Bioètica i Dret i professora del Màster

de Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona. Membre de la Comissió de Bioètica de la Universitat de Barcelona.

*Albert Royes*

Professor jubilat d'Ètica Mèdica de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona. Membre de l'Observatori de Bioètica i Dret, professor del Màster de Bioètica i Dret i secretari de la Comissió de Bioètica de la Universitat de Barcelona.

## Publicacions del Grup d'Opinió de l'Observatori de Bioètica i Dret de la Universitat de Barcelona

- ❑ Envel·liment i vulnerabilitat (2016)
- ❑ Integritat científica en recerca i innovació responsable (2016)
- ❑ Bioètica i Big Data de salut (2015)
- ❑ Bioètica i discapacitat (2014)
- ❑ L'accés responsable a la informació jurídic-bioètica en xarxa (2013)
- ❑ Trasplantament d'òrgans de donant viu (2011)
- ❑ Salut sexual i reproductiva en l'adolescència i interrupció voluntària de l'embaràs (2011)
- ❑ Nanotecnologia i bioètica global (2010)
- ❑ Les voluntats anticipades i l'eutanàsia (2009)
- ❑ Limitació de l'esforç terapèutic a les unitats de neonatologia (2009)
- ❑ La interrupció voluntària de l'embaràs (2008)
- ❑ Reproducció assistida (2008)
- ❑ L'objecció de consciència en sanitat (2007)
- ❑ Proves genètiques de filiació (2006)
- ❑ El rebuig dels Testimonis de Jehovà a les transfusions de sang (2005)
- ❑ Dones i ciència (2004)
- ❑ La disposició de la pròpia vida en determinats supòsits: declaració sobre l'eutanàsia (2003)
- ❑ Selecció del sexe (2003)
- ❑ Salut sexual i reproductiva en l'adolescència (2002)
- ❑ Congelació d'òcits per a la reproducció humana (2002)
- ❑ Cèl·lules mare embrionàries (2001)
- ❑ Les voluntats anticipades (2001)
- ❑ Donació d'òcits (2001)

Disponibles en accés obert a:

[www.publicacions.ub.edu/refs/observatoriBioeticaDret/documents.aspx](http://www.publicacions.ub.edu/refs/observatoriBioeticaDret/documents.aspx)



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Edicions