ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

EN LA FRONTERA DE LA REVOLUCIÓN BIOLÓGICA ¿MODELADOS POR LA TECNOLOGÍA?

Sesión inaugural Curso 2020

Excmo. Sr. Dr. D. Rafael Sentandreu Ramón
Académico de Número

Valencia, 20 de enero de 2020

En la frontera de la revolución biológica. ¿Modelados por la tecnología?

© Rafael Sentandreu Ramón. 2020
I.S.B.N. 978-84-09-17918-3

Edición e impresión:
Art Grafic, Fotografía y Artes Gráficas S.L.
C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia
www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España
Valencia, 2020

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.

ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

RAFAEL SENTANDREU RAMÓN

EN LA FRONTERA DE LA REVOLUCIÓN BIOLÓGICA ¿MODELADOS POR LA TECNOLOGÍA?

ÍNDICE

Pag.

Introducción 6

La Revolución científico-tecnológica 9

El Renacimiento: el renacimiento cultural (Siglos XV-XVI). 10

La Ilustración: creación del conocimiento (Siglos XVIII-XIX) 13

1ª Revolución Tecnológica: Motor de vapor de agua (Siglos XVIII-XIX) 14

2ª Revolución Tecnológica: Electricidad (Siglos XIX-XX) 15

3ª Revolución Tecnológica: Tecnología digital, Wifi (Siglo XX) 16

4ª Revolución Tecnológica: Inteligencia artificial y áreas biológicas (Siglo XXI) 17

4.1. Inteligencia artificial 18

4.2. Impresión 3D 20

4.3. Biología personalizada de precisión 22

4.4. Biología sintética 24

4.5. Edición genética 26

Interrogantes 34

Conclusiones 35

Bibliografía 37

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana,

Excmas. Sras y Señores académicos de esta Institución,

Excmas. e Ilmas. Personalidades,

Sras y Sres,

Amigas y amigos.

«El ideal debe ser nuestro compromiso directo con la razón, la tolerancia humanista y la implicación social.»

INTRODUCCIÓN

Cumplo hoy con el deber y el honor de iniciar este curso 2020 de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana con satisfacción y agradecimiento. Satisfacción porque se celebra por vez primera desde su fundación por Decreto 82/2018 de 15 de junio, del Consell de la Generalitat Valenciana. Y agradecimiento por haber sido elegido para elaborar este discurso inaugural. Quiero enfatizar que entre los fines de nuestra Academia destacan el fomento de la investigación y estudio de las ciencias farmacéuticas y afines, y de la divulgación científica y formación permanente de los profesionales de la Farmacia.

Es indudable que pronunciar el discurso Inaugural del Curso en nuestra Academia es un reto que entraña dificultades significativas, pero una que quisiera evitar es que mi intervención resulte de interés exclusivo para los iniciados en la Microbiología, ciencia a cuya enseñanza e investigación he dedicado toda mi actividad profesional. Por ello, he seleccionado como contenido de mi exposición una serie de reflexiones sobre algunos de los avances de la Biología y de los problemas éticos derivados de los mismos.

Hace años que me preocupa la incidencia de los avances científicos sobre el desarrollo y futuro de nuestra sociedad, no solo de los aspectos positivos, que son muchos, sino también de aquellos otros que pueden repercutir en ella de una manera negativa.

Es indudable que el reto científicotecnológico es uno de los más importantes a los que se enfrenta la sociedad de este primer tercio del siglo XXI y que la tecnología no es más que la aplicación práctica del conocimiento científico. Según algunos autores: *"la ciencia y la tecnología actúan simbióticamente y la ciencia sin la tecnología se vuelve estéril"*.

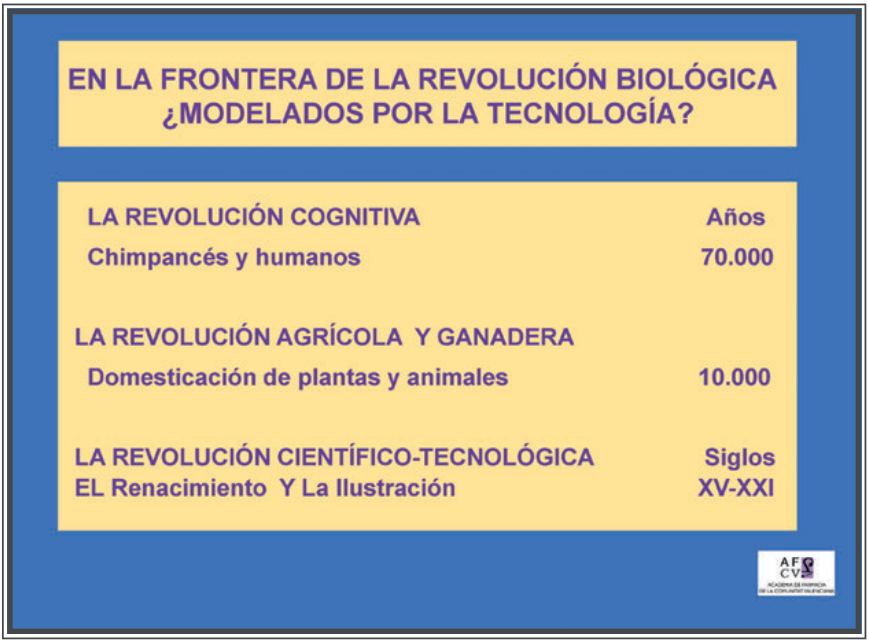
Hoy sabemos que el nivel económico de las sociedades desarrolladas depende cada vez más de la capacidad de innovación que produce la ciencia. En este contexto se debe recordar que en la sociedad la rentabilidad de la inversión en ciencia ha representado un 30 % a lo largo de los últimos 50 años mientras que la inversión en las empresas tradicionales no sobrepasa el 10 %.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, es fácil comprender que en un mundo como el actual, altamente tecnificado, el mayor valor añadido que tiene una sociedad es el correspondiente a los científicos que posee. Sin embargo, no debemos perder de vista que nuestra sociedad posee también otros valores, y, entre ellos, los culturales (artistas, filósofos, pintores, poetas ...) han de ocupar un lugar significativo. Por ello, creo que las Academias en general, entre ellas la de Farmacia, deben tener como misión la formación de la sociedad en todos estos aspectos.

Aunque el desarrollo de las Ciencias experimentales ha sido continuo durante la historia de la humanidad, la progresión que ha tenido lugar durante el último siglo ha sido exponencial. El conocimiento de las leyes por las que se rige la naturaleza ha ayudado a mejorar las condiciones de vida del hombre, independizándole de los avatares inherentes al medio que le rodea. Aun cuando cada descubrimiento realizado y cada nueva ley descifrada en los siglos precedentes han contribuido a ello, los conocimientos adquiridos recientemente están modificando nuestra Sociedad con una intensidad que nunca tuvieron los obtenidos con anterioridad.

Hoy no me interesa conocer solo la información última salida de los laboratorios de investigación sino comentar los grandes retos a los que nos enfrentamos y que como científicos y profesionales debemos conocer e intentar ofrecer soluciones a nuestra Sociedad.

El historiador Yuval Noah Harari nos dice que lo vivido por el *Homo sapiens* hasta hoy puede sintetizarse en las tres revoluciones que han marcado el devenir de nuestra historia: La primera fue la revolución cognitiva, que marcó el inicio de la historia hace unos 70.000 años. La segunda fue la revolución agrícola y ganadera, que la aceleró hace unos 10.000 años para introducirnos en la revolución científico-tecnológica, que se puso en marcha hace solo 500 años [1].



Dada la naturaleza de esta exposición, permítanme que les conduzca directamente a la revolución científico-tecnológica que nació, como decía, hace 500 años

LA REVOLUCIÓN CIENTÍFICO-TECNOLÓGICA

La Revolución Científica se desarrolló, según Peter Dear, en dos Fases: un "Renacimiento cultural" en los siglos XV, XVI, XVII centrado en la restauración del conocimiento de los antiguos, y que llamamos Edad Moderna, y una "Revolución Científico-tecnológica" real que se produce a partir del siglo XVIII, cuando los científicos pasaron de la recuperación del conocimiento a la invención, es decir, a crear, diseñar y producir bienes que previamente no existían[2] .

Este segundo periodo se conoce con el nombre de la Ilustración y comprende cuatro revoluciones tecnológicas. La primera se corresponde con el desarrollo del motor de vapor de agua, la segunda con el de la electricidad, la tercera con el avance de la tecnología digital y la cuarta, en el inicio del siglo XXI, con el desarrollo de la inteligencia artificial y el internet de las cosas (Internet of thigs, IoT)[3].

EL RENACIMIENTO:
EL RENACIMIENTO CULTURAL (SIGLOS XV-XVI)

El Renacimiento viene marcado por el final de la Edad media y el comienzo de la Edad moderna. Se caracteriza por el paso del mundo medieval marcado por el dogma religioso a un mundo marcado por el humanismo. El hombre se convierte en el centro de la actividad cultural, que viene determinado por el cambio en la concepción de la vida, tanto individual como social. El hombre se libera de la opresión del dogma y se siente libre y capaz de criticar el complejo religión-iglesia. De este modo se produce el abandono sistemático del mensaje evangélico, lo que provoca reformas como la protestante de Martin Lutero y Juan Calvino y la contra-reforma iniciada en el Concilio de Trento.

Este periodo se caracteriza por la recuperación de las culturas griega y romana y prepara a las nuevas generaciones para que sean las responsables y artífices del pensamiento progresista y de su proyección en el racionalismo. En otras palabras, surge una nueva concepción del hombre y del mundo. Se observa así como el renacimiento cultual se caracteriza, por un lado, por la recuperación de conocimientos olvidados, sustituyéndose el teocentrismo medieval por el antropocentrismo y, por otro, por la creación de nuevos conocimientos fundamentales con incidencia directa en la mejora de las condiciones de vida.

Los primeros cambios de detectan en el arte, centralizado en la ciudad de la Florencia de los Médicis, movimiento que se extendió rápidamente por el resto de Europa. Una de las pinturas más famosa que marca el nuevo periodo histórico es el Nacimiento de Venus, cuadro que se encuentra en la Galería Uffizi en Florencia. El nacimiento de

la Diosa del amor se produce en el mar y en el cuadro de Botticelli se muestra a la Diosa en una concha que se aproxima a la isla de Citera, empujada por el Dios del Viento, tal y como lo describe Homero. En tierra la espera la Diosa de la primavera, que se cubre con un manto decorado con flores.

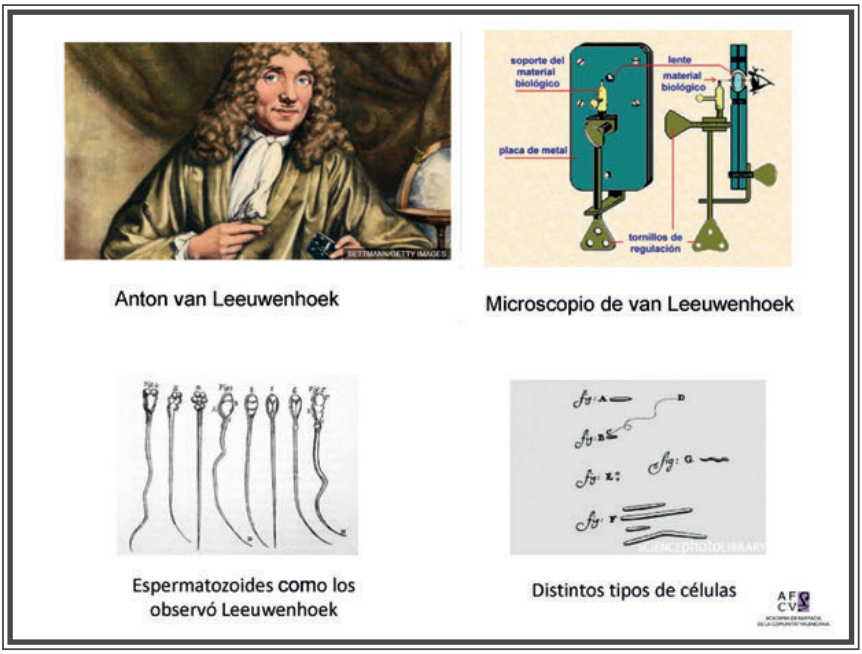
Desde el punto de vista científico destaca Johannes Gutenberg por el desarrollo de la imprenta con tipos móviles, invento que, como es sabido, fue crucial para la popularización de la cultura[4].

En siglo XVI, Nicolás Copérnico publicó un modelo del Universo en que El Sol (y no la Tierra) estaba en el centro. Copérnico estableció que la Tierra giraba sobre sí misma una vez al día, y que una vez al año daba una vuelta completa alrededor del Sol. Además, afirmaba que la Tierra, en su movimiento rotatorio, se inclinaba sobre su eje (como una peonza).

La anterior hipótesis se mantenía desde el siglo II, cuando Tolomeo había propuesto un modelo geocéntrico que fue utilizado por

astrónomos y pensadores religiosos durante muchos siglos[5].

Especial interés tiene para nosotros el trabajo de Anton van Leeuwenhoek, nacido en Delf, en los Países Bajos (1632- 1723). Leeuwenhoek era un comerciante neerlandés que sobresalió por ser el primero en construir lentes y desarrollar el primer microscopio compuesto, que proporcionaba unos 300 aumentos lo que le permitió descubrir los microorganismos. Sus observaciones se presentaron en la *Royal Society* de Londres y fueron tan impactantes que causaron la admiración no solo de los científicos contemporáneos sino de toda la sociedad europea. La historia le considera como el padre de la biología experimental, de la biología celular y de la microbiología.



Anton van Leeuwenhoek

Microscopio de van Leeuwenhoek

Espermatozoides como los observó Leeuwenhoek

Distintos tipos de células

Laura Poppick, del Smithsonian Instituto de los Estados Unidos, cuenta en el reportaje *The LongWinding Tale of Sperm Science... and why it's finally headed in the right direction* («La larga y tortuosa historia de la ciencia del esperma y por qué finalmente va en la dirección correcta») uno de los descubrimientos más importantes de la historia

de la Biología, cuando Leeuwenhoek examinó bajo sus lentes su propia eyaculación. "Quedó inmediatamente impactado por los pequeños 'animálculos' que encontró retorciéndose". Se asombró tanto por lo que vio que dudo sobre qué hacer. No tenía ninguna formación científica, pero tenía un ansia insaciable por descubrir y aprender. Ya había visto piojos y microorganismos en muestras de agua de lagos y había escrito sus observaciones. Sin embargo, le preocupaba que "escribir sobre el semen y el coito pudiera ser indecente".

Leeuwenhoek envió una carta desde Holanda al presidente de la *Royal Society* de Londres, dándole cuenta de su hallazgo, y añadiendo: "Si su señoría cree que estas observaciones pueden molestar o escandalizar a los eruditos, le ruego encarecidamente a su señoría que las considere privadas y que las publique o las destruya como su señoría lo considere oportuno». Sus observaciones fueron publicadas en la revista *Philosophical Transactions* de la *Royal Society* in 1678[6].

LA ILUSTRACIÓN: CREACIÓN DEL CONOCIMIENTO (SIGLOS XVIII-XXI)

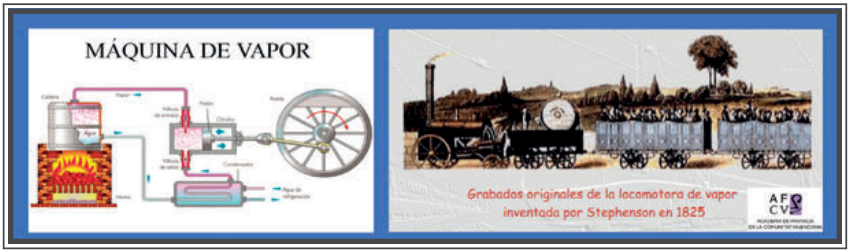
La Ilustración fue un movimiento cultural e intelectual, básicamente europeo, que nació a mediados del siglo XVIII y duró hasta los primeros años del siglo XIX. Fue especialmente activo en Francia, Inglaterra y Alemania. Inspiró profundos cambios culturales y sociales, uno de los cuales, y de los más dramáticos, fue la Revolución francesa. Se denominó Ilustración porque pretendía disipar las tinieblas de la ignorancia de la humanidad mediante las luces del conocimiento y la razón. El siglo XVIII es conocido, por este motivo, como el Siglo de las Luces.

Los pensadores de la Ilustración sostenían que el conocimiento humano podía combatir la ignorancia, la superstición y la tiranía para construir un mundo mejor. La Ilustración tuvo una gran influencia en aspectos científicos, económicos, políticos y sociales de la época. Este tipo de pensamiento se expandió en la burguesía y en una parte de

la aristocracia, a través de nuevos medios de publicación y difusión, así como mediante reuniones, realizadas en casa de gente adinerada o de aristócratas, en las que participaban intelectuales y políticos a fin de exponer y debatir acerca de ciencia, filosofía, política o literatura[7].

Diversos autores describen este periodo como el inicio de la Revolución Industrial[3], pero prefiero llamarla Revolución Tecnológica, ya que la Real Academia Española describe Revolución Industrial como perteneciente a la industria o relativo a la industria, mientras que la Revolución Tecnológica se describe como conjunto de teorías y técnicas que permiten el aprovechamiento práctico del conocimiento científico.

1ª REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA: MOTOR DE VAPOR DE AGUA (SIGLOS XVIII-XIX)



La 1ª Revolución tecnológica se inició hacia 1770 y entre los hechos científicos más destacados de la época tenemos el trabajo de Charles Darwin (1809-1882) sobre la evolución y el de Edward Jenner (1749-1823) con la vacunación. Durante este periodo se produce el desarrollo del motor de vapor de agua y del ferrocarril, sustituyéndose el esfuerzo muscular por el mecánico[3].

Edward Jenner llevó a cabo en 1796 la primera vacunación contra la viruela. Inoculó en un niño la secreción recogida de una pústula de ganaderos que se habían infectado de viruela de vaca durante el ordeño. El éxito de la vacunación fue total desde el primer momento y, según algunos historiadores, Jenner es el científico que más vidas ha

salvado en la historia de la humanidad. El 8 de mayo de 1980, la XXXIII Asamblea de la Organización Mundial de la Salud certificó que la viruela, gracias a las vacunaciones preventivas, había sido erradicada de la Tierra.

Charles Robert Darwin (1809-1892) postuló que todas las especies de seres vivos hemos evolucionado a partir de un antepasado común mediante la selección natural. El postulado de Darwin es la piedra de Roseta, el acta fundacional de la biología como ciencia.

2ª REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA: ELECTRICIDAD (SIGLOS XIX-XX)

A finales del siglo XIX y principio del siglo XX se produce la Segunda revolución tecnológica destacado el desarrollo de la electricidad haciendo posible la cadena de montaje y fabricación en masa. Desde el punto de vista científico el descubrimiento de la estructura del átomo y su energía y los trabajos de Pasteur, Koch y Fleming y Waksman.

Según Pasteur y Kock las enfermedades infecciosas están provocadas por gérmenes patógenos ambientales que penetran en el organismo sano. La determinación de las causas concretas y seguras de una amplia gama de afecciones supuso el inicio de la medicina cien-

tífica. Pasteur dio asimismo un impulso decisivo al desarrollo de las vacunas, siendo especialmente recordado por el éxito de su vacuna contra la rabia (1885).

Robert Koch recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1905 por sus trabajos sobre la tuberculosis. Probablemente tan importante como tales trabajos sean los llamados Postulados de Koch, que establecen las condiciones para que un organismo sea considerado el agente causal de una enfermedad.

Alexander Fleming fue un científico británico famoso por observar los efectos antibióticos de la penicilina, obtenida a partir del hongo *Penicillium notatum*. Además, en 1944, Selman Abraham Waksman, biólogo norteamericano de origen ruso, montó, una vez conocida la historia de Fleming, un programa de investigación cuyo objetivo era aislar microorganismos que produjeran antibióticos. En una década fueron aislados y caracterizados diez antibióticos, tres de los cuales continúan utilizándose en clínica: la actinomicina, la estreptomicina, y la neomicina.

Desde el uso en clínica de las vacunas y antibióticos la esperanza de vida al nacer pasó de ser de 30 a 35 años a principios del siglo XX a los 80 a 85 años, que es la que tenemos actualmente.

3ª REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA: TECNOLOGÍA DIGITAL, WIFI (SIGLO XX)

La Tercera revolución tecnológica se inició en 1950, hace 70 años, destacando la conquista del espacio exterior y el descubrimiento de la estructura de ADN por James D. Watson y Francis Crick, y así mismo la sustitución de las tecnologías analógicas, mecánicas y electrónicas por la digital (1960), con el desarrollo del ordenador y la informática personal y la aparición de internet (década de 1990).

El ADN es un mensaje escrito en un alfabeto de tipo morse, en el que se encuentran cifradas las propiedades generales de cada especie, propiedades que se transmiten por herencia.

El programa genético no se lee de principio a fin sino que solamente se utiliza la información requerida en cada momento y que, por tanto, puede compararse a un libro de instrucciones o de cocina, del que se consultan las páginas en función de las necesidades.

4ª REVOLUCIÓN TECNOLÓGICA:
INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ÁREAS BIOLÓGICAS (SIGLO XXI)

La 4ª Revolución tecnológica coincide con el inicio del siglo XXI, en el que la inteligencia artificial (IA) invade todas las ciencias, desde la biotecnología a la robótica, la nanotecnología, la física cuántica, la impresión 3D, la construcción de "factorías inteligentes", etc. En realidad, la inteligencia artificial no solo invade las ciencias sino también todas las cosas: Las ciudades, los hogares, la ropa, los accesorios, … debido a la incorporación de sensores muy pequeños y potentes, conectados por un internet ubicuo (Internet de las cosas, IOT)[3].

En la imagen siguiente se muestran algunas características de la IA y su impacto sobre las demás áreas de conocimiento. Éstas se pueden agrupar en tres: área digitales, físicas y biológicas. Las tres están profundamente interrelacionadas y las diferentes tecnologías se benefician entre sí gracias a los descubrimientos y a los avances que cada grupo va logrando[3].

Comentaré ahora las características que considero más interesantes de la IA y posteriormente me centraré exclusivamente en la impresión 3D del área física, por su interés para nuestra profesión, y veremos en detalle el área biológica, y específicamente la medicina personal de precisión, biología sintética y edición genética.

4.1. INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA)

El término IA se aplica cuando una máquina imita las funciones «cognitivas» que los humanos asociamos con las mentes humanas, como es: «percibir», «razonar», «aprender» y «resolver problemas[8]. Su objetivo es que las máquinas actúen y razonen como las personas, que actúen racionalmente analizando y extrayendo valor de los datos generados por millones de equipos inteligentes conectados. Un aspecto a destacar es que los sistemas inteligentes artificiales, al carecer de elementos emocionales (conciencia), no se olvidan el objetivo a alcanzar. En los humanos, la interacción de la inteligencia con la conciencia, puede conducir incluso al olvido del objetivo propuesto[9].

La IA está revolucionando nuestra realidad diaria. Entre las ventajas que cabe atribuirle se encuentran la de reducir errores y aumentar la precisión, crear robots que pueden reemplazar a los seres humanos, o detectar fraudes … Su impacto se plasma en toda actividad humana, empezando por las áreas de la salud, la seguridad, la productividad, el ocio, y en breve alcanzará también a los ámbitos de la energía, la educación, el transporte y las actividades domésticas, entre otros…

Sundar Pichai, el máximo ejecutivo de Google, aseguraba en el Foro Económico Mundial de Davos de 2018 que «la inteligencia artificial es probablemente lo más importante en lo que la humanidad ha trabajado". Y añadía: "Creo que la IA tendrá un efecto más profundo que la electricidad o el fuego"[10].

¿En dónde están los límites de la IA?

En este momento no tenemos una respuesta definitiva a esta pregunta. Raymond Kurzweil, director de Ingeniería en Google, opina que no hay límite. Supone que para 2045 el nivel de inteligencia de las máquinas va alcanzar a la del hombre (término que se denomina *singu-*

laridad tecnológica) y posteriormente, por un mecanismo de auto-mejoramiento, se logrará cotas más elevadas que la inteligencia humana[11].

Si realmente se alcanza la *singularidad*, esa inteligencia de la máquina superior a la humana producirá cambios sociales inimaginables hoy. En esa fase de la evolución se podrá producir incluso la fusión de la inteligencia artificial de la máquina con la de la inteligencia humana, lo que se denomina "subida o "uploading", con lo que la condición humana podría ser transformada radicalmente[12]. Vernor Vinge en su artículo de 1993 "Singularidad tecnológica" predijo: "Dentro de treinta años tendremos los medios tecnológicos para crear inteligencia suprahumana. Poco después, la era humana terminará"[13]. Sin embargo, Nick Bostrom, director y fundador de Instituto del Futuro de la Humanidad de la Universidad de Oxford, aun insistiendo en el inmenso peligro que traería consigo la llegada de una superinteligencia artificial, insisten en el desarrollo de la investigación en esta materia pero a su vez sugieren estrategias adecuadas para evitar el riesgo que conlleva[14]. Ma Huateng, consejero delegado de Tencent, decía en Conferencia Mundial de Inteligencia Artificial, celebrada en Shanghái en septiembre de 2018 que debemos asegurarnos de que las máquinas no nos sustituirán por completo, y debemos desarrollar mecanismos para regular la inteligencia artificial".

Llegados a este punto me centraré exclusivamente en el área física, y específicamente en la impresión 3D, por su interés para nuestra profesión, y posteriormente veremos en detalle el área biológica, y en particular la medicina personal de precisión, la biología sintética y la edición genética

4.2. IMPRESIÓN 3D

La impresión 3D es la tecnología que permite crear objetos tridimensionales por la adición sucesiva de capas de material a fin de obtener la estructura deseada. Con este procedimiento cualquier diseño es posible. Cualquier estructura puede ser realizada con equipos de fabricación aditiva, por compleja que sea.

Esta tecnología se usa hoy en campos tan diversos como son la joyería, el calzado, el diseño industrial, la arquitectura, y asimismo en la industria médico-farmacéutica, entre otras. Por tratarse de un ejemplo que nos resulta muy próximo, citaré aquí el caso de la construcción de casas a través de 3D por parte de la *start-up* valenciana Be More 3D, fundada en 2015 por cuatro recién graduados de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería de la Edificación de la Universidad Politécnica de Valencia. Como dato curioso cabe destacar que a tal fin se utiliza una impresora de siete metros de ancho y cinco de alto.

Desde nuestro punto de vista, la aplicación más significativa del uso de impresoras 3D es la de preparar medicamentos personalizados y dispositivos médicos adaptados a cada paciente. En Estados Unidos, la FDA aprobó ya en agosto de 2015 el primer medicamento que puede ser producido por impresión 3D. El medicamento se llama Spritam, de la compañía Aprecia Pharmaceuticals, y se utiliza para el tratamiento de la epilepsia. La impresión 3D de medicamentos puede permitir a los médicos recetar dosis más precisas y ajustadas a las necesidades de cada paciente.

A raíz de la aprobación de Spritam, el equipo del doctor Min Pu de la *Wake Forest University* de Carolina del Norte ha desarrollado un

algoritmo, un programa informático mediante el cual es posible calcular la dosis específica de acuerdo a los parámetros biológicos y clínicos de cada paciente (peso, edad, situación médica, etc.). Este método permite la creación de medicamentos basados en ADN, con tratamientos adaptados a las necesidades específicas. Desde este punto de vista nuestros preparados actuales serán considerados como preparados genéricos.

Las farmacias y los hospitales serán en el futuro los responsables de la fabricación de los medicamentos mediante 3D, eliminando de esta forma la necesidad de almacenar grandes cantidades de preparados con fórmulas genéricas como ocurre actualmente.

La *start-up* gallega 3D Limitless ha desarrollado una impresora 3D que comprime varios fármacos en una sola pastilla y que fue distinguida con el primer premio de las jornadas profesionales de la *Maker Faire* Galicia 2019. Además, esta impresora 3D presenta un sistema multicabezal que hace posible la impresión en diferentes formas farmacéuticas, desde pastillas hasta medicamentos masticables, gominolas y geles. Finalmente, se debe destacar que gracias a la impresión de tejidos en 3D no será necesaria la utilización de animales en las pruebas clínicas y ensayos de toxicidad.

4.3. MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN (MPP).

Los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de los EEUU definieron la MPP como “aquella que da el tratamiento correcto, en el momento correcto y siempre, a la persona correcta”. Es decir, que además de precisa debe ser personalizada. Hablando con propiedad, según el estándar definido por los NIH, la MPP “usa la información sobre genes, proteínas y otras características de la patología de una persona a fin de determinar el diagnóstico o el tratamiento de la enfermedad”.

Cuando en nuestros hospitales se compare el perfil individual de un enfermo con el de multitud de casos anteriores mediante *Big Data* se obtendrá el diagnóstico más acertado y se podrán recomendar en pocos minutos tratamientos específicos y personalizados. Sin embargo, su aplicación de manera generalizada plantea retos importantes.

El primer reto se refiere a la necesidad de que, a fin de que el sistema funcione correctamente, es necesario aumentar el tamaño de muestra para obtener valores estadísticos válidos. Por eso en varios países se han creado biobancos tales como el de *UK Biobank* (biobanco del Reino Unido), para el cual se reclutó a 500.000 individuos y se tomaron muestras de sangre, orina y saliva para su análisis. Los biobancos son piezas fundamentales en el mejoramiento del diagnóstico, la prevención y el tratamiento de cada paciente.

¿Nos encontramos realmente ante la MPP?

En Pensilvania (USA), después de la secuenciación del genoma de un número elevado de ciudadanos y como parte de la atención médica primaria estándar, más de 400 residentes en ese estado recibieron llamadas, cartas o mensajes electrónicos informándoles de que tenían una mutación ligada a una enfermedad específica[15].

Y ¿Cuál es la situación en España y en nuestra comunidad?

El pasado año 2019 la Fundación Instituto Roche publicó un dosier con el título: Medicina Personalizada de Precisión[16].

En este dosier se recoge que todas las comunidades Autónomas (CCAA) presentan iniciativas para implantar la Medicina Personalizada de Precisión en el ámbito asistencial.

Las Comunidades Autónomas cuentan con una infraestructura potente, que podría actuar de base para construir los circuitos que permitan acelerar la implantación de la MPP en el ámbito asistencial, como es el caso de Canarias, la Comunidad de Madrid, la Comunidad Valenciana o Cataluña.

En el caso específico de nuestra Comunidad el citado dosier destaca que: En lo que respecta a ámbitos relacionados con la aplicación de la MPP el IV Plan de Salud 2016-2020 de la Comunitat incluye acciones relativas al desarrollo del consejo y análisis genético, específicamente para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas con base genética.

Además, la Conselleria de Sanidad y el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe trabajan en una propuesta cuyo objetivo es evaluar la

posibilidad de introducir en el sistema sanitario público la aplicación de los principios de la MPP a través del desarrollo de una serie de estudios piloto aplicados a diferentes patologías[18].

4.4. BIOLOGÍA SINTÉTICA

En lo que respecta al área biológica nos queda por comentar la biología sintética y la edición genética. ¿Cómo podemos definir la primera, la biología sintética?

La podemos definir como la ciencia que permite la creación de sistemas biológicos con funciones que no se encuentran en la naturaleza. Diversos autores llaman a esto "creación de vida artificial"[17].

Tenemos al menos dos procedimientos para obtener lo que denominamos "vida artificial":

1º Sintetizando genes "artificiales" que no existen en la Naturaleza y que introducidos en células vivas son expresados y consecuentemente éstas adquieren nuevas funciones.

2º . Alterando circuitos genéticos naturales para obtener nuevas funciones. Estos organismos nos permiten obtener nuevos productos, y su función, en el primer caso, nos recuerda a pequeños ordenadores, ya que requieren, igual que estos, un programa codificado, el gen artifi-

cial, y que éste sea leído y ejecutado para obtener el producto deseado.

Serrano y col., en el Centro de Regulación Genómica de Barcelona, cambiaron las conexiones entre genes de *E. coli*, creando hasta 600 nuevos enlaces. Después estudiaron si las bacterias permitían o no los cambios. Tras una operación así, se suponía que *E. coli* no sería viable, sin embargo "sorprendentemente su red genética es mucho más robusta que su equivalente a un ordenador". De las 600 nuevas conexiones, casi todas fueron bien toleradas por las células, algunas bacterias incluso adquirieron nuevas propiedades, por ejemplo, la capacidad de sobrevivir a 50 grados o ser más longevas[18].

La biología sintética permite, por tanto, programar células mediante genes artificiales o remoderar las conexiones entre los propios a fin de que las células codifiquen productos de interés terapéuticos nuevos; en otras palabras, nos encontramos ante la "píldora viva"[18].

Luis Serrano y colaboradores obtuvieron tres millones de euros del Consejo Europeo de Investigación para un proyecto revolucionario. El proyecto consiste en diseñar una cepa bacteriana sintética que pueda ser introducida en células humanas en cultivo y permitir su adaptación al hospedador con dos condiciones:

1ª. Que la bacteria responda a las condiciones patológicas del paciente y

2ª. Que como respuesta segregue moléculas que le aporten algo útil al hospedador.

Una vez conseguido esto, según Serrano, será fácil ajustar los detalles de la píldora viva a cada enfermedad concreta. Esta bacteria, de obtenerse, será un auténtico *chip biológico*, porque podrá insertarse en las personas sin modificar su genoma y también eliminarse de ellas por el tratamiento con el antibiótico adecuado.

Siguiendo esta línea de investigación, un grupo de científicos de la empresa *Synlogic Therapeutic*, una empresa biotecnológica de Cambridge, EEUU, está trabajando en el diseño de "píldoras vivas" para tratar otras enfermedades. Sus científicos han remodelado segmentos del ADN de *E. coli* para que sea capaz de eliminar concentraciones patológicas de fenilalanina (Phe) que se acumulan en la sangre de pa-

cientes con fenilcetonuria.

Esta terrible enfermedad genética, que actualmente no tiene cura, es causada por una mutación en el gen que codifica la enzima necesaria para descomponer la fenilalanina (Phe) procedente de las proteínas de la alimentación; la acumulación tóxica de Phe en la sangre causa trastornos neurológicos graves.

La empresa está actualmente confeccionando circuitos similares contra otras enfermedades como el síndrome del intestino irritable, trastornos inflamatorios e inmunitarios o incluso el cáncer[19].

4.5. EDICIÓN GENÉTICA

Hemos visto cómo la biología sintética nos permite crear genes artificiales para obtener organismos con funciones específicas que no se encuentran en la naturaleza. A continuación destacare que mediante las técnicas de la edición genética se puede modificar la secuencia del ADN propio de los organismos para corregir mutaciones, eliminar secuencias patógenas y activar o desactivar genes, etc.

Paul Berg

One of the Genentech headquarters' newer buildings

Paul Berg de la Universidad de Stanford fue el primer investigador que obtuvo moléculas híbridas de ADN procedentes de dos orígenes biológicos distintos: virus lambda de *Escherichia coli* y de SV40 de antropoides.

¿Cuándo nació la "edición genética"?

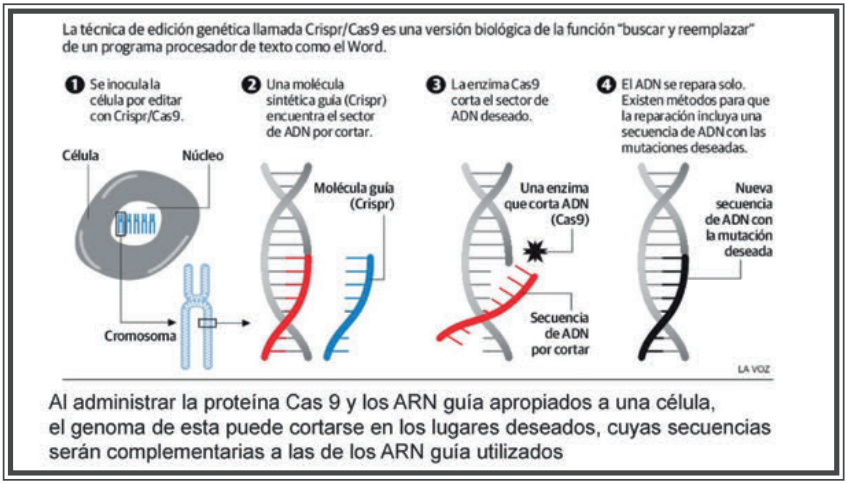
Ésta nació cuando en los 60 del siglo pasado, Paul Berg, de la Universidad de Stanford, obtuvo moléculas híbridas de ADN procedentes de dos orígenes biológicos distintos. Mediante técnicas enzimáticas consiguió abrir el ADN circular del bacteriófago lambda del hombre y el del virus SV40 de antropoides, y unirlos formando una molécula única. Con este experimento acababa de nacer la era de la ingeniería genética y se demostraba su capacidad técnica para editar el ADN y todo el potencial que esta nueva tecnología es capaz de ofrecer[20]. Unos años depués, en los setenta del siglo pasado, la compañía Genentech obtuvo una cepa de *E. coli* capaz de producir insulina humana, al habérsele insertado el gen sintetico humano[21]. El experimento de Berg y la producción de la insulina humana por *E. coli* cambiaron el curso de la evolución de los serer vivos en general y de la medicina en particular. Sin embargo, los métodos desarrollados hasta esos momentos presentaban dos grandes problemas: eran imprecisos y dificiles de aplicar en/a gran escala.

En ese momento se concluía que las técnicas de la ingeniería genética tenían un futuro extremadamente prometedor, dado que, entre otros aspectos, el *Homo sapiens* podría modificar seres vivos a voluntad y solucionar, entre otros problemas, enfermedades para las cuales en aquella época no se conocían tratamientos alternativos. Pero las técnicas utilizadas no estaban lo suficientemente desarrolladas, eran caras, y en consecuencia usadas relativamente poco en la experimentación en general, y prácticamente no habían sido utilizadas en la práctica clínica diaria.

Sin embargo la introducción en el año 2015 de una nueva técnica llamada CRIPSR/cas9 ha cambiado totalmente la situación, ya que posibilita editar el ADN de una manera eficiente, sencilla y económica, permitiendo crear organismos genéticamente nuevos, incluyendo al *Homo sapiens*. El nombre de la técnica, CRIPSR/cas9, corresponde a las iniciales inglesas *"clustered regularly interspaced short palindromic repeats"* y en castellano equivale a "repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas, y regularmente interespaciadas". Sus dos principales descubridoras, Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, recibieron

el premio Princesa de Asturias en 2015, pero quiero recordar que su trabajo se basó en el previo de Francis Mojica, investigador de la Universidad de Alicante, por haber descubierto el sistema inmune de las bacterias, una etapa anterior fundamental para el hallazgo de las dos investigadoras[22].

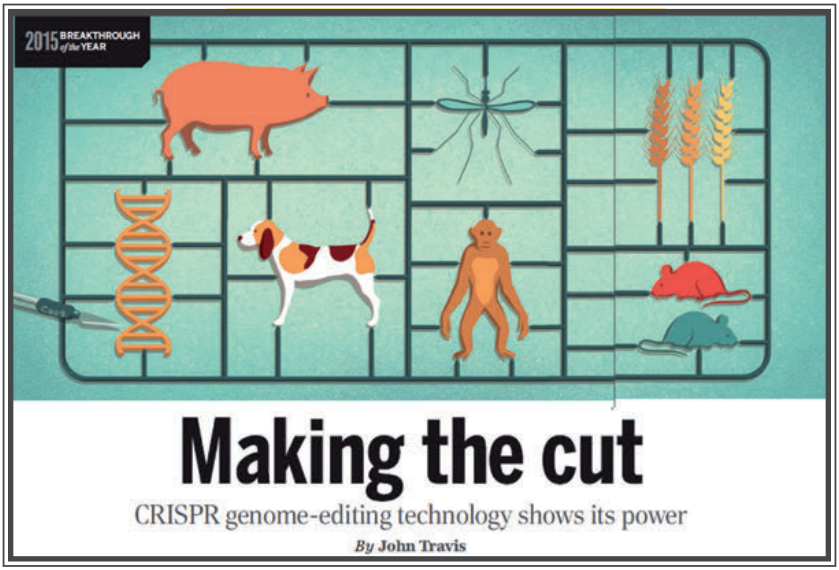
¿Cómo funciona la edición genética?



La técnica de la edición genética CRIPSR /Cas 9 es una versión biológica de la función "buscar y reemplazar" de un programa procesador de textos como Word. Consiste básicamente en administrar a una célula el ARN guía apropiado que localiza la zona de ADN a modificar y la proteína Cas9, una endonucleasa, corta en el ADN marcado por el ARN guía, cuya secuencia será complementada por la propia célula.

La diapositiva siguiente es la reproducción de la portada de la revista *Science* que presenta los organismos modificados con CRISP-cas9 ya en el año 2015[23]. Esta portada revela el verdadero poder de esta técnica a través de una serie de logros espectaculares, entre los que podemos citar: 1º Eliminación de una vez 62 retrovirus integrados en el genoma del cerdo, un paso esencial para que este animal pueda ser utilizado como fuente de órganos para trasplantes. 2º La creación

de un mosquito modificado genéticamente para que no pueda transmitir la malaria, abriendo el campo para evitar enfermedades transmitidas por insectos. 3º La obtención de tomates de maduración tardía y fresas de crecimiento rápido. 4º La aplicación con éxito en un ratón de una terapia génica personalizada para sanar una enfermedad cardiaca hereditaria.



Cabe subrayar, además, que el pasado mes de octubre (2019) la técnica fue perfeccionada por el equipo del Dr. David Liu, de la Universidad de Harvard, y las modificaciones introducidas en la técnica permite reparar el 90% de las mutaciones. Esta variante de la técnica ha sido bautizada con el nombre de *prime editing* ("edición de calidad"), y amplía significativamente la corrección de defectos genéticos mediante la edición del ADN por la técnica original CRISPR-cas9[24].

Permítanme ahora hacer un paréntesis y comentarles que el Dr. David Liu, el autor de la modificación de CRISPR-cas9 "edición de calidad", es a mi juicio uno de los investigadores más brillante en la actualidad. Manuel Asade, periodista de El País, recordaba el pasado día 22 de octubre una anécdota relativa a este investigador, al que le prohibieron la entrada en el casino del hotel MGM Grand, en Las Vegas, cuando

tenía 29 años. La razón fue que ganaba demasiado dinero apostando en la mesa del blackjack, el juego de cartas en el que hay que sumar una puntuación lo más cercana a 21, pero sin pasarse. Ello se debía a que David Liu utilizaba en su juego "matemáticas simples", según comentó él mismo en la entrevista que le hizo la revista de su universidad, la de Harvard, en EE UU. Hoy Liu es uno de los mejores investigadores de los EEUU y su modificación de la técnica CRISPR-cas9 ofrece una precisión sin precedentes para editar el DNA de los seres vivos incluyendo el humano.

Muchos científicos creen que próximamente veremos a en Estocolmo a Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna, Francis Mojica y David Liu recibiendo el premio Nobel. La técnica Crispr-cas9 "edición de calidad" es realmente una técnica simple y eficaz, que, como decía, facilita la edición del genoma de cualquier ser vivo, incluido el humano, y además es económica y asequible, se encuentra al alcance de cualquier laboratorio de genética.

Como hemos visto, la técnica CRIPSR-cas9 está permitiendo crear una gran colección de organismos genéticamente nuevos. Con estos resultados, y desde un plano conceptual, permítanme decirles que la evolución de los seres vivos, incluyendo la nuestra, la del hombre, deja de depender del azar como propuso Darwin y se convierte en un objetivo, en una evolución dirigida por el *Homo sapiens*.

¿Cuál es la situación en lo que respecta al hombre?

La edición genética utilizando la tecnología CRISPR-cas9 constituye en este momento la esperanza para evitar un gran número de enfermedades hasta ahora intratables. Algunas de estas enfermedades pueden ser diagnosticadas en células somáticas y otras, más de 10,000 enfermedades monogénicas, en mutaciones en células germinales. Éstas lo pueden ser durante las primeras etapas del desarrollo del embrión, incluso antes, en las células sexuales de los progenitores. Así, enfermedades como la de Huntington, Tay-Sachs, anemia falciforme, la hemofilia, la enfermedad de Lesch Nyhan, la fibrosis quística y otras podrían desaparecer. Sin embargo, la introducción de modificaciones genéticas a este nivel constituye una ruptura cualitativa con los tipos de terapia utilizados hasta ahora.

En consecuencia, tanto los científicos como los bioéticos han aconsejado empezar por eliminar enfermedades genéticas en células somáticas, en células no reproductoras del propio paciente, con lo que las modificaciones introducidas en su ADN no pasarán a su descendencia.

¿Cuál es la situación en lo que respecta al hombre, utilizando la edición del ADN en células somáticas?

En 2018 se aprobó por la FDA en los EEUU la edición genómica en células somáticas utilizando la técnica CRISPR/cas9 en una colaboración internacional. El ensayo clínico se ha realizado en 15 niños y adultos afectados por una ceguera hereditaria. La enfermedad, denominada “amaurosis congénita de Leber”, es responsable de la ceguera de tres de cada 100.000 nacidos. Los resultados aún no son conocidos.

Desde entonces, se han llevado a cabo ya distintos ensayos clínicos por otros grupos de investigación para su aplicación en pacientes. Y su control se realiza desde el pasado mes de julio de 2019 evaluando sus progresos y también eventuales efectos adversos[25-26]. El gen que se intenta editar es el responsable de convertir la luz en señales que el cerebro transforma en visión.

¿Cuál es la situación en lo que respecta al hombre utilizando la edición del ADN en células germinales?

Los tres primeros intentos de usar CRISPR/cas9 para reparar embriones humanos fueron realizados en China en el año 2015. Ello ha sido reflejado en el artículo publicado por P. Liang y col. en *Protein Cell,* en el que describían la modificación de un gen en embriones humanos no viables[27]. La publicación de este artículo científico motivó a la vez el interés y la sorpresa en todos los países desarrollados científicamente. Ante esta situación se celebró una cumbre internacional sobre edición genética en Washington los días 1 a 3 de diciembre de 2015, a la que asistieron unos 500 científicos, organizada por la Academia Nacional de Ciencias y la Academia Nacional de Medicina de los EEUU, la Royal Society de Londres, la Academia de Ciencias China, entre otros países, con el objetivo de consensuar directrices sobre el uso de la edición genética en seres humanos.En el encuentro todos los asistentes estuvieron de acuerdo en que los esfuerzos por corregir defectos después del nacimiento en células no reproductoras deberían continuar, y también con embriones humanos, pero en este caso durante un máximo de 7 días. Como resultado de estos acuerdos, en el año 2017 un equipo del Instituto Francis Crick en el Reino Unido fue autorizado a modificar embriones humanos poco después de la fertilización, si bien a éstos se les permitió desarrollarse exclusivamente durante siete días.

La sorpresa se produjo cuando el 26 de noviembre de 2018 el científico chino He Jiankui informó en un congreso en Hong Kong que había modificado la información genética de dos embriones humanos sanos mediante CRISPR/cas9 para hacerlos supuestamente más resistentes al virus del sida. Estos dos embriones en el útero de la madre habían provocado el nacimiento de dos gemelas, Lulu y Nana, “en perfecto estado de salud”.

La comunidad científica se conmocionó y muchos investigadores e Instituciones de todo el mundo condenaron el experimento. La *Southern University of Science and Technology* de Shenzhen, en la que He Jiankui trabaja, afirmó sentirse "profundamente conmocionada por el caso", que calificó como "una grave violación de la ética y los estándares académicos".

En opinión de Lluis Montoliu, del Centro Nacional de Biotecnología, existían demasiados riesgos como para aplicar la herramienta a embriones humanos. Los embriones estaban sanos. Fue un presunto intento de mejora genética, de eugenesia en la especie humana. Opiniones semejantes fueron expresadas por diversas instituciones, como la *National Academy of Sciences* y la *the National Academy of Medicine de Washington*[28], así como por el Consejo de Europa, que especifica que la modificación del genoma humano solo podrá realizarse por razones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, y siempre que no suponga alteración en el genoma de la descendencia. Por su parte, el Comité de Bioética de España declaró en la reunión del pasado de 16 de enero de 2019 que el caso de las dos niñas nacidas en China es absolutamente rechazable e inadmisible desde el prisma de las exigencias del valor esencial de la dignidad e igualdad de los seres humanos, al constituir un mero programa eugenésico[29].

Muy recientemente, hace 20 días, el pasado día 30 de diciembre, se ha conocido que en un juicio celebrado a puerta cerrada a He Jiankui en Shenzhen, en la ciudad de su universidad, se le ha condenado a tres años de cárcel y multado con 3 millones de yuanes (380.000 €) al declararle culpable de llevar a cabo de manera ilegal la edición genética de varios embriones humanos con fines reproductivos. Además, se le veta por vida a desempeñar actividades relacionadas con el mundo científico.

INTERROGANTES

¿En dónde estamos? ¿A dónde vamos?

Sabemos que el *Homo habilis*, la primera especie del género *Homo*, construyó herramientas de piedra, el *Homo erectus* controló el fuego, y hoy, el *Homo sapiens* visita la luna y manda satélites a Marte. Además, la IA y la biotecnología junto con otras ciencias cognitivas están redefiniendo lo que significa *Homo sapiens*.

¿Podemos construir robots más inteligentes que el *Homo sapiens*? ¿Podemos controlar las emociones? ¿Podemos ser más inteligentes? ¿Podemos evitar las enfermedades? ¿Podemos tener más memoria? ¿Podemos actuar sobre los mecanismos del amor y del miedo? ¿Podemos prolongar la vida indefinidamente? ¿Nos adentramos ya en cambios eugenésicos? ¿Es posible detenerlos?

Muchas de estas posibilidades fueron soñadas por generaciones anteriores y ahora pueden ser materializadas, por lo que algunos autores sugieren que debemos tomar ya las riendas de nuestra evolución. Transhumanistas como Nick Bostrom y David Pearce concluyen, después de evaluar los posibles beneficios y peligros de las nuevas tecnologías, que es legítimo mejorar las capacidades humanas, tanto a nivel físico como psicológico o intelectual[30]. En este caso, ¿serían los cambios orientados a la mejora psicológica e intelectual monopolizados exclusivamente por grupos económicos y no por toda la sociedad humana?

En el extremo opuesto tenemos a bioéticos como Francis Fukuyama[31], George Annas, Loris Andrews, y Rosario Isasi[32], entre otros, que han propuesto que se tipifique la modificación genética heredable en humanos como “un crimen contra la humanidad”, equiparable a la tortura y el genocidio.

CONCLUSIONES

Nos encontramos al principio de la 4ª Revolución Tecnológica, que no se parece en nada a lo que la humanidad ha experimentado previamente, una revolución cuyas últimas consecuencias ni siquiera podemos imaginar.

Si valoramos los beneficios como así mismo los riesgos que pueden derivarse de la utilización de la técnica CRISPR-cas9, en lo que se refiere a las células somáticas no existen, en mi opinión, motivos para su prohibición. La ciencia debe, en el caso de las enfermedades monogénicas en células germinales, garantizar que su utilización aporte seguridad y beneficios. Esto no significa que estas técnicas puedan utilizarse sin ningún tipo de control, es necesario evitar modificaciones radicales en el genoma humano que acaben derivando en prácticas eugenésicas como las que postulan los transhumanistas. De llevarse a término sus propuestas, la condición humana podría ser transformada radicalmente y, en consecuencia, producirse la discriminación de parte de la sociedad. Hay investigadores que piensan que, traspasada la línea roja, ya no hay marcha atrás.

Como vemos, el potencial científico en manos del hombre es enorme, hasta el punto de poder planificar el futuro de la Humanidad. En mi opinión, estamos aún a tiempo de tomar decisiones a nivel global. Hemos de evitar los nacionalismos, las culturas y las religiones. Las instituciones científicas como las Academias, las Universidades y los centros de investigación han favorecido, y deben seguir haciéndolo, el uso de las nuevas tecnologías, como la IA y la edición del genoma del hombre, de una manera responsable. Solo así podremos elegir sabiamente un futuro que nos conduzca, junto con nuestros hijos y los hijos de nuestros hijos, a un mundo más feliz, por libre, justo y fraternal, que en el que hoy vivimos.

Gracias por su atención[33]

Bibliografía

1. Harari, Y.N. 2014. *Sapiens. De animales a dioses. Breve historia de la humanidad*. DEBATE

2. Dear, P. 2008. *Revolutionizing the Sciences: European Knowledge and its Ambitions, 1500-1700* (inglés), Red Globe Press 2nd Edición, ISBN-13: 978-0230545168, ISBN-10: 0230545165 Editor; Edición: 2nd (16 de diciembre de 2008,) *La revolución de las ciencias.* - FiloSevilla2012 Esta edición ha sido traducida y publicada con licencia de Palgrave. Macmillan.

3. Schwab, K. 2016. *La cuarta revolución industrial*. World Economic Forum. ISBN: 9788499926940. Editorial Debate

4. https://www.factoriadeingenieros.com/imprenta-de-gutenberg/

5. https://www.astromia.com/fotohistoria/heliocentrico.htm

6. Poppick, L. 2017. *The Long, Winding Tale of Sperm Science... and why it's finally headed in the right direction*. https://www.smithsonianmag.com/science-nature/scientists-finally-unravel-mysteries-sperm-80963578/#ILdkH3YuErXRYhdV.99

7. https://es.wikipedia.org/wiki/Ilustraci%C3%B3n

8. Andrés, Tirso de. 2002. *Homo cybersapiens: la inteligencia artificial y la humana* (1.ª edición). Pamplona: Ediciones Universidad de Navarra. ISBN 84-313-1982-8.

9. Dehaene, S. Lau, H., Kouider, S. 2007. *What is consciousness, and could machines have it?* Science . DOI: 10.1126/science.aan8871

10. Pichai, S. 2018. World Economic Forum Annual Meeting

11. Kurzweil, R. 1999. *The age of spiritual machines: when computers exceed human intelligence*. New York: Viking

12. Goertze, L, B, and Ikle, M. 2012. *Introduction. International Journal of*

Machine Consciousness Vol. 04, No. 01, pp. 1-3 Special Issue on Mind Uploading. https://doi.org/10.1142/S1793843012020015

13. Vinge, V. 1993, *"The coming technological singularity"*, Whole Earth Review Winter issue. VISION-21 Symposium sponsored by NASA Lewis Research Center and the Ohio Aerospace Institute, March 30-31, 1993.

14. Bostrom, N. 2016. *Superinteligencia. Caminos, peligros, estrategias*. Teell editorial, SL, 2016. ISBN 978-84-16511-05-01. Deposito legal: Z70-2016

15. Trivedi, B.P. 2017. *Medicine's future?* Science. 358:436-440. doi: 0.1126/science.358.6362.436

16. Fundación Instituto Roche. 2019. *Medicina Personalizada de Precisión en España:* Mapa de Comunidades. Nº de depósito legal: M-3437-2019

17. https..://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=113&url=la-biologia-sintetica-como-fuente-de-vida-artificial

18. Isalan, M., Lemerle, C., Michalodimitrakis, et al. 2008. *Evolvability and hierarchy in rewired bacterial gene networks*. Nature. 452:840-845. doi: 10.1038/nature06847.PMID: 18421347

19. Chowdhury, S.,Castro, S., Coker, C. et al. 2019. *Programmable bac teria induce durable tumor regression and systemic antitumor immunity*. Nat Med 25:1057-1063. doi: 10.1038/s41591-019-0498-z. Epub 2019 Jul 3.rogrammable

20. Jackson, D.A., Symons, R.H and Berg, P. 1972. *Biochemical Method for Inserting New Genetic Information into DNA of Simian Virus 40*: *Circular SV40 DNA Molecules Containing Lambda Phage Genes and the Galactose Operon of Escherichia coli.* Proc Natl Acad Sci 69: 2904-2909; https://doi.org/10.1073/pnas.69.10.2904

21. Goeddel, D.V., Kleid, D.G, Bolivar, F, et al. 1979. *Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin*. Proc Natl Acad Sci U S A. 76:106-110. PMID:85300

22. Doudna, J.A., Charpentier, E. 2014. Science. *Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9*. Nov 28;346(6213):1258096. doi: 10.1126/science.1258096. Review.

23. Travis, J. 2015. Science. 350, issue 6267

24. Anzalone, A.V., Randolph, P.B., Peyton, R.B. , et al. 2019. *Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA*. Nature 576 :149-157. DOI: 10.1038/s41586-019-1711-4

25. DiCarlo, J.E., Mahajan, V.B., Tsang, S.H. 2018. *Gene therapy and genome surgery in the retina*. J Clin Invest. 128:2177-2188. doi: 10.1172/JCI120429. Epub 2018 Jun 1. Review PMID: 29856367

26. Alkharashi, M., Fulton, A.B. 2017. *Available Evidence on Leber Congenital Amaurosis and Gene Therapy*. Semin Ophthalmol. 32:14-21. doi: 10.1080/08820538.2016.1228383. Epub 2016 Sep 29. Review. PMID:27686653

27. Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., et al. 2015. *CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. Protein Cell*. 6:363-372. doi: 10.1007/s13238-015-0153-5. Epub 2015.

28. Kaiser, J. 2017. *A yellow light for embryo editing*. Science 355: 675 DOI: 10.1126/science.355.6326.675-b

29. Comité de España de Bioética, Campus de Chamartín del Instituto de Salud Carlos III. Pabellón 5, Avda. Monforte de Lemos, Madrid

30. Bostrom, N. 2005. *A history of transhumanist thought.* Journal of Evolution and Technology. https://es.wikipedia.org/wiki/Transhumanismo

31. Fukuyama, F. 2002, *Our posthuman future: consequences of the biotechnology revolution*. Farrar, Straus and Giroux

32. Annas, G., Andrews, L. and Isasi, R. 2002, "*Protecting the endangered human: toward an international treaty prohibiting cloning and inheritable alterations*", American Journal of Law and Medicine 28 (2&3):151-178.

33. El original de este trabajo ha sido completado en parte con retazos encontrados en la bibliografía y en la red.

Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante

MICOF
MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

ICOF CS
Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló