



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES



CONSIDERACIONES SOBRE LAS REPERCUSIONES DE LA SENTENCIA DE 25 DE JULIO DE 2018 DEL TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA UNIÓN EUROPEA SOBRE LA APLICACIÓN DE LAS NUEVAS TÉCNICAS DE MUTAGÉNESIS DIRIGIDA EN LA I+D+I

Resumen

El pasado **25 de julio de 2018**, la Corte Europea de Justicia dictaminó que los **organismos obtenidos mediante nuevas técnicas de mutagénesis dirigida**, entre las que se encuentran las tecnologías de edición genética, **deben ser considerados organismos modificados genéticamente (OMG)** y que por lo tanto **su regulación debe estar sujeta a las obligaciones recogidas en la Directiva 2001/18/CE** del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre la liberación intencionada en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente (OMG). Según este dictamen, únicamente los organismos obtenidos mediante técnicas de mutagénesis con anterioridad a la Directiva 2001/18/CE, o los obtenidos mediante las técnicas de mutagénesis tradicional excluidas de la aplicación de dicha Directiva, y "dado su largo historial de bioseguridad", están excluidos de la aplicación de las obligaciones recogidas en la Directiva 2001/18/CE.

En consecuencia, las nuevas técnicas de mutagénesis dirigida, incluidas las de edición genética como la del CRISPR/Cas9, que permiten cambios específicos y muy precisos en los genomas de plantas, animales y microorganismos, necesitarán someterse a los procedimientos de notificación y autorización recogidos en la Directiva 2001/18/CE. La sentencia no entra a valorar si realmente estas nuevas técnicas de edición genética pueden ofrecer más o menos garantías de seguridad que las de mutagénesis tradicional, ya excluidas de dicha Directiva. Esta decisión pone al mismo nivel regulatorio los organismos resultantes de la aplicación de la edición genética y los obtenidos por técnicas de transgénesis, al considerarse todos los organismos resultantes de la aplicación de estas tecnologías como OMGs. La decisión se basa en una interpretación estricta de la Directiva 2001/18/CE de la UE, y en una valoración del concepto de seguridad en función del proceso de obtención del organismo mutado, y no del producto final. Esta decisión puede tener repercusiones muy relevantes sobre las actividades de I+D+i del sector empresarial y del sector público, que se analizan en el presente informe.

Las nuevas técnicas de edición genética: Una nueva herramienta biotecnológica

Las nuevas técnicas de edición genética pueden producir alteraciones específicas y de forma precisa en las secuencias de los genomas de los organismos. Estas modificaciones pueden variar desde mutaciones puntuales hasta deleciones o inserciones de nucleótidos en secuencias de genes o secuencias de ADN funcionales. Dada su precisión, las técnicas de edición genética producen menos efectos (mutaciones) no intencionados que las técnicas de mutagénesis al azar, como por ejemplo algunas técnicas de mutagénesis que están excluidas de la Directiva 2001/18/CE (Khandagale & Nadaf, 2016; SAM, 2017a). Además, el producto (organismo) final generado como resultados de la aplicación de las nuevas técnicas de edición genética está mucho mejor caracterizado respecto a las posiciones de las mutaciones en la secuencia diana del genoma que los organismos generados por técnicas de mutagénesis al azar. Dado que en los productos de edición genética los efectos (mutaciones) no intencionados ocurren de forma



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES

UNIÓN EUROPEA



FONDO EUROPEO DE
DESARROLLO REGIONAL

"Una manera de hacer Europa"



menos frecuente que en los generados por mutagénesis al azar, se puede afirmar que los productos de edición genética son potencialmente más seguros.

En relación con la **detección e identificación de organismos** en los que se hayan realizado modificaciones genéticas utilizando las nuevas técnicas de edición genética, es necesario remarcar que esta tecnología introduce de forma precisa mutaciones idénticas a aquellas que se pueden originar de forma espontánea o por mutagénesis al azar. Esto tiene consecuencias muy importantes sobre las capacidades tecnológicas de identificar y detectar de forma fehaciente productos (organismos) derivados de la aplicación de la edición genética. Dependiendo del tipo de mutación y del contexto en que ésta se haya generado, puede ser muy difícil - y en la mayoría de los casos imposible - que las entidades que solicitan el permiso para la comercialización del organismo editado genéticamente puedan proporcionar un método de detección de la edición genética realizada, que pueda cumplir las exigencias de la legislación. Es decir, que será muy difícil disponer de métodos que puedan distinguir entre un organismo editado genéticamente (considerado un OMG tras la sentencia) de uno generado por mutagénesis al azar (no considerado OMG). Esto es particularmente relevante en el caso de que la edición genética realizada sea una mutación puntual en el genoma, que también se podría haber generado espontáneamente o por las técnicas de mutagénesis excluidas de la Directiva 2001/18/CE (Casacuberta & Puigdomènech, 2018). Por lo tanto se puede dar la paradoja de que organismos idénticos genéticamente, pero generados por técnicas de edición genética o de mutagénesis al azar/espontánea puedan llegar a considerarse OMG o no OMG, respectivamente.

Posicionamiento científico internacional/nacional sobre las consecuencias de la sentencia de la Corte Europea de Justicia sobre edición genética

En los últimos meses investigadores y centros de I+D+i de prestigio internacional se han posicionado sobre las consecuencias de esta sentencia de la Corte Europea de Justicia. **Científicos líderes** que representan a más de **75 centros e institutos europeos de investigación en ciencias de la vida y de plantas han aprobado un documento de posición** ("*Regulating genome edited organisms as GMOs has negative consequences for agriculture, society and economy*", Documento 1) que hace un llamamiento urgente a los responsables políticos europeos para salvaguardar la innovación en la ciencia de las plantas y en la agricultura. Los científicos están profundamente preocupados por la sentencia del Tribunal de Justicia y su valoración sobre las técnicas modernas de edición genética, ya esta sentencia podría llevar a una prohibición de facto del cultivo y comercialización de variedades de cultivos generadas con estas tecnologías. Los investigadores consideran que como resultado de esta sentencia los agricultores europeos podrían verse privados de una nueva generación de variedades de cultivos mejor adaptadas a las condiciones ambientales y que podrían contribuir a responder a los desafíos ecológicos y sociales, que demandan una agricultura más sostenible. Junto con las innumerables declaraciones similares de institutos de investigación europeos que aparecieron durante los últimos meses, esta declaración conjunta de 75 centros de investigación europeos es una prueba del sólido consenso existente entre la comunidad de investigación académica de ciencias de la vida en Europa sobre las consecuencias negativas de esta decisión de la Corte Europea de Justicia.

En esta misma dirección, los **Centros de Excelencia Severo Ochoa (SO)** españoles del área de ciencias de la vida CBGP, CRAG, CRG, CABD, DCEXS-UPF, UBNeuro y CNB, y otros centros SO como ICFO e IFISC, han



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES

UNIÓN EUROPEA



FONDO EUROPEO DE
DESARROLLO REGIONAL
"Una manera de hacer Europa"



manifestado, a través de la alianza SOMMA, en la que se agrupan los centros SO, el apoyo al documento de posición de los 75 centros e institutos europeos de investigación sobre esta cuestión.

Además, el grupo científico asesor de la Comisión Europea ha presentado un informe (Documento 2) en que se detalla su posición sobre las consecuencias de la sentencia de la corte Europea, indicándose, lo siguiente:

The ruling of the Court can be expected to have important consequences for European citizens – both consumers and farmers. It may also have impacts on international trade and cooperation with developing countries, and very likely, also on the EU research and innovation landscape. In legal terms, products of gene editing can be authorised in the EU according to the GMO Directive. However, meeting the obligations of the GMO Directive implies cost- and labour-intensive pre-market evaluations and a long duration of the approval process, which are difficult and onerous to bear, particularly by small and medium enterprises. This may diminish incentives for investment, negatively affect research and innovation in this field, and limit the commercialisation of gene edited products (Bioökonomierat, 2018; Georges & Ray, 2017). In addition, the obligations, imposed by the GMO Directive, on traceability and labelling of GMOs entering the European market will be very difficult to implement and control due to issues related to the detection, identification and quantification of gene edited products described above.

En los últimos meses se han producido numerosas declaraciones y posicionamientos sobre las consecuencias de esta sentencia para la Unión Europea, incluidas las realizadas por la *World Trade Organization* el 30 de Octubre de 2018 (G/SPS/GEN/1658/Rev.2; Documento 3), o la agrupación EU-Life (<https://eu-life.eu>), de la que forman parte centros europeos de excelencia del área de ciencias de la vida, incluidos varios españoles.

Impacto sobre la I+D+i de la Sentencia de 25 de julio de 2018 de la Corte Europea de Justicia

En cuanto a las repercusiones que dicha sentencia puede tener en el ámbito de la investigación y la innovación española, pueden destacarse las siguientes:

- El número de proyectos de investigación financiados por la Agencia Estatal de Investigación (AEI) que utilizan las tecnologías de edición genética en su metodologías es elevado (más de 800 proyectos actualmente en ejecución). Además, se prevé un aumento significativo de este número de proyectos dado el enorme potencial de estas tecnologías, las nuevas aplicaciones que se están describiendo, su fácil implementación y accesibilidad, y su precisión en la modificación genética que se quiere realizar. En cumplimiento de la sentencia, toda esta investigación deberá someterse a los estrictos protocolos de autorización que actualmente se aplican a los OMGs, con los inconvenientes y retrasos que ello supondrá a los científicos y centros de investigación españoles y europeos, comparados con los de países que no han regulado la aplicación de estas técnicas.
- En el ámbito de la innovación, la sentencia podrá tener efectos muy negativos sobre la posible transferencia de actividades de investigación realizada por Universidades y centros de investigación, ya que algunas de sus innovaciones tecnológicas tendrán una mayor dificultad de transferirse/licenciarse a empresas (especialmente a las europeas). Esto es así dadas las



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES

UNIÓN EUROPEA



FONDO EUROPEO DE
DESARROLLO REGIONAL

"Una manera de hacer Europa"



repercusiones que tendrá la aplicación de la directiva de OMG en el coste y en la duración del proceso de comercialización de los productos resultantes. Este impacto negativo en la transferencia de innovación incidirá en el número de patentes solicitadas y aprobadas, que en el caso de España ya es muy bajo en comparación con los países de su entorno. Por lo tanto, el impacto de la sentencia se estima que podrá ser muy negativo, especialmente en algunos sectores mencionados anteriormente, y puede aumentar la brecha ya existente en nuestro país entre calidad de la investigación y el conocimiento generado, y su transferencia al sector productivo en el ámbito de la bioeconomía. Este problema se verá agravado por las características de las empresas españolas de este sector, que son de pequeño tamaño y con proyección internacional limitada.

- El impacto sobre las empresas del sector de la biotecnología podrá ser igualmente negativo al reducir su competitividad, pudiéndose producir una deslocalización de estas empresas y del capital inversor que no considerará Europa como una prioridad de inversión. Esto tendría un efecto muy negativo sobre la competitividad de la economía y el desarrollo tecnológico de la sociedad.
- Como se ha indicado anteriormente, actualmente no es posible la detección de organismos generados por edición genética mediante los métodos convencionales (basados en PCR) utilizados para la identificación de OMGs. Será necesario implementar nuevos métodos de identificación/detección basados en la secuenciación de genes y de genomas completos, con el incremento de costes, lentitud en los análisis y falta de preparación técnica del personal. Incluso con estos métodos será imposible la distinción entre mutación generada por los métodos usados "*conventionally in a number of application and has a long safety record*" (según el texto de la sentencia), como por ejemplo la mutagénesis al azar, y las mutaciones generadas por los métodos de edición genética. Por ello, las autoridades encargadas del control de la cadena alimentaria dependerán de la comunicación realizada por las empresas comercializadoras sobre el origen y trazabilidad del producto, y la modificación genética realizada.

Por tanto, el impacto global de esta sentencia se considera muy negativo para el desarrollo de la I+D+i en el sector empresarial y en el sector público. En la situación más desfavorable, la I+D+i española sufrirá un retraso científico-tecnológico en determinadas áreas, y una reducción del potencial económico dentro de un sector, que por sus peculiaridades, necesita grandes inversiones para alcanzar los retos de comercialización.

La Comisión Nacional de Bioseguridad de España ya recogió, en informe de noviembre de 2015 sobre nuevas técnicas de mejora genética para plantas, su opinión respecto a si los productos obtenidos mediante la utilización de estas técnicas deben considerarse OMG. En este informe se indica que para determinar si un organismo entra dentro del ámbito de aplicación de la Directiva 2011/18/CE se debería evaluar el producto y no la técnica con la que se obtiene, y se debería establecer la seguridad del producto en función de sus nuevas características, el medio ambiente en el que se cultiva y las prácticas agrícolas, en el caso de plantas, y la exposición de los humanos y los animales.



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES

UNIÓN EUROPEA



FONDO EUROPEO DE
DESARROLLO REGIONAL

"Una manera de hacer Europa"



En consecuencia, esta Agencia manifiesta su acuerdo con lo recogido en el informe del grupo científico asesor de la Comisión Europea, en el sentido de que *“Es necesario mejorar la legislación de la UE sobre OMG para que sea clara, basada en evidencia, aplicable, proporcionada y lo suficientemente flexible para hacer frente a los avances futuros en ciencia y tecnología en esta área. Para lograr esto, recomendamos revisar la actual Directiva de OMG para reflejar el conocimiento actual y la evidencia científica, en particular sobre la edición de genes y las técnicas establecidas de modificación genética. Esto debe hacerse en relación a otra legislación relevante para la seguridad alimentaria y la protección del medio ambiente”*.