

La necesidad de congruencia entre la ciencia y la ética: La edición

F. Alejandro Sánchez Flores
Instituto de Biotecnología,
UNAM
Miembro de la Academia de
Ciencias de Morelos

Recientemente ha circulado por el mundo la noticia del supuesto nacimiento de dos niñas gemelas en China, lo cual en primera instancia no debería ser algo alarmante sobre todo en el país con mayor población en nuestro planeta. Sin embargo, lo que ha causado la alarma de toda la comunidad científica y médica es que estas gemelas serían los **primeros humanos genéticamente modificados**.

Es de gran importancia considerar que aun **no se tiene la certeza de que esto sea cierto**, debido a que: 1) No existen aún publicaciones científicas al respecto que validen el experimento; 2) no hay reportes de ningún hospital en China del nacimiento o existencia de dichas niñas; 3) no se sabe nada de los padres de Lulu y Nana (así se les conoce a las niñas para proteger su privacidad); 4) la universidad a la que pertenecen los investigadores que se adjudican este logro no saben nada con respecto a este trabajo. Finalmente, hay que recordar que la edición genética en humanos no es legal en muchos países, incluyendo China. Por lo tanto, estaríamos hablando de una violación grave que las autoridades chinas ya están investigando, pero dado que aún existen muchos vacíos legales, es posible que no tenga un castigo ejemplar.

Para poder entender de las implicaciones que esto tiene a diferentes niveles, comenzaremos describiendo el proceso y herramientas con las cuales se puede editar la información genética de un organismo, después hablaremos de los experimentos y avances en el campo de la medicina humana y finalmente, la importancia de la parte ética que implica el crear un individuo con modificaciones genéticas que le confieren una ventaja sobre el resto de la especie humana. Entender esto será crucial en un futuro no lejano, ya que de una u otra manera es algo que nos afecta a todos y lo mejor es estar bien informado.

La tecnología CRISPR/Cas9 para edición genética

En esta columna se ha abordado varias veces las características de la molécula de ADN y su relación con la información genética en cualquier organismo. Recientemente se describió como

los cambios en la secuencia de dicha molécula pueden resultar en enfermedades o defectos genéticos que una vez que son heredados, no son posibles de curar del todo (<http://www.acmor.org.mx/?q=content/cuando-la-ciencia-alcanza-la-ficci%C3%B3n-historias-del-adn>). Esto es debido a que dichos errores ya se encuentran codificados en la información genética de cada una de nuestras células y no era posible (hasta hace poco) "reescribir" o "editar" la información contenida en el manual de instrucciones que definen nuestro funcionamiento.

Sin embargo, gracias a las investigaciones que se han realizado en las bacterias, se descubrió que dichos organismos tienen un sistema con el cual pueden capturar pequeños fragmentos de ADN proveniente de diferentes virus que suelen invadirlos. Dichos fragmentos son insertados dentro de su información genética (genoma) formando arreglos llamados CRISPR (las siglas en inglés de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*). Estos arreglos de secuencias repetitivas son un archivo o memoria de con los cuales la bacteria puede "recordar" si ha sido infectada con algún tipo de virus. Por lo tanto, si un virus cuya secuencia que ya se encuentra en dichos arreglos trata de infectar a la bacteria, esta puede detectarla y evitar la infección. Este "sistema inmune" o mecanismo de defensa funciona gracias a una proteína o enzima llamada Cas9 (las siglas en inglés de *CRISPR-associated 9*) la cual toma las secuencias CRISPR como guía para reconocer las secuencias de los virus y las corta para que no pueda reproducirse dentro de la bacteria.

Si bien este mecanismo de defensa en bacterias representó un gran descubrimiento en el área de estudio de estos microorganismos, el mecanismo dio lugar a la tecnología hoy conocida como **CRISPR/Cas9**, la cual ha tenido un desarrollo exponencial en los últimos 5 años y ha dado lugar al desarrollo de la **edición genética**. Esto ha tenido un gran número de aplicaciones y se ha vuelto una herramienta importante para el desarrollo de productos biotecnológicos, pero también abrió la puerta a la edición genética para el tratamiento de diversas enfermedades. Desde el punto de vista de la ingeniería genética, la tecnología de CRISPR/Cas9 (Figura 1) nos permite reprogramar el genoma de un organismo de una manera sumamente eficiente. Si bien ya existían técnicas para realizar cambios en la infor-

mación genética de un organismo, no son tan eficientes o solo se pueden realizar de manera

la tecnología CRISPR/Cas9, en los cuales se ha logrado modificar con éxito la información

genética de embriones humanos (Figura 2). Dichas ediciones han probado que es posible

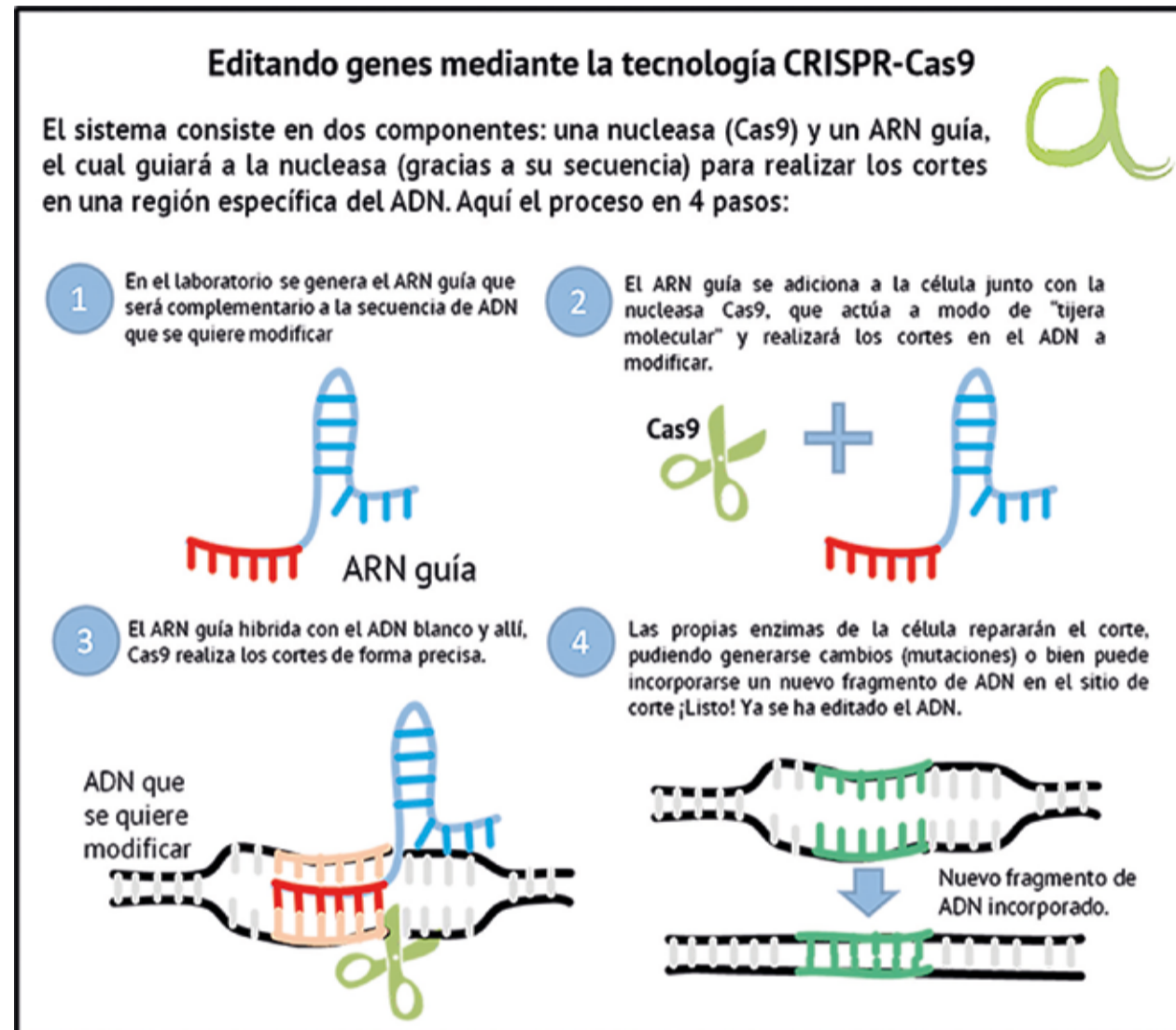


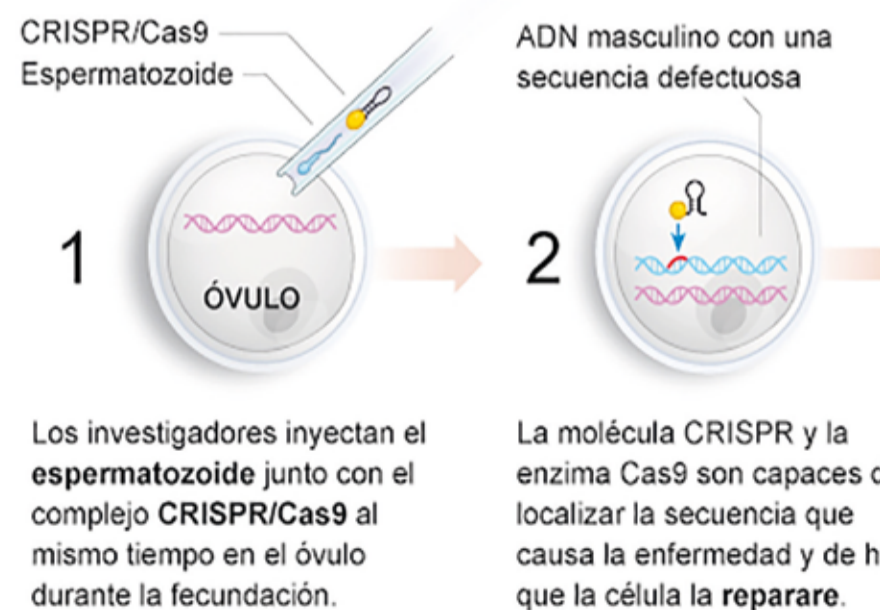
Figura 1.- Tecnología CRISPR/Cas9. La explicación está dentro de la figura. Tomada de: <http://newsnet.conacytprensa.mx/index.php/fotostock/mediaitem/16632-edicion-de-genes-con-tecnica-crispr>

segura en ciertas especies. Pero con la tecnología CRISPR/Cas9 resulta relativamente sencillo realizar la edición de un genoma, debido a que la proteína Cas9 puede tomar una secuencia de interés creada en el laboratorio y usarla como guía para buscar dentro del genoma dicha secuencia. Una vez que la encuentra, la proteína Cas9 corta el ADN en la ubicación indicada por la secuencia guía y los mismos mecanismos de reparación de la célula reparan el corte, pero esta vez lo hacen utilizando la secuencia guía que se introdujo. Por lo tanto, es posible reemplazar la secuencia de un gen con mutaciones, por una secuencia correcta del gen. De manera análoga, esto correspondería al proceso de "buscar, cortar y pegar" en un procesador de textos, con lo cual podemos corregir o editar un documento.

La edición de genomas en la medicina humana

Son recientes los primeros resultados de la edición de genomas humanos. En los últimos 4 años, se han reportado resultados interesantes empleando

El proceso de la edición genética



Fuente: 'Nature'.

Figura 2.- El proceso de edición de genoma en embriones humanos. Tomada de: <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2017/08/02/5982034bca4741e4248b45f6.html>



Edición genética

corregir diferentes defectos genéticos que están relacionados con enfermedades como diferentes tipos de **anemia, fibrosis quística y enfermedades del corazón**. Incluso se ha planteado el uso de la edición genética para curar enfermedades como el cáncer y que sería un tratamiento del tipo de inmunoterapia, y que podría tener un mayor éxito en comparación con otras terapias, como ya se mencionó anteriormente en esta columna (<http://www.acmor.org.mx/?q=content/el-c%C3%A1ncer-un-viejo-enemigo-que-ahora-comenzamos-comprender>).

En el 2015, fue publicado uno de los **primeros trabajos de edición genética en embriones humanos** donde un grupo de investigadores de la Universidad Sun Yat-sen en Guangzhou, China, realizaron modificaciones sobre el **gen CCR5** (por sus siglas en inglés de *C-C chemokine receptor type 5*), el cual tiene como producto una proteína que funciona como receptor en las células y que es utilizada como **entrada para el virus de VIH-1** (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) e infectar las células humanas. Estos investigadores usaron la tecnología CRISPR/Cas9 para introducir una versión de dicho gen que puede ser encontrada en algunos individuos de poblaciones Escandinavas y de Europa del norte. Se ha observado que esta **variante**

la **capacidad de resistir a las infecciones de VIH** o aquellos infectados con el virus, tener una progresión más lenta del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Sin embargo, a pesar de que los resultados son prometedores, investigadores en varios de estos trabajos, han observado que la herramienta CRISPR/Cas9 no es tan perfecta como se pensaba. Esta tecnología puede **introducir errores aleatorios (off-target)** en otras partes del genoma, además de que una vez que el embrión modificado continúa con la división celular, **no todas las células poseen la modificación genética** lo que se conoce como **mosaicismo**. Además, debido a dichos errores, los embriones no son viables en la mayoría de los intentos. Por lo tanto, no llegarían a término en el caso de que fueran implantados, pero precisamente es aquí donde comienza el dilema ético. Tomar la decisión de implantar un embrión cuya información genética ha sido editada, para intentar crear a un humano genéticamente modificado, abriría una caja de Pandora.

Los cuestionamientos científicos y éticos de la edición genética en humanos

Si bien nos encontramos ante otro ejemplo de como la ciencia ha alcanzado una vez más a la ficción, el tener la capacidad de editar la información genética de cualquier organismo ya es una realidad y puede ser uno de los más grandes avances de la historia de la humanidad. Sin embargo, esto conlleva una gran responsabilidad e implicaciones que aún siguen en debate, debido a que toda esta tecnología es aún muy prematura. No es de sorprenderse que esto haya ocurrido en China, donde desde hace varios años existen investigadores trabajando arduamente en la edición de genomas en embriones humanos.

De manera muy resumida y para no avivar más la flama mediática de algo que aún no sabemos si sea verdad, las únicas evidencias del trabajo del grupo de **científicos de la Southern University of Science and Technology en Shenzhen, China**, son las declaraciones del **líder de la investigación, He Jiankui**, donde su trabajo ha sido el resultado colateral de su propia ambición y de un vago sistema legal y regulatorio en materia de edición genética. Como ya se mencionó, no existe aún la evidencia del nacimiento o existencia de dichas gemelas, pero existe la posibilidad de que esto sea verdad ya que existe el registro de solicitud de permiso para esta prueba

clínica. Esta solicitud de permiso fue retirada ya que los solicitantes no dieron ningún dato de los participantes de la prueba (los padres de las gemelas), con lo cual se evaluará la seguridad y validez de la prueba.

En el caso de que He Jiankui haya llevado este experimento a término, es algo completamente irresponsable. El resultado sería la existencia de dos humanos cuyo genoma está editado con la variante del gen **CCR5** que confiere resistencia a VIH. Las razones detrás de este experimento fue ayudar a una pareja mediante un proceso de fertilización *in vitro*, ya que no pueden procrear por diferentes razones, pero además el padre es portador del virus de VIH. Por lo tanto, en el proceso de fertilización *in vitro*, la carga viral en el semen del padre aumenta la probabilidad de infectar a la madre. Pero la idea de editar la información genética de los embriones para tener bebés que sean inmunes al virus y realizar este proceso de fertilización *in vitro*, resulta desde varios puntos de vista, poco ético y riesgoso. En el caso de que estas niñas existan, es muy probable que cuenten con errores genéticos que podrían desencadenar otras enfermedades en ellas. Además, es muy probable que no todas sus células tuvieran la edición genética, con lo cual el éxito de la edición genética sería muy bajo.

Si bien la fertilización *in vitro* se ha negado a parejas en estos casos, existen otros tratamientos y alternativas con lo cual se pueden tener resultados exitosos, aunque con cierto grado de riesgo. Pero el cuestionamiento ético es inminente, ya que el afectar la vida de un tercero es una razón suficiente para no intentarlo y definitivamente no justifica la edición genética para crear a un individuo con aparente ventaja, pero con muchos riesgos con consecuencias aún desconocidas.

Regular es mejor que prohibir

Desde la perspectiva científica, la edición de genomas aún tiene limitantes. Por un lado, tenemos la capacidad de corregir enfermedades hereditarias con lo cual se solucionarían grandes problemas de salud y sobre todo mejorar la calidad de vida de toda la humanidad. Por otro lado, aún existen muchos riesgos desconocidos donde la generación de otros defectos o enfermedades genéticas que también serían heredables, hoy en día es inminente.

La ingeniería genética y la edición de genomas en humanos es aún un trabajo en proceso y que, hasta ahora, las co-

munidades científicas como la Academia Nacional de Ciencia en Estados Unidos de Norteamérica, han aprobado el uso de la tecnología CRISPR/Cas9 para la edición de embriones humanos solo como último recurso, para corregir errores genéticos que pudieran provocar enfermedades hereditarias. Entonces, no solo debemos mejorar o estar seguros de que la tecnología de edición de genomas funcione, sino también de que la relación entre la enfermedad y las variantes en el genoma estén fuertemente asociadas y, lo más difícil, que no tengan otras asociaciones no relacionadas con la enfermedad y que al editar, pudieran desencadenar otro problema.

Finalmente, existe un esfuerzo mundial con el cual se ha iniciado una organización no gubernamental (ONG) llamada *Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing* (ARRIGE; <http://arrige.org/>) y como su nombre en inglés nos sugiere, estaría encargada de promover la investigación responsable e innovar en el área de edición de genomas. El lanzamiento de esta organización se llevó a cabo en París, Francia, en marzo de este año y aunque no esta consolidada aún, está activa y trata de informar a todos los involucrados (académicos, compañías privadas, ciudadanos y gente encargada de tomar decisiones) acerca del desarrollo de las tecnologías para edición de genomas para llevarla a cabo en un ambiente social de aceptación. Mientras esta tecnología no esté regulada ni esté completamente disponible para cualquier persona, puede ser otro detonador de desigualdad social, lo cual sería una pena para la ciencia y la tecnología.

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.

Lecturas recomendadas

<https://sangerinstitute.blog/2018/11/29/human-embryo-editing-science-fiction-or-science-fact/>
<https://www.cambridgeindependent.co.uk/business/wellcome-sanger-institute-scientists-warn-crispr-cas-9-gene-editing-could-lead-to-harmful-effects-9051009/>

<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomeresearch/genomeediting>
<https://www.theguardian.com/science/2018/nov/29/work-on-gene-edited-babies-blattant-violation-of-the-law-says-china>
<https://www.theguardian.com/science/2018/nov/26/worlds-first-gene-edited-babies-created-in-china-claims-scientist>
<https://www.theguardian.com/science/2018/nov/28/scientist-in-china-defends-human-embryo-gene-editing>
<https://www.statnews.com/2018/11/28/chinese-scientist-defends-creating-gene-edited-babies/>
<https://www.technologyreview.com/s/612458/exclusive-chinese-scientists-are-creating-crispr-babies/>
<http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=32758>
<https://revistageneticamedica.com/crispr/>
<http://www.dciencia.es/que-es-la-tecnologia-crispr-cas9/>
<http://www.dciencia.es/novedades-sobre-crispr/>
<https://omicrono.lespanol.com/2016/11/crispr-en-humanos-primera-vez/>
<https://tecreview.tec.mx/humanos-editados-la-siguiente-desigualdad-social/>
https://elpais.com/elpais/2018/11/26/ciencia/1543253567_659329.html
<https://www.muyinteresante.es/ciencia/articulo/editan-por-primera-vez-genes-de-embriones-humanos-951501229987>
<https://revistageneticamedica.com/2017/08/02/crispr-embriones-humanos/>
<https://labiotech.eu/medical/crispr-therapy-cancer-risk/>
<https://immuno-oncologynews.com/crisprcas9-and-cancer/>

Referencias

https://www.nature.com/articles/d41586-018-07545-0?fbclid=IwAR04hcYGCULcJU9-F0ANv_yUDuDO9LKMgYi-F7Ydv3z0db4BRhnSZe-te8o
<http://www.nature.com.biblioteca.ibt.unam.mx:2048/news/crispr-fixes-disease-gene-in-viable-human-embryos-1.22382>
<https://www.nature.com.biblioteca.ibt.unam.mx:8080/news/chinese-scientists-genetically-modify-human-embryos-1.17378>
<http://www.nature.com.biblioteca.ibt.unam.mx:2048/news/second-chinese-team-reports-gene-editing-in-human-embryos-1.19718#b2>
<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-biochem-060815-014607>
<https://link-springer-com.biblioteca.ibt.unam.mx:8080/article/10.1007%2Fs13238-015-0153-5>
<https://link-springer-com.biblioteca.ibt.unam.mx:8080/article/10.1007%2Fs10815-016-0710-8>

en humanos



El embrión humano se desarrolla con normalidad libre de la enfermedad.

EL MUNDO GRÁFICOS

del receptor **CCR5** confiere a los individuos portadores de una o dos copias de este gen