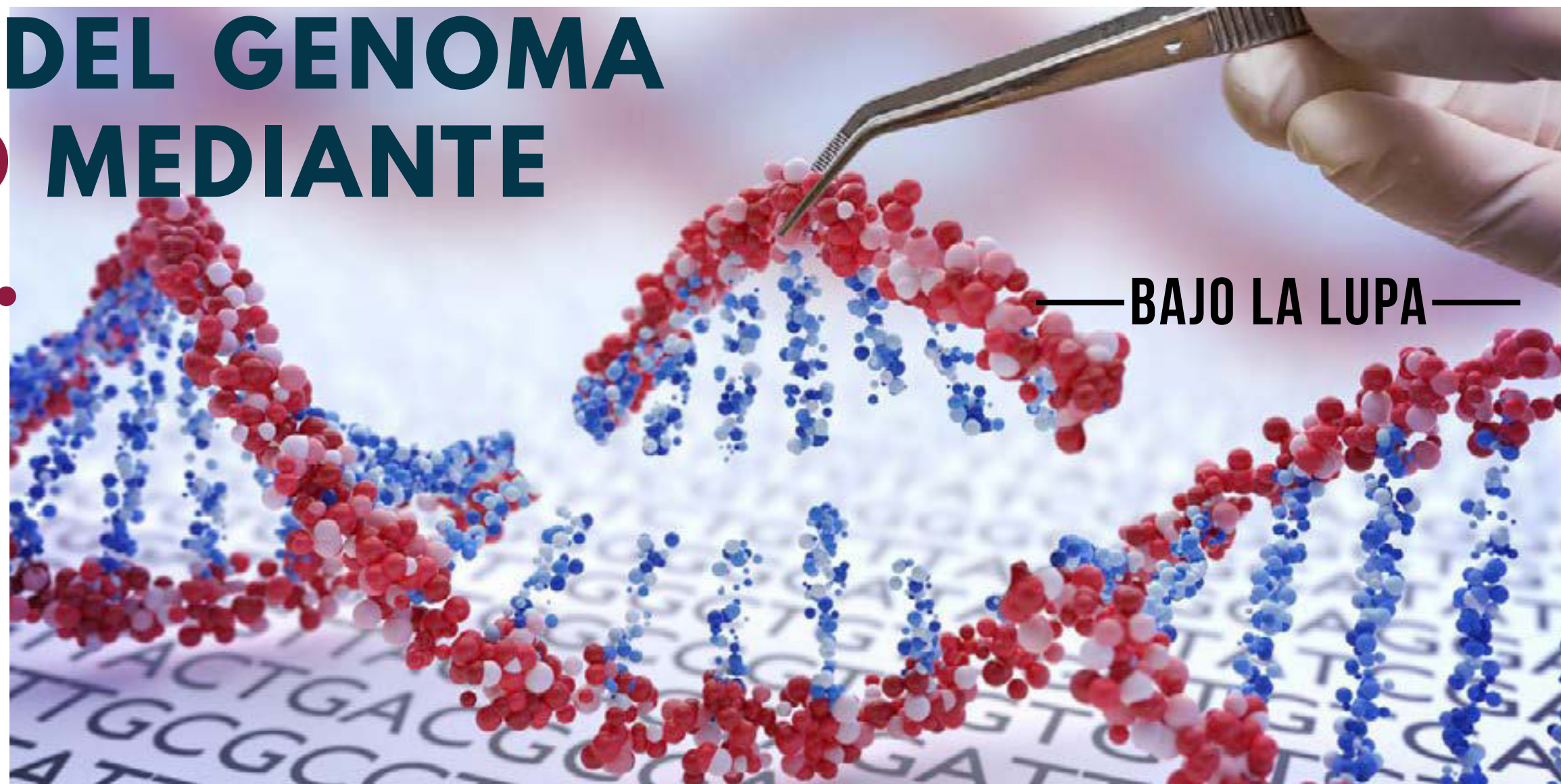


# EDICIÓN DEL GENOMA HUMANO MEDIANTE CRISPR...



—BAJO LA LUPA—

**DR CARLOS RAMÍREZ, MSc, DSc (IVIC)**

*“Hay un poder enorme en esta herramienta genética, que nos afecta a todos. No solo ha revolucionado la ciencia básica, sino que también ha dado lugar a cultivos innovadores y dará lugar a nuevos tratamientos médicos innovadores”*

**Claes Gustafsson**  
**Presidente del Comité Nobel de Química**  
**(07 de octubre de 2020).**

La fascinación del ser humano por la naturaleza es tan antigua como la historia misma de la humanidad. Los antiguos griegos, las milenarias culturas de medio oriente, China, Japón y las de las Américas; incluyendo Mayas, Aztecas, Incas y otras, dejaron plasmadas en vasijas, utensilios, textos e inscripciones en paredes y rocas sus aproximaciones al describir los entornos en que vivían. Mucho más atrás, los neandertales fueron de los primeros homínidos en mostrar tal

fascinación mediante el uso de herramientas para adaptarse y transformar su entorno, e incluso llegaron a emplear en su dieta diversos alimentos con propiedades terapéuticas <sup>(1)</sup>. No cabe duda que la búsqueda permanente de explicaciones a los fenómenos naturales fue impulsando la protohistoria de la ciencia, y es a través de la misma que el ser humano ha ido avanzando paulatinamente hasta hacer de ella un estudio sistemático, coherente, y construido, lo que hoy

día se denomina la revolución de la ciencia <sup>(2)</sup>.

Desde la elucidación de la estructura del ADN en 1953 <sup>(3-7)</sup> hasta los primeros años del siglo 21, el desarrollo de la tecnología ha permitido la manipulación, edición y/o alteración de las secuencias de los ácidos nucleicos, mediante el empleo de diversas enzimas (nucleasas, enzimas de restricción, etc.), así como también la síntesis *in vitro*, mediante la reacción en cadena de la polimerasa y otras técnicas para la clonación de fragmentos de genes, además de la secuenciación parcial y de genomas completos; técnicas que en su conjunto nos han dotado de herramientas para manipular el genoma humano y de otros organismos.

El compendio de patologías debidas a genes únicos en los humanos ha pasado de 16.000 y el número de fenotipos con base genética sobrepasa los 25.500 (*ver: <https://omim.org/statistics/entry>*). Muchas de estas enfermedades son causadas por defectos en genes autosómicos dominantes, cuya única copia es causante del fenotipo anormal. De ahí, el interés en el desarrollo de técnicas que permitan editar o corregir con precisión y eficiencia el genoma de células vivas, es por lo tanto, uno de los objetivos principales de la investigación biomédica actual, y más si tenemos en cuenta que los tratamientos convencionales (empleando fármacos) para estas enfermedades no están disponibles sino para un muy reducido número de tales patologías y con costos elevados.



En años recientes estas nuevas tecnologías han permitido la edición genómica en humanos in vitro, pero también en embriones<sup>(8)</sup> lo cual ha desatado intensos debates no solo a nivel científico, sino ético y social por la posible manipulación del patrimonio genético de la humanidad: el genoma humano<sup>(9-11)</sup>.

### Manipulando y editando el genoma

Los principios de lo que hoy se llama ingeniería genética fueron desarrollados a mediados del siglo 20 y particularmente con el hallazgo de las enzimas de restricción que permiten hacer cortes moleculares en la hebra del ADN en sitios dependientes de la secuencia de nucleótidos<sup>(12)</sup>. El estudio de las vías naturales de reparación del ADN en bacterias y levaduras, así como los mecanismos de recombinación del ADN, reveló que las células tienen maquinaria endógena para reparar roturas de ADN de doble cadena (DSB<sup>13</sup>) que de lo contrario serían letales<sup>(14-15)</sup>. Así, estos métodos para introducir pausas precisas en el ADN en sitios donde se introducirán cambios fueron reconocidos como una estrategia valiosa para la ingeniería genómica dirigida.

Por edición genómica se entiende un tipo de ingeniería genética en la que el ADN es insertado, eliminado o reemplazado en el genoma de un organismo, utilizando enzimas del tipo nucleasas (denominadas

“tijeras moleculares”). Las nucleasas producen roturas de doble cadena (DSB) en lugares precisos del genoma y las dobles roturas del ADN pueden ser reparadas por mecanismos de unión de extremos no homólogos (NHEJ) o mediante reparación

dirigida por homología (HDR), dando

lugar a mutaciones controladas (edición). La edición genómica se denomina coloquialmente como la técnica de “corta y pega”. En la actualidad se dispone especialmente de cuatro tipos de nucleasas: meganucleasas, nucleasas de dedo de zinc (Zinc Finger nuclease), Talen (Transcription Activator-Like Effector-based Nuclease) y el sistema CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, repeticiones palindrómicas cortas interesparadas regularmente agrupadas) y Cas (CRISPR associated, asociada a CRISPR)<sup>(16)</sup>.

Con la llegada de la

técnica CRISPR-Cas9 puede decirse que se ha popularizado o “democratizado” el “tiro al blanco génico” (gene target). En efecto, mientras que la utilización de las meganucleasas necesitan 4-5 años de trabajo y un costo de 6.000 € para llevar a cabo una investigación de edición, las ZF nucleasas implican un costo 30.000 €, las TALEN implican un tiempo de 3-4 meses y un costo de 10.000 €, con la CRISPRCas9 se necesitan solamente 2-3 semanas de trabajo y un coste de 20-30 €<sup>(10)</sup>. El mercado

global de CRISPR y elementos asociados ha sido valorado en 350 millones de dólares en 2017 y se piensa que alcanzará una respetable cifra de 5.220 millones en 2025.

### Edición genómica y CRISPR

La edición genómica en humanos no deja de estar exenta de debates, tanto por quienes la emplea, sus usos en la investigación y las aplicaciones comerciales, así como también por reconocer quiénes fueron los primeros en aplicarlas con fines terapéuticos; lo cual ha generado una extensa batalla legal en los EE.UU por la patente de esta novedosa, versátil y prometedora técnica

de manipulación de genomas. saber quiénes fueron sus “descubridores”. Desde que en 2012 se intuyera por primera vez el gran potencial de un mecanismo de defensa bacteriano para modificar el genoma de un organismo se han librado importantes batallas en dos frentes: los laboratorios y los tribunales.

En apenas unos pocos años la tecnología CRISPR (<https://revistageneticamedica.com/crispr/>)<sup>(17)</sup> de edición del genoma se ha

posicionado como una de las herramientas más prometedoras para introducir cambios específicos en el ADN de

prácticamente cualquier organismo.

Las características más destacables de esta herramienta tecnológica son la especificidad, la eficiencia, la accesibilidad y la versatilidad. Sus aplicaciones incluyen desde la mejora de cultivos o animales a la corrección de mutaciones responsables de enfermedades o la lucha contra el cáncer. A lo largo de estos años el sistema

CRISPR se ha enfrentado a importantes obstáculos técnicos y éticos, especialmente a la hora de plantear su utilización con fines terapéuticos en humanos, especialmente en lo referente al empleo en líneas germinales. En este sentido, hoy en día se sigue evaluando la posibilidad de que se puedan producir errores no deseados en el ADN y se trabaja en optimizar la tecnología para ampliar sus aplicaciones y hacerla más fácil y segura.

Como muchas de las tecnologías en la ingeniería genética, los organismos modelo han servido de piedra angular para los descubrimientos que posteriormente se convertirían en la base para expandir el conocimiento. Fue así como la primera descripción de la existencia de las secuencias CRISPR se realizó en el genoma

bacteriano (*Escherichia coli*), en el laboratorio del Prof. Ishino de la Universidad de Osaka, Japón en 1987<sup>(18)</sup>, sin embargo, se debe principalmente a los trabajos del investigador español Francisco Juan Martínez Mojica en los años 1993<sup>(19)</sup>, 2000<sup>(20)</sup> y 2005<sup>(21)</sup> el estudio de unas secuencias

de ADN repetidas, descubiertas en bacterias y en arqueas –que posteriormente se descubrió su relación con el sistema inmunitario de la bacteria para defenderse de los ataques de los virus que las atacan, se han convertido en una de las herramientas biotecnológicas más eficaces para modificar el genoma de cualquier clase de organismo. Sin embargo, fueron Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna, de la Universidad de California en Berkeley, quienes se dieron cuenta que este sistema ancestral de defensa de las bacterias contra la infección por virus podía convertirse en una herramienta para la modificación dirigida del material genético de otros seres vivos mediante estudios *in vitro*<sup>(22)</sup>.

En ese mismo año, el laboratorio de Feng Zhang del Instituto Broad, una fundación dedicada a la investigación vinculada a la Universidad de Harvard y el Instituto de Tecnología de Massachusetts, realizó trabajos de modificación en mamíferos, generando consigo una primera patente<sup>(23)</sup> de la técnica e iniciando una carrera para establecer y desarrollar las pautas para su utilización como terapia para corregir y editar el genoma humano y de igual manera fueron creadas las primeras compañías biotecnológicas para desarrollar las aplicaciones de la técnica CRISPR en medicina

tales como Editas Medicine en EE.UU. (J.A. Doudna) y CRISPR Therapeutics en Suiza (E. Charpentier). No obstante, la Universidad de California presentó alegatos ante la Oficina Patentes de los EE.UU. porque el equipo de Doudna y Charpentier fue el primero en publicar cómo utilizar CRISPR para cortar el ADN en sitios concretos del genoma y plantear su utilidad para editar el genoma. Sin embargo, en la solicitud de patente que presentaron, la primera relativa a CRISPR, no mencionaron la adaptación de CRISPR a las células eucarióticas (que incluyen aquellas células de hongos, plantas y animales) ni su potencial de explotación.

Un nuevo capítulo de la batalla por las patentes CRISPR tuvo lugar el mes de septiembre del 2018, cuando se resolvió la apelación del Instituto de California Berkeley. El Tribunal Federal de Apelación de EE.UU. otorgó al Instituto Broad la propiedad intelectual de la edición del genoma de células eucarióticas mediante CRISPR-

Cas9. El Tribunal acepta como válida la decisión de la Oficina de Patentes en cuanto a que cuando Charpentier y Doudna presentaron su patente no había garantías de que el sistema funcionara en eucariotas y fue el equipo de Zhang, del Instituto Broad el que superó las dificultades técnicas de adaptar CRISPR para su funcionamiento en el contexto biológico de las células eucariotas. Esta decisión reconoce al Instituto Broad como institución responsable de la invención de la tecnología CRISPR-Cas9 de edición del genoma (en eucariotas) y pone un punto casi final a uno de los enfrentamientos legales más intensos que se han producido por una invención tecnológica. La Universidad Berkeley California todavía puede apelar la decisión al Tribunal Supremo, pero se desconoce si su caso será considerado.

El equipo de Jennifer Doudna, catedrática de Química y Biología Molecular de la Universidad de California Berkeley, ha publicado en

febrero de 2019<sup>(24)</sup> una nueva herramienta de edición genética llamada CasX, que ofrece nuevas funcionalidades gracias a que tiene un tamaño menor que otras enzimas como Cas9.

El anuncio se produce solo unas semanas después de que el grupo rival de Feng Zhang en el Broad Institute –con el que Doudna mantiene una batalla legal sobre patentes– anunciara una nueva plataforma CRISPR llamada Cas12b<sup>(25)</sup>.

Pero esta dura batalla legal ha tenido recientemente una nueva perspectiva; la Junta de Apelaciones y Juicios sobre Patentes de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos (Patent Trial and Appeal Board; PTAB) dictó una sentencia el 10 de septiembre de 2020, de nuevo decretando que el grupo del BROAD tiene la prioridad para sus patentes (ya adjudicadas) que permiten el uso de las técnicas CRISPR en células eucarióticas. Pero, y esta es la novedad, en un acto salomónico, la misma sentencia también

declara que UCB tiene ventaja en la invención de uno de los componentes fundamentales del sistema CRISPR: el **sgRNA** o guía sintética o simple de RNA, que fue una de las propuestas originales de Charpentier y Doudna en su artículo en Science de junio de 2012. Esta sorprendente decisión, que parece repartir éxitos a las dos partes contendientes no ha dejado contentas a ninguna de ellas.

Con la adjudicación del Premio Nobel del año 2020 en química a Charpentier y Doudna (**Figura 1**) se pone de manifiesto que esta técnica no solo ha revolucionado la biotecnología, sino que además es un punto de inflexión y de discordia por cuanto otros investigadores que han realizado importantes aportes a la descripción y uso de este potente sistema de modificación, no fueron tenidos en cuenta para tan importante distinción.

El sistema CRISPR/Cas es un mecanismo de defensa en bacterias y arqueas análogo al silenciamiento con ARN interferente en eucariotes, que identifica y degrada secuencias de ácidos nucleicos exógenos (**Figura 2**). Se compone de dos elementos: un ARN proveniente de la secuencia CRISPR, llamado «ARNcr», y la endonucleasa Cas. Para el caso de la modificación empleando CRISPR-Cas9, el ARN funciona como una guía que es complementario a la secuencia de ADN que se desea

modificar, esta secuencia se añade a la célula junto con la endonucleasa Cas9, que a su vez actúa cortando la doble cadena del ADN (tijera molecular), mientras que el ARN guía el corte hacia la secuencia blanco y realizar el corte preciso. Como último paso, una secuencia de ADN es colocada en el lugar de la escisión, realizando la corrección, modificación al insertar una nueva secuencia para corregir el daño (mutación) en el ADN.

Es indudable que la generación de conocimiento y su aplicabilidad para producir beneficios, no solo para el campo científico sino para la sociedad en general, es un tema que merece un análisis más profundo, en el que están involucrados muchos actores que van desde los investigadores hasta el común de los seres humanos, sin olvidar que muchas veces existen intereses económicos y políticos que en su conjunto nos muestran las grandes tensiones generadas por los novedosos conocimientos y los alcances potenciales o reales que ellos implican, así como las implicaciones éticas, legales y sociales que conllevan las mismas. En una revisión actualizada del tema, al menos desde el punto de vista del reconocimiento de los involucrados en las investigaciones, Erik Lander<sup>(26)</sup> analizaba la contribución de varios de ellos al desarrollo de los fundamentos y aplicaciones

de la técnica CRISPR/Cas9, valorando los aportes de diversos grupos, que no necesariamente trabajaban en los grandes centros académicos/científicos y sus publicaciones no fueron realizadas en las revistas de alto impacto, ya que algunas de ellas fueron rechazadas por los editores.

### Aspectos Éticos, Sociales y de Controversia en la Edición Genómica

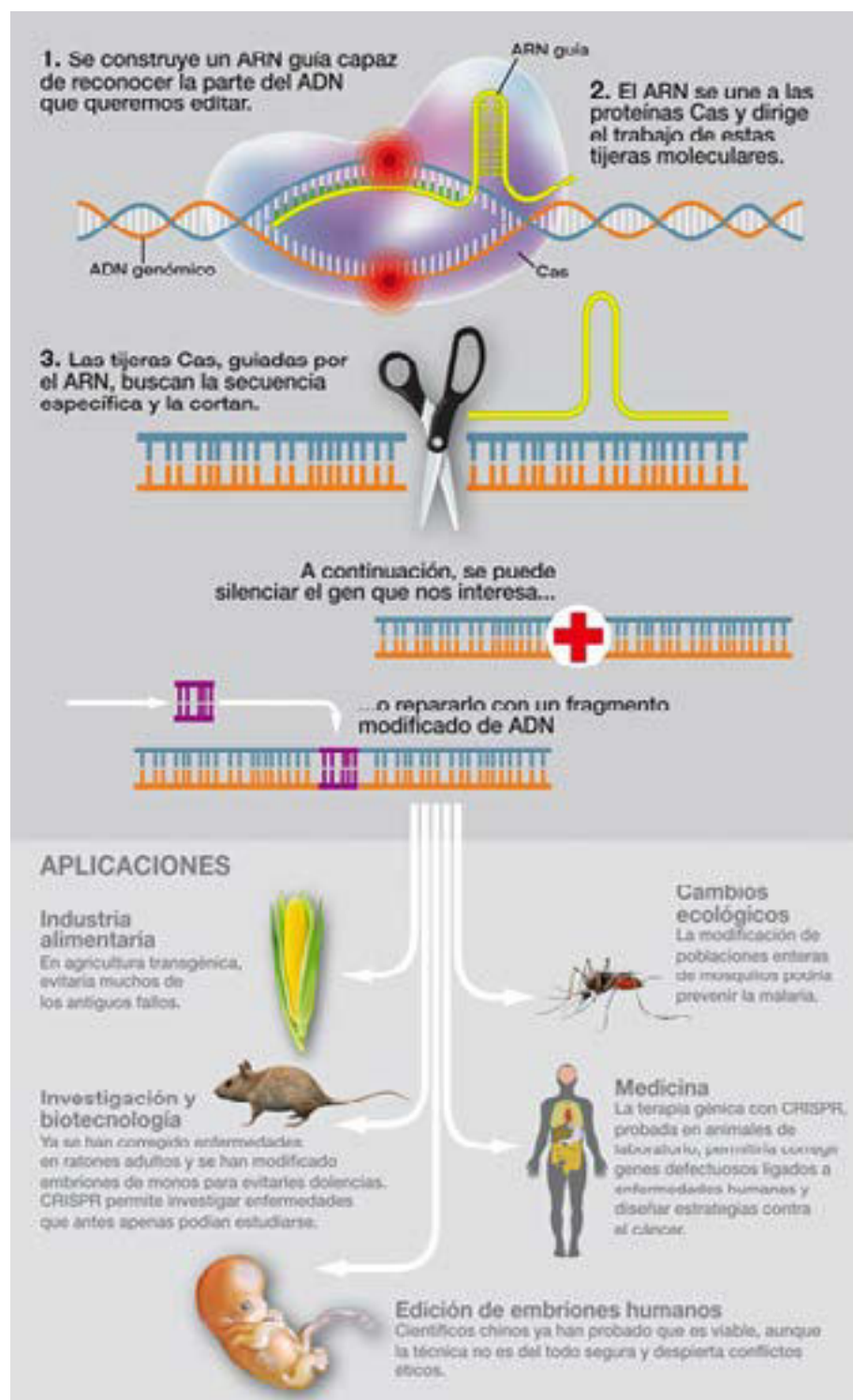
De todos los usos posibles de CRISPR, la edición genética en embriones humanos es la que está generando más debate ético a nivel internacional<sup>(8-27)</sup>. Está prohibida en más de 40 países la investigación con embriones viables, y más aún aquella que involucre la línea germinal. Hasta ahora, sólo se han realizado en embriones humanos no viables. El miedo está en que se desarrollen estos experimentos donde no haya esa regulación específica de la edición genómica, o directamente no exista.

En abril de 2015, un equipo de Guangzhou (China)<sup>(28)</sup> anunció que, por primera vez, habían editado un gen en un embrión humano no viable – que no hubiera sido capaz de desarrollarse – para reparar el defecto genético que causa la beta-talasemia, una enfermedad sanguínea hereditaria que se padece cuando un gen o los genes relacionados con la proteína  $\beta$ -globina faltan o han mutado. Pese a que



**Figura 1.**  
**Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna, ganadoras del Premio Nobel en Química 2020.**





**Figura 2. Así funciona CRISPR, la revolucionaria herramienta de edición de ADN. / José Antonio Peñas/SINC**

conseguieron embriones generadoras de mutaciones correctamente editados, la eficacia de la reparación de recombinación homóloga dirigida (HDR) de HBB era baja y los embriones editados fueron mosaicos, es decir, contenían células corregidas y también sin corregir, y mostraron numerosas roturas "off-target" en el ADN

Esta investigación, que fue la pionera en el mundo en embriones humanos, provocó un gran debate ético mundial, desde entonces y han hecho que diferentes países y organismos se reúnan a dialogar sobre su regulación o control y sobre si

se debería permitir.

Un año después, un equipo médico especializado en fertilidad, en la misma ciudad, intentó desarrollar embriones humanos a prueba de VIH, editando un gen llamado CCR5Δ32 en embriones no viables, que fueron destruidos después de tres días. Esta mutación cuando está presente en humanos, hace que las células T, un subtipo de glóbulos blancos, sean inmunes al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) <sup>(29)</sup>. No obstante, sólo consiguieron editar con éxito un pequeño porcentaje de embriones <sup>(30)</sup>. Otro grupo publicó en ese mismo año una investigación con embriones humanos en la que evaluaba la tecnología y establecía principios para la introducción de modificaciones precisas en las primeras etapas embrionarias, pero demostraba que para ese momento aún quedaban por resolver importantes problemas técnicos. Los autores abogaban por evitar la aplicación de la edición del genoma en la línea germinal humana, hasta después que las comunidades de investigación y ética globales realizaran una evaluación y un debate riguroso y exhaustivo. Ese mismo año, el primero de febrero, la Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA) del Reino Unido autorizó a

la investigadora Kathy Niakan, del Instituto Francis Crick de Londres, la edición genética de embriones humanos mediante la técnica CRISPR-Cas9 solamente con fines de investigación (no reproductivos) y bajo la supervisión de un comité de Bioética. La investigación se centra en el papel que juegan cuatro genes concretos en los primeros siete días de desarrollo del embrión humano. Se utilizarán 120 embriones, 30 para el estudio de cada gen. Hay que señalar que el Reino Unido no ha firmado el Convenio Europeo de Bioética (Convenio de Oviedo<sup>31</sup>) de 1997 y por tanto no está sometido a ciertas prohibiciones de investigación con embriones humanos. En concreto, este grupo produjo una publicación<sup>(32)</sup> sobre el papel del factor de transcripción OCT4 durante la embriogénesis y determinada su función en la regulación del desarrollo de los blastocistos.

Dada el impacto que han tenido las tecnologías de la edición genómica en los últimos años, en enero del año 2015 se reunieron en la Universidad de California (Innovative Genomics Initiative at the University of California, Berkeley; 24 January 2015; University of California, San Francisco), un grupo de investigadores para discutir las implicaciones científicas, médicas, legales y éticas de la tecnología de ingeniería genómica aplicada a la modificación de genomas

humanos y no-humanos <sup>(33)</sup>. En el primer caso para curar enfermedades humanas, en el segundo caso para remodelar la biosfera en beneficio del medio ambiente y la sociedad. Este foro centró las discusiones en la modificación del ADN nuclear de las células germinales y produjo una serie de recomendaciones que se destacan a continuación:

**1.** Desaconsejar fuertemente cualquier intento de modificación genómica de la línea germinal en investigación clínica humana, hasta que las implicaciones sociales, ambientales y éticas de tal actividad sean discutidas entre las organizaciones científicas y gubernamentales. Esto permitirá identificar los usos responsables de esta tecnología, si los hubiera.

**2.** Crear foros en los que expertos de las comunidades científica y bioética puedan proporcionar información y educación sobre esta nueva era de la biología humana y los riesgos y recompensas del uso de tan poderosa tecnología en una amplia variedad de casos, incluyendo la curación de enfermedades, así como las implicaciones éticas, sociales y legales de la modificación genómica.

**3.** Estimular y apoyar una investigación transparente para evaluar la eficacia y especificidad de la tecnología de ingeniería genómica CRISPR-Cas9 en humanos y

en sistemas de modelos no-humanos, en relación con las posibles aplicaciones en la terapia génica germinal. Tal investigación es esencial para informar las deliberaciones sobre qué aplicaciones clínicas, si las hubiere, que pudieran ser consideradas permisibles en el futuro.

**4.** Convocar un grupo globalmente representativo de promotores y usuarios de la tecnología de ingeniería genómica y de expertos en Genética, Derecho y Bioética, así como miembros de la comunidad científica, agencias gubernamentales afines y grupos interesados para una ulterior consideración de estos importantes temas y, donde fuera apropiado, recomendar las pautas a seguir.

En diciembre de 2015, la Academia Nacional de Ciencias de EE. UU. y la Academia Nacional de Medicina de EE. UU., la Real Sociedad del Reino Unido y la Academia de Ciencias de China organizaron una cumbre internacional en Washington, DC, para discutir temas científicos, éticos y de gobierno asociados con la edición del genoma humano. En su conclusión, el comité organizador de la cumbre emitió una declaración que identificaba las áreas de investigación y uso clínico que podrían llevarse a cabo dentro de los protocolos actuales de regulación y gobernanza. El comité también declaró que sería irresponsable proceder con



**Un científico y profesor chino llamado Dr. He Jiankui afirmó esta semana que editó los genes de gemelas recién nacidas mientras eran embriones. Usando una técnica llamada CRISPR-Cas9, el gen responsable de permitir que el VIH infecte el cuerpo se alteró para imitar una variación genética natural en algunos humanos que confiere una fuerte resistencia al virus. El padre de los bebés del estudio es VIH positivo, hecho que motivó el estudio y la disposición de la familia a participar.**

cualquier uso clínico de la edición hereditaria de “línea germinal” en ese momento. Además, pidió un debate internacional continuo sobre los posibles beneficios, riesgos y la supervisión de esta tecnología que avanza rápidamente.

Diversas asociaciones y sociedades científicas han mostrado posiciones relativas a la edición genómica en humanos, tanto en células somáticas, como en línea germinal. Así, expertos de 11 organizaciones relacionadas con la genética han emitido una declaración -publicada por The American Journal of Human Genetics<sup>(34)</sup> - en la que se muestran cautelosos ante los potenciales usos de

esta herramienta y realizan ciertas recomendaciones éticas en torno a la modificación del genoma.

En concreto, las entidades participantes se posicionan en contra de una hipotética edición genética en humanos que culmine en embarazo, pero apoyan la investigación in vitro sobre sus posibles aplicaciones clínicas y la financiación de ésta a través de fondos públicos. De igual modo, en este documento, liderado por la Sociedad Americana de Genética Humana (ASHG, por sus siglas en inglés) y en el que también participan organizaciones como la Sociedad Nacional de Asesores Genéticos de EE UU;

la Asociación de Enfermeras y Asesores Genéticos o la Sociedad Internacional de Epidemiología Genética, se incluyen las pautas científicas y sociales que deberían seguirse antes de desarrollar estas aplicaciones.

En este sentido, señalan que antes de que poner en marcha un proceso de edición en la línea germinal debe haber una razón médica convincente para emplear esta técnica; una justificación ética, una base de evidencia para apoyar su uso clínico y un proceso transparente y público para que englobe a todas las partes interesadas. Otros de los organismos firmantes son la Sociedad Americana

de Medicina Reproductiva, la Sociedad de Genética Humana de Australasia, la Sociedad Asia-Pacífico de Genética Humana, la Sociedad Profesional de Asesores Genéticos de Asia, la Sociedad Británica de Medicina Genética y la Sociedad Sudafricana de Genética Humana.

En Europa, la ESHG (European Society of Human Genetics) y ESHRE (The European Society of Human Reproduction and Embryology) y publicadas las recomendaciones sobre la edición de genes humanos en línea germinal. Teniendo en cuenta los argumentos éticos, argumentaron que tanto la investigación básica como la preclínica sobre la edición genómica en línea germinal (GLGE, por sus siglas en inglés) pueden ser justificados, con condiciones. Además, aunque el GLGE clínico sería totalmente prematuro, podría convertirse en una intervención responsable en el futuro, pero solo después de una adecuada investigación preclínica. La seguridad del niño y las generaciones futuras es una preocupación importante. Las discusiones futuras también deben abordar las prioridades entre las alternativas reproductivas y las alternativas no reproductivas potenciales, como el diagnóstico genético preimplantacional (PGD, por sus siglas en inglés) y la edición somática, si eso fuera seguro y exitoso. Sin embargo, la prohibición de la modificación

de la línea germinal humana requiere una discusión renovada entre las partes interesadas relevantes, incluido el público en general y los legisladores.

Sin embargo, el anuncio el 25 de noviembre de 2018 de He Jian-Kui, un investigador de la Universidad del Sur de la China en Ciencia y Tecnología, dos días antes del inicio de la Segunda Conferencia Internacional sobre Edición del Genoma Humano<sup>(35)</sup>, que se llevó a cabo en Hong Kong, de haber “creado” la primera pareja de bebés (Lulu y Nana) genéticamente alterados, diseñados para ser naturalmente inmunes a la infección por VIH, conmocionó tanto al mundo científico como a la sociedad en general. No fueron pocas las voces que se alzaron para criticar el anuncio y hasta pedir explicaciones al respecto, dadas las potenciales consecuencias adversas para la salud y bienestar de las gemelas, pero también el riesgo que implica la edición genómica de embriones en línea germinal para la humanidad (Figura 4).

Las autoridades en China iniciaron casi de inmediato una rigurosa investigación sobre los resultados de HE. Nan-ping XU, vice Ministro del Ministerio de Ciencia y Tecnología de China, señaló que China “ha prohibido explícitamente” los procedimientos clínicos de edición de genes en embriones humanos para fines reproductivos y ordenó un alto a la “Actividades científicas

del personal relevante”. La Comisión Nacional de Salud de China ha solicitado a la Comisión Provincial de Salud de Guangdong investigar y verificar las afirmaciones de HE<sup>(36)</sup>. Dentro de las consideraciones éticas que las autoridades resaltan de tal anuncio están: un valor científico cuestionable, proporción riesgo-beneficio irrazonable, revisión de ética ilegítima, consentimiento informado no válido y mala conducta regulatoria. Esta serie de fallos éticos de HE y su equipo revelan el fracaso institucional del actual sistema de gobernanza ética, que depende en gran medida de la autorregulación del científico. El incidente destaca la necesidad de una mejora urgente de la gobernanza ética en todos los niveles, la aplicación de directrices técnicas y éticas, y el establecimiento de leyes relacionadas con cuestiones bioéticas particulares.

Casi simultáneamente, en la reunión de Hong Kong, los expertos después de debatir el tema de la edición del genoma y tras el anuncio de Jian-Kui, hicieron las siguientes declaraciones sobre el tema:

- Hacer cambios en el ADN de embriones o gametos podría permitir que los padres que portan mutaciones causantes de enfermedades tengan hijos sanos y genéticamente relacionados. Sin embargo, la edición hereditaria del genoma de embriones o gametos plantea



riesgos que siguen siendo difíciles de evaluar. Persiste la preocupación de que se puedan hacer cambios solo en algunas células de los embriones en etapa temprana, dejando células sin editar para perpetuar una enfermedad. La edición de la línea germinal podría producir efectos dañinos involuntarios, no solo para una persona, sino también para los descendientes de esa persona. Los cambios en un rasgo particular pueden tener efectos imprevistos en otros rasgos que pueden variar de persona a persona y en respuesta a influencias ambientales.

- La variabilidad de los efectos producidos por los cambios genéticos hace que sea difícil realizar una evaluación exhaustiva de los beneficios y riesgos. Sin embargo, la edición del genoma de la línea germinal podría ser aceptable en el futuro, si se abordan estos riesgos y si se cumplen una serie de criterios adicionales. Estos criterios incluyen una supervisión estricta e independiente, una necesidad médica convincente, una ausencia de alternativas razonables, un plan para un seguimiento a largo plazo y atención a los efectos sociales. Aun así, la aceptabilidad pública probablemente variará según las jurisdicciones, lo que llevará a respuestas políticas diferentes.

El comité organizador concluyó que la comprensión científica y los requisitos técnicos para la práctica clínica siguen siendo demasiado inciertos y los riesgos demasiado grandes como para permitir ensayos clínicos de edición de línea germinal en este momento. El progreso en los últimos tres años y las discusiones en la cumbre actual, sin embargo, sugieren que es hora de definir un camino de traducción rigurosa y responsable hacia tales ensayos.

He Jiankui ha sido condenado a tres años de cárcel, al pago de una multa de 3.000.000 Yuan (equivalente a unos 384.000 Euros), y ha sido inhabilitado de por vida para trabajar en cualquier investigación que involucre embriones humanos, reproducción humana o cualquier otro aspecto de salud humana. Dos de sus colaboradores, Zhang Renli y Qin Jinzhou, también fueron sentenciados, a penas algo menores. Zhang Renli

ha sido condenado a dos años de cárcel y al pago de una multa de 1.000.000 Yuan (unos 128.000 Euros). Qin Jinzhou ha sido condenado a 18 meses de cárcel, al pago de una multa de 500.000 Yuan (unos 64.000 Euros) y ha sido suspendido por dos años. Renli y Jinzhou son embriólogos y fueron los investigadores directamente implicados en la microinyección de los reactivos CRISPR a los embriones humanos y su posterior procesamiento. Jinzhou es el primer autor del manuscrito recientemente conocido en el que He Jiankui pretendió publicar los resultados de su experimento, y también es coautor de un artículo de He Jiankui, publicado inicialmente en The CRISPR Journal y que fue finalmente retirado. Según las últimas noticias de la agencia Xinhuanet fue Zhang Renli, quien inyectó los reactivos CRISPR a los embriones humanos en Shenzhen (a pesar de no aparecer incluido en el listado de coautores del manuscrito descubierto) y se los proporcionó a otro médico (sin advertirle del origen ni de la edición genética aplicada sobre los mismos) para que los implantara en varias mujeres. Dos de ellas quedaron embarazadas, dando a luz la primera de ellas en 2018 a las ya conocidas gemelas Lulu y Nana, y, la otra mujer, en 2019, a otra niña, cuya existencia sospechábamos desde finales de noviembre de 2018, cuando el propio He Jiankui advirtió de otro embarazo en curso, del cual no habíamos vuelto a oír hablar hasta conocer esta sentencia.

Los acusados engañaron a sabiendas a las ocho parejas que participaron en el experimento (en las cuales el varón era portador del VIH), desde marzo de 2017, con el objetivo de que tuvieran hijos sin el riesgo de quedar infectados por el virus VIH (sin explicarles que hay procedimientos que evitan el riesgo de infección, por ejemplo, mediante lavado de esperma previo a la fertilización in vitro) informándoles erróneamente que “la tecnología ya estaba madura”, que “no había riesgos” y que «los resultados de experimentos anteriores eran seguros», lo cual era todo mentira. La sentencia indica que manipularon y falsificaron la supuesta



**Figura 4. El investigador He Jiankui y dos de sus colaboradores han sido condenados a penas de cárcel, multas e inhabilitación profesional. Imagen modificada a partir del vídeo original en YouTube.**

aprobación que mostraron de un Comité de Ética que había validado el experimento, siendo esta autorización falsa. También indica que conspiraron para adquirir los reactivos CRISPR necesarios fuera de China, reactivos cuyo uso solamente está permitido para investigación, y que sin embargo usaron para tratamiento y diagnóstico en seres humanos.

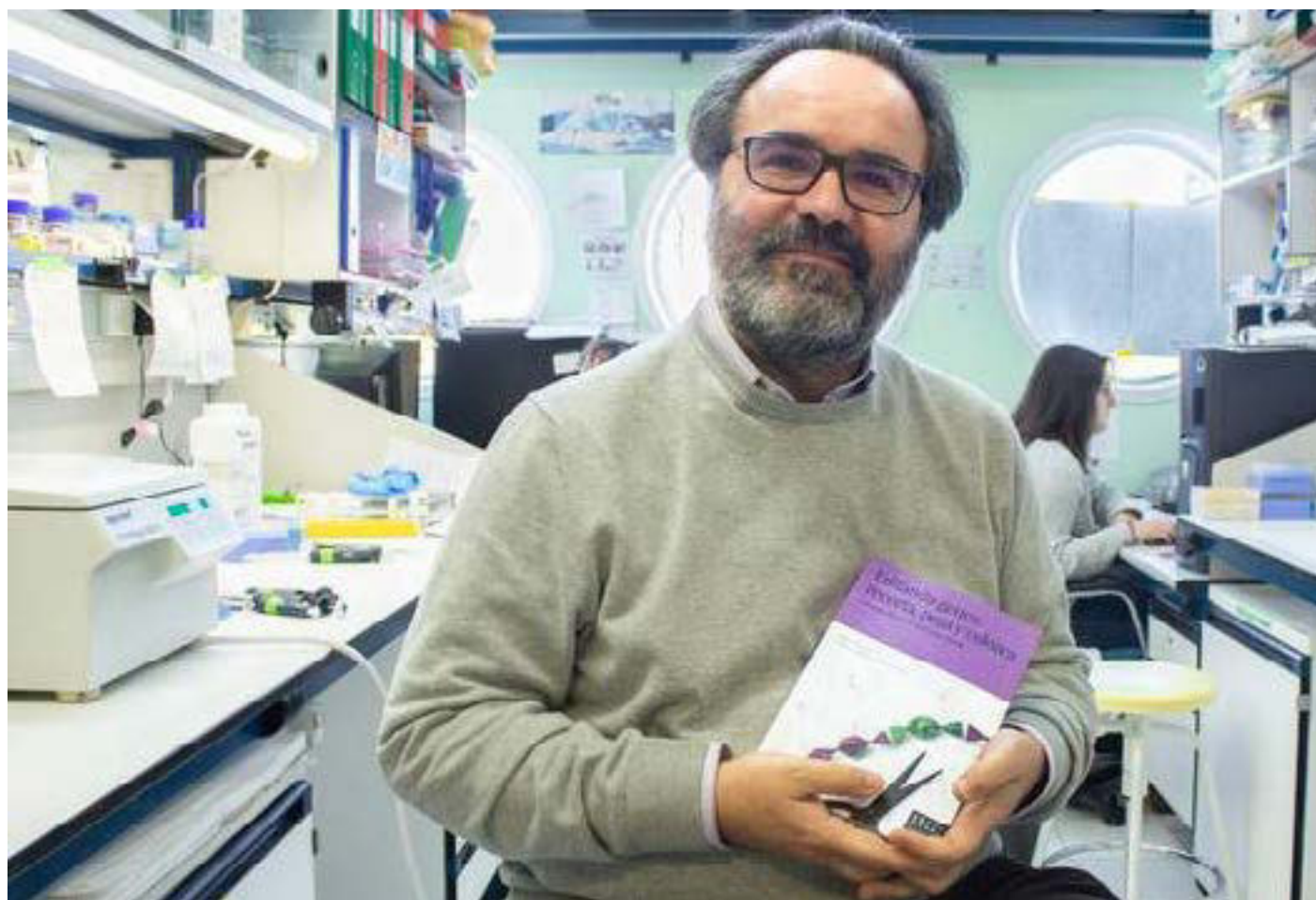
El gen CCR5 que He Jiankui dijo haber modificado en las dos niñas codifica una proteína que, entre otras cosas, se encuentra en la superficie de las células inmunitarias y ayuda a algunas cepas del VIH, incluidas las más comunes, a entrar e infectarlas. El científico chino dijo que había querido introducir una mutación en el gen que evitara esto. Las mutaciones naturales que incapacitan a la proteína son raras en los asiáticos, pero, curiosamente, es una mutación que se encuentra en el 11 % de los europeos del norte y los protege contra la infección por el VIH.

*“Debido a que la mutación delta32 es relativamente común en los europeos del norte, debe haber sido favorecida por la selección natural*

*en algún momento, aunque probablemente no para proteger contra el VIH, ya que el virus ha circulado entre los humanos solo desde la década de 1980”,* de acuerdo al investigador Rasmus Nielsen (Xinzhu Wei, Rasmus Nielsen et al. “CCR5-Δ32 is deleterious in the homozygous state in humans”. Nature Medicine (3 de junio, 2019). La mutación genética delta32 se refiere a la ausencia de un segmento de 32 pares de bases en el gen CCR5. Esta mutación interfiere con la localización en la superficie celular de la proteína que codifica el CCR5, frustrando la unión e infección del VIH.

Indudablemente, las nuevas herramientas de edición de los genomas abren un espacio muy importante para la investigación relacionada con la manipulación de los genomas, y aunque su posible uso para corregir las mutaciones en diferentes patologías no está en discusión, el uso inapropiado y poco ético de las investigaciones clínicas, sin que se hayan resuelto definitivamente los aspectos técnicos de seguridad, no deja de sorprender a la sociedad. Es por ello que se hace necesario un debate serio y permanente





**Figura 3. Lluís Montoliu, investigador del Centro Nacional de Biotecnología “La tecnología CRISPR ha democratizado la edición genética”. El biólogo molecular Lluís Montoliu narra el pasado, presente y futuro de la edición genética en su nuevo libro Editando Genes: Corta, Pega y Colorea, una recopilación de los hitos que han permitido el desarrollo del corta-pega genético, sus ventajas, limitaciones y los desafíos a los que se enfrenta esta herramienta revolucionaria.**

sobre los usos, apropiaciones, modificaciones y aplicaciones de los patrimonios genéticos, no solo entre los investigadores, sino a nivel de la sociedad en general.

Como lo señala el Profesor e Investigador del Centro Nacional de Biotecnología de España, Lluís Montoliu: *“... Esta sentencia (para el caso de He Jiankui) pone punto final a uno de los mayores despropósitos médicos conocidos realizados sobre seres humanos, en el que se cruzaron muchas líneas rojas éticas tanto desde el punto de vista de la investigación como desde el ámbito de la medicina. Ahora solo cabe esperar que esta sentencia ejemplar sirva para que otros investigadores y médicos que pudieran tener la tentación de abordar experimentos similares se lo piensen dos veces antes de hacerlo, para que recapaciten y abandonen estas ideas. Con la tecnología actual de edición genética con las herramientas CRISPR es absolutamente imprudente, irresponsable y éticamente inaceptable (además de ilegal en muchos países, como España, pero también en China como acabamos de comprobar) trasladar a los seres humanos los riesgos ciertos que*

*sabemos están asociados a estos experimentos. Y lo sabemos gracias a todos los experimentos similares realizados con animales de laboratorio, en los cuales es posible asumir estos riesgos con responsabilidad, seleccionando los individuos adecuados y descartando todos los que no se ajustan a las modificaciones genéticas planeadas. Algo que, obviamente, no puede ni debe hacerse con seres humanos”.*

#### REFERENCIAS

1. Weyrich L.S., et al (2017). Nature, 544: 357-361.
2. Wootton D. (2017). La invención de la ciencia: una nueva historia de la revolución científica. Título original: The Invention of Science. A New History of the Scientific Revolution. Traducción Joan Domènec Ros. Editorial Crítica.
3. Watson JD, Crick FHC (1953). Nature 171; 737-738.
4. Wilkins, M. F. H., Stokes, A. R. & Wilson, H. R. (1953). 171; 738-740.
5. Franklin, R. E. & Gosling, R. G. (1953). Nature, 171; 740-741.
6. Watson JD, Crick FHC (1953). Nature, 171; 964-967.
7. Franklin, R. E. & Gosling, R. G. (1953). Nature, 172;

156-157.

8. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, et al. Nature 2017; 548: 413-419.

9. Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance. Editors National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; National Academy of Medicine; National Academy of Sciences; Committee on Human Gene Editing: Scientific, Medical, and Ethical Considerations. Source Washington (DC): National Academies Press (US); 2017

10. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos: Artículo 1. “El genoma humano es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de su dignidad intrínseca y su diversidad. En sentido simbólico, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad”. Actas de la Conferencia General, 29a reunión, París, 21 de octubre-12 de noviembre de 1997, págs.: 45-51. [https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000110220\\_spa](https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000110220_spa)

11. Lacadena J-R. Edición Genómica: ciencia y ética. Revista Iberoamericana de Bioética / nº 03 / 01-14 [2017]

12. K. R. Thomas, K. R. Folger, M. R. Capecchi. Cell 44; 419-428 (1986).

13. S. Scherer, R. W. Davis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76; 4951-4955 (1979).

14. N. Rudin, E. Sugarman, J. E. Haber. Genetics 122; 519-534 (1989)

15. A. Choulifa, A. Perrin, B. Dujon, J. F. Nicolas, Mol. Cell. Biol. 15; 1968-1973 (1995)

16. Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF. Trends Biotechnol 2013; 31: 397-405.

17. Mojica, F. J., Montoliu L. Trends in Microbiology, October 2016, Vol. 24, No. 10:

18. Ishino, Y., Shinagawa, H., Makino, K., Amemura, M., Nakata, A. (1987). J. Bacteriol, 169, 5429-5433.

19. Mojica, F. J. M., Juez, G., Rodríguez-Valera, F. (1993). Mol. Microbiol, 9, 613-621.

20. Mojica, F. J., Díez-Villaseñor, C., Soria, E., Juez, G. (2000). Mol. Microbiol, 36, 244-246.

21. Mojica, F. J., Díez-Villaseñor, C., García-Martínez, J.,

Soria, E. (2005). J. Mol. Evol., 60, 174-184.

22. Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., Charpentier, E. (2012). Science, 337, 816-821.

23. Zhang, F. (2012). Systems Methods and Compositions for Sequence Manipulation. U.S. Provisional Patent Application 61/736, 527, filed December 12, 2012; later published as US008697359B1 (awarded). Jun-Jie liu, et al. “CasX enzymes comprise a distinct family of RNA-guided genome editors”. Nature (febrero, 2019) DOI 10.1038/s41586-019-0908-x

24. Strecker J, et al. Nature Communications. Online January 22, 2019. DOI: 10.1038/s41467-018-08224-4. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08224-4>

25. Jun-Jie liu, et al. Nature (febrero, 2019) DOI 10.1038/s41586-019-0908-x

26. Strecker J, et al. Nature Communications. Online January 22, 2019. DOI: 10.1038/s41467-018-08224-4. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08224-4>

27. Lander, E. S. (2016). Cell, 164, 18-28.

28. Lima, N.S. (2018). CRISPR/Cas9: J. Basic. Applied Genet. 29 (1); 9-15.

29. Liang, P. et al. 2015. Protein {&} Cell, 6(5), pp.363-372.

30. Callaway, E. 2016. Nature (Abril). doi:10.1038/nature.2016.19718

31. Kang X, He W et al. J Assist Reprod Genet. 2016 May;33 (5):581-588. doi: 10.1007/s10815-016-0710-8. Epub 2016 Apr 6. Erratum in: J Assist Reprod Genet. 2017 Jul; 34 (7):963.

32. El artículo 13 del Convenio establece que “no podrá realizarse intervención alguna sobre el genoma humano si no es con fines preventivos, diagnósticos o terapéuticos y a condición de que no tenga por objetivo modificar el genoma de la descendencia”, en clara alusión a la terapia génica o edición genómica en línea germinal)

33. Fogarty NME, McCarthy A, Snijders KE, et al. Nature. 2017 Oct 5; 550(7674):67-73. doi: 10.1038/nature24033. Epub 2017 Sep 20. Erratum in: Nature. 2017 Oct 04

34. Baltimore, D., Berg, P., Botchan, M., et al. (2015). Science, 348, 36-38.

35. Ormond KE et al. Am J Hum Genet. 2017 Aug 3;101(2):167-176. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.012 On Human Genome Editing II. Statement by the Organizing Committee of the Second International Summit on Human Genome Editing. November 29, 2018. <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=11282018b>

36. Li JR, Walker S, Nie JB, Zhang XQ. J Zhejiang Univ Sci B. 2019 Jan.;20 (1):32-38. doi: 10.1631/jzus.B1800624.