

Edición genética en Humanos. CRISPR/Cas9.

La edición genómica está conociendo importantes avances que abren halagüeños futuros a las terapias para enfermedades genéticas y posibilidades nuevas para los promotores del mejoramiento humano.

Las tecnologías de edición genética pretenden renovar, reparar, sustituir o insertar ADN distinto en las cadenas naturales para conseguir fenotipos distintos y más capacitados. Es decir buscan generar mutaciones no azarosas. Su momento de inflexión surge con los descubrimientos de Francisco Martínez Mojica. En sus estudios sobre bacterias descubrió un mecanismo de reparación que habilitaba a estas bacterias frente a los virus bacteriófagos. Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna advirtieron las posibilidades de estos mecanismos.

A partir de estos descubrimientos se desarrolla la técnica **CRISPR/Cas9**, que consta por una parte de una cadena de ARN (CRISPR) que señala la cadena de ADN del organismo a reparar, y por otra de una endonucleasa (Cas9) que empieza a reparar el ADN en donde ha sido indicado por CRISPR.

Desde esos descubrimientos, han surgido nuevas tecnologías de ingeniería genética que permiten:

sustituir unas bases por otras en la doble cadena ADN con los **Editores de Base (EB)**, editores guía de calidad o **prime editing guide (PEG)** que permiten modificar sólo una de la doble cadena ADN. La proteína Cas9 nickasa actúa como simple cortador no como endonucleasa. En ese punto es insertado el pegARN que actúa como guía para la transcripción de una cadena de ADN gracias a la actividad de transcriptasa inversa unida a la Cas9Nickasa. Se consigue generar ADN a partir de ARN. (David Liu)

Hasta ahora estas tecnologías están siendo desarrolladas en plantas y animales.

Los problemas que más habitualmente encuentran los investigadores son:

Mosaicismos: no todas las células del organismo editado muestran la mutación-objetivo. Hay líneas celulares sin este nuevo gen.

Mutaciones off-target: ocurren mutaciones no controladas e igualmente en la forma de mosaicismos.

El estudio de las consecuencias de estas mutaciones requiere un largo periodo de tiempo, que en parte puede ser acortado con las técnicas de prime editing guide.

El uso en Humanos está situado bajo la lupa del principio de precaución. En general se

admite la investigación en células somáticas donde se esperan resultados exitosos en enfermedades como la anemia falciforme.

El uso con fines reproductivos que actuaría sobre la línea germinal, es rechazado por razones semejantes al rechazo de la clonación reproductiva. Por razones de salvaguarda de las personas que podrían nacer modificadas y por razones de seguridad ante consecuencias incontroladas de esas modificaciones. Repetidamente se enfatiza la necesidad de una moratoria para prohibir este uso reproductivo. Se prohíbe, no la investigación y generación de embriones modificados, sino dar curso a sus posibilidades de nacer al transferirlos a una mujer gestante.

Y sin embargo, se han producido experimentos sobre niñas que ha sido editadas, gestadas y nacidas en China. Estos experimentos han sido conocidos a finales del 2018. El investigador principal, He Jiankui, biólogo de la Universidad de Departamento de Shenzhen informó en rueda de prensa que había conseguido llevar a término la gestación de dos niñas fruto de fecundación in vitro con modificación del gen CCR5. El objetivo era conseguir en ellas la inmunidad al VIH por la expresión de ese gen que ocurre de modo espontáneo en algunas personas. La enfermedad a evitar, el VIH, presenta muchas posibilidades de no ser contagiada sin requerir modificación genética.

Este anuncio generó una ola de asombro, con reparos y acusaciones de haber actuado contra los principios éticos en la investigación, entre otros el de precaución.

Actualmente los hechos son:

Las niñas Lulu y Nana presentan un mosaicismos con líneas modificadas y otras no, lo que automáticamente las convierte en vulnerables al VIH. Aún las modificadas, no tienen la misma mutación.

Además, por biopsias embrionarias se conoce que presentan mutaciones off-target con consecuencias imprevisibles.

Los resultados de los experimentos no han sido publicados en las revistas a las que se envió (Nature y JAMA) al verificarse problemas éticos.

El investigador falsificó los avales de Comité de Ética. No está demostrado que el consentimiento fuera con toda la información necesaria.

El Comité de Bioética de España emitió un informe alertando contra este tipo de experimentos que persiguen la modificación o mejoramiento del genoma humano. Leer más en: [comite-de-bioetica-de-espana-sobre-la-edicion-genomica-en-humanos/](https://www.comite-de-bioetica-de-espana.org/comite-de-bioetica-de-espana-sobre-la-edicion-genomica-en-humanos/)

El científico Jiankui ha sido condenado en China por experimentar con seres humanos fuera de las leyes de la práctica médica, y junto a dos de sus colaboradores ha sido penado con cárcel.

Múltiples cuestiones emergen en espera de respuestas:

¿Todo lo posible es éticamente lícito?

Si la ciencia progresa ¿debemos limitar su uso por razones de respeto y ética?

¿Todos los objetivos alcanzables garantizarían la rectitud ética?

¿Debemos esperar a resultados fruto de la investigación con modelos animales?

¿Cambiará la especie humana?

¿Serán generados organismos mixtos biológicos-artificiales?