



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Revista de Bioética y Derecho

Perspectivas Bioéticas

www.bioeticayderecho.ub.edu - ISSN 1886-5887

DOSSIER EDICIÓN GENÓMICA, BIOÉTICA Y RESPONSABILIDAD

Interrogantes y retos actuales de la edición genética

Open questions and challenges of gene editing

Interrogants i reptes actuals de l'edició genètica

GEMMA MARFANY*

* Gemma Marfany. Profesora Titular de Genética, Universitat de Barcelona (UB), España. CIBERER, IBUB-IRSJD. E-mail: gmarfany@ub.edu

El XIII Seminario Internacional sobre la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO, que dio origen a este dossier monográfico, forma parte de las actividades de la "Red Temática de Bioética y Derechos Humanos: Impactos Éticos, Jurídicos y Sociales de las novísimas tecnologías en Investigación y Reproducción" (DER2016-81976-REDT) y del proyecto "El Convenio de Oviedo cumple 20 años: Propuestas para su adaptación a la nueva realidad social y científica" (DER2017-85174-P), ambos financiados por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España.

Copyright (c) 2019 Gemma Marfany



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Resumen

La tecnología de la edición genética por CRISPR ha revolucionado tanto la investigación en biotecnología como en biomedicina. Esta técnica tan poderosa y versátil permite editar los genes de cualquier especie a la carta. A pesar de su potencia y efectividad, quedan muchas cuestiones para resolver y controlar su resultado final, particularmente en las aplicaciones sobre el genoma de los seres humanos. En este artículo se plantean tanto los puntos fuertes y puntos débiles de la técnica, como otras cuestiones abiertas sobre la edición genética, sobre si debe dirigirse a la terapia o a la mejora, si la modificación debe constreñirse a células somáticas o también a editar a embriones, modificando el genoma de los seres humanos del futuro.

Palabras clave: edición genética; modificación genética; células germinales; terapia genética; impulso génico.

Abstract

Gene editing using CRISPR has completely revolutionized the research in biotechnology and biomedicine. This powerful and versatile technique enables the precise edition of genes from any organism. Even though the technique is so effective and amenable, many questions remain to be solved before the final genetic outcome can be fully controlled, particularly in its uses on the human genome. In this article, I discuss the current strengths and weaknesses of the technique. I also pose other open questions on gene editing, such as whether it should be used for either therapy or genetic enhancement, and whether it should be used only on somatic cells or also for embryo gene editing, the latter resulting in the modification of future human beings.

Keywords: gene editing; genetic modification; germinal cells; gene therapy; gene drive.

Resum

La tecnologia de l'edició gènica mitjançant CRISPR ha revolucionat tant la recerca en biotecnologia com en biomedicina. Aquesta tècnica tan poderosa i versàtil permet editar els gens de qualsevol espècie a la carta. Malgrat la seva potència i efectivitat, queden moltes qüestions per resoldre i controlar el seu resultat final, particularment en les aplicacions sobre el genoma dels éssers humans. En aquest article es plantegen els punts forts i els punts febles de la tècnica, així com altres qüestions obertes sobre l'edició gènica, si ha de dirigir-se a la teràpia o a la millora, si la modificació ha de constreñer-se a cèl·lules somàtiques o també es poden editar en embrions, modificant el genoma dels éssers humans del futur.

Paraules clau: edició gènica; modificació genètica; cèl·lules germinals; teràpia gènica; impuls gènic.

1. Introducción a la edición génica

La tecnología de la edición génica ocupa titulares tanto en las revistas científicas como de diarios generalistas. Aunque pueda parecer que la edición génica es una tecnología muy nueva, distintos sistemas para modificar genéticamente una posición concreta y predeterminada del genoma han sido desarrollados y utilizados desde hace más de una década. Las herramientas que primero se desarrollaron, las meganucleasas de zinc y las endonucleasas TALEN, se basaban en el uso de proteínas específicamente diseñadas para reconocer una secuencia de ADN y cortarla. Eran herramientas funcionales, pero costosas tanto de diseño como de obtención (muy pocas empresas han desarrollado la correspondiente patente y cuentan con la experiencia para diseñarlas), y de una eficiencia relativa. Pero, ciertamente, el desarrollo del revolucionario sistema CRISPR/Cas9 (de aquí en adelante, CRISPR), derivado de un sistema bacteriano para defenderse de sus virus, ha revolucionado de forma definitiva la biomedicina y la biotecnología¹. Este sistema de edición génica une la altísima especificidad del apareamiento por complementariedad de bases de los ácidos nucleicos con la eficiencia catalítica de las proteínas y, además, es versátil, robusto, barato y eficiente. Su innumerable cantidad de aplicaciones y variaciones permite augurar que los laboratorios de todo el mundo van a utilizar este sistema en algún u otro momento para conseguir alguno de sus objetivos científicos.

Simplificando, el sistema CRISPR de edición génica en su diseño más básico está dirigido a cortar el ADN cromosómico en una posición muy concreta preseleccionada. A partir de este corte, es la célula la que utiliza diversos mecanismos de reparación del corte del ADN. El mecanismo de reparación de ADN más frecuente es altamente mutagénico, ya que implica la delección de nucleótidos en la posición del corte, lo que suele causar pérdida de la información genética, y si además, la secuencia diana se encuentra dentro de la región codificante de un gen, el resultado final suele implicar su interrupción y pérdida de función. Modificaciones del sistema pueden permitir que la reparación sea más conservativa, promoviendo la recombinación genética y el intercambio de una secuencia concreta del ADN por otra, por ejemplo, para la corrección de una mutación, para introducir nuevas variantes genéticas, o incluso para insertar nuevos genes. Otras modificaciones del sistema CRISPR permiten cambiar bases concretas, reprimir genes, silenciando o activando información genética, de forma que el abanico de posibilidades de edición génica puede llegar a ser inimaginable^{2,3}.

Esta tecnología de corta-y-pegar (*cut-and-paste*) es muy potente, particularmente en la eficiencia y especificidad del corte, pero todavía no se controla el resultado final, ya que depende del mecanismo de reparación escogido por la célula para "recoser" el corte realizado en la secuencia de ADN. En el caso de que apliquemos esta tecnología para editar el genoma de

bacterias, hongos, plantas o animales, esta relativa imprecisión en el resultado final no es tan relevante, dado que podemos seleccionar los organismos que están correctamente editados y descartar la mayoría de organismos que no presentan la modificación genética deseada. Sin embargo, si estamos considerando su aplicación en seres humanos, es muy importante tener en cuenta que el proceso de "corta-y-pegar" tiene un resultado diferente en cada secuencia de ADN (cada cromosoma), y el resultado habitual es la producción de individuos "mosaico", que presentan una combinación diferente de secuencias alélicas en cada célula. También se debe considerar la posibilidad de que la herramienta de edición génica no actúe siempre de forma absolutamente dirigida, sino que pueda efectuar cortes en regiones no planeadas, los llamados lugares fuera del objetivo (*off-target sites*), generando efectos colaterales no deseados. Ambas consideraciones son relevantes, particularmente, en el caso de la edición del genoma de seres humanos ⁴.

2. ¿Qué usos tiene la edición genética?

En primer lugar, debemos razonar en qué situaciones creemos necesario modificar la secuencia de ADN de un gen concreto. De forma sintética podemos plantearnos: i) **DISRUPTAR** un gen para destruir una instrucción genética concreta; ii) **MODIFICAR** el gen para que la información genética sea distinta (igual que la de otro individuo, por ejemplo); iii) **INSERTAR** información totalmente nueva; iv) **DELEZIONAR** genes y secuencias de ADN concretas; v) **CORREGIR** mutaciones genéticas que causan enfermedades hereditarias, vi) **CREAR** nuevas combinatorias genéticas sintéticas, no existentes en ese organismo ni en ningún otro, vii) **CAMBIAR** la regulación de un gen, de forma que no se exprese más que en determinadas condiciones; viii) **USAR**, bien una información genética determinada, bien su localización concreta en un cromosoma, para lograr objetivos de investigación⁵.

Así, pues, es evidente que el enorme potencial del sistema CRISPR para la modificación genética "a la carta", con modificaciones que pueden ser transmitidas a la descendencia, genera un amplio repertorio de cuestiones bioéticas, tanto en sus aplicaciones en biotecnología como en biomedicina. Este artículo plantea una serie de cuestiones e interrogantes abiertos en la edición genética con el fin de reflexionar sobre los retos bioéticos que supone esta tecnología para la ciencia y nuestra sociedad.

3. Edición génica en seres vivos para alimentación humana o seres silvestres: ¿Es aceptable? ¿Con qué fin? ¿Qué regulación aplica?

Aunque el objetivo principal de este artículo está dirigido a las consideraciones bioéticas de la edición génica en humanos, debemos al menos mencionar algunas de las cuestiones que se plantean en el uso de esta tecnología en otros organismos. Por ejemplo, en plantas, hongos y animales para la alimentación humana, ¿debemos considerar los organismos editados genéticamente como organismos transgénicos, y aplica entonces la normativa y legislación de los organismos modificados genéticamente (OMGs), o entran en una categoría distinta? Esta consideración no es banal. Mientras que en los Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) considera, de momento, que los organismos editados no son organismos transgénicos si la edición es comparable a una mutación que pueda haberse generado sin intervención humana⁶, en Europa se ha cedido a la presión de grupos ecologistas y, erróneamente, se ha considerado que debe aplicar la legislación para el uso de OMGs para alimentación, muy restrictiva, a todos los organismos editados, lo que ha causado una gran preocupación en los científicos del campo⁷.

Aquí, hay que introducir un concepto clave, y es que una edición génica puede realizarse sólo introduciendo moléculas transitorias (ARN y proteínas), que serán degradadas finalmente por la célula tras efectuar la edición, y "emulando" la acción mutagénica natural, solo que de forma dirigida, por lo que desde el punto de vista científico, una gran parte de los organismos editados genéticamente no son transgénicos *sensu stricto*. Como ejemplo, en Chile, se han obtenido ovejas con mayor masa muscular por disrupción del gen de la miostatina (un gen que controla la cantidad de músculo relacionada con el volumen del organismo), mimetizando una mutación natural en el ganado vacuno (la cepa Blue Belgian), que ha sido seleccionada mediante cruzamientos convencionales por los ganaderos⁸. ¿Por qué la vaca Blue Belgian puede comercializarse para alimentación en Europa, y esta nueva cepa de ovejas, no? Siendo como son, cepas mutantes totalmente equivalentes desde el punto de vista genético. Esta legislación restrictiva está siendo revisada por diversos países, para adaptarse a la realidad. Por otra parte, hay opiniones que consideran que la normativa que debería regir en la generación de organismos editados genéticamente, sean para la alimentación o para usos biotecnológicos o biomédicos, debería ser más liberal y similar a la ley de patentes⁹.

Por otra parte, algunas de las aplicaciones de la edición génica tienen como objetivo editar el genoma de animales silvestres, por ejemplo en el control de plagas. Se puede considerar que una forma efectiva de eliminar ciertas enfermedades infecciosas que diezman la población humana (como la malaria, el dengue o el Zika) sería la edición génica de mosquitos, de forma que se elimine su capacidad reproductiva. Las ediciones génicas de organismos silvestres, que no

están contenidos en un espacio determinado, pueden afectar a muchos más organismos, particularmente, cuando la edición génica se combina con estrategias de impulso génico (*gene drive*) e incluso conllevar la extinción de algunas especies¹⁰. En muchos casos, no podemos para evaluar cuál va a ser el efecto a medio y largo plazo de la edición génica en los ecosistemas y, por ello, hay científicos que demandan también moratorias y una regulación específica para la edición génica en animales silvestres¹¹.

4. Edición génica en humanos: ¿Por qué, cómo y cuándo?

El potencial de modificación genética de las técnicas basadas en CRISPR es tan elevado que es natural que pensemos en sus usos para cambiar, de forma dirigida, la secuencia de ADN de los seres humanos. ¿En qué situaciones nos podemos plantear esta modificación? Primero, quizás sea necesario plantearnos una serie de cuestiones: 1) ¿Cuál es el objetivo? no es lo mismo la edición génica para tratamiento de enfermedades que para la mejora genética del ser humano; 2) ¿Cuáles son las células diana? No tiene las mismas consecuencias la edición génica en células somáticas que en células germinales; 3) ¿Cómo se controlan los efectos no previsibles de la edición? No es lo mismo realizar la edición génica *ex vivo* que *in vivo* ^{12, 13}.

En el caso del objetivo de la edición génica, una aplicación evidente es la de prevenir o curar enfermedades genéticas, causadas por la mutación en una secuencia concreta de ADN¹⁴. Tanto si se trata de graves enfermedades hereditarias minoritarias (hemofilia, fibrosis quística, ceguera, sordera, enfermedad de Duchenne, etcétera), como de enfermedades genéticas sobrevenidas por mutación somática (cáncer), se podrían diseñar estrategias de recuperación de la información genética original, o de corrección de la mutación, eliminando la base molecular de la enfermedad. Hay que considerar que para la gran mayoría de enfermedades genéticas hereditarias no hay tratamiento curativo efectivo, y aunque son minoritarias consideradas de una en una, de forma conjunta afectan del 6%-8% de la población, con un elevado impacto sanitario y social. Otra cuestión es la mejora genética, entendida como la introducción de modificaciones genéticas a la carta para obtener un resultado fenotípico concreto, unas características físicas, intelectuales o de comportamiento, que pueden parecer más deseables que las que tenemos codificadas en el genoma heredado de nuestros progenitores. Lo que sucede es que la línea divisoria entre la terapia y la mejora no siempre es clara y contiene muchos matices (ver sección 7).

Por otra parte, debemos considerar cuáles son las células diana en las que realizamos esa modificación. No es lo mismo realizar la modificación en células somáticas, que sólo afectan al cuerpo (o soma) de un organismo y no se transmite a la descendencia, o realizar la modificación

en células germinales o en embriones, en que se modifican las células productoras de gametos (espermatozoides y óvulos) que darán lugar a nuevos organismos, con lo que la edición génica concreto se transmitirá a la descendencia. En organismos no humanos, la consideración de edición génica en células somáticas o germinales no es una cuestión relevante puesto que, en general, la generación de una estirpe o cepa modificada suele ser el objetivo del uso de esta tecnología. En cambio, si estamos considerando la edición génica en humanos, la posibilidad de alterar y modificar el genoma de los futuros humanos claramente merece pausa y reflexión más profunda.

Por último, la metodología de entrega de las moléculas necesarias para realizar la edición génica es también relevante, ya que no tiene el mismo resultado si la entrega se realiza *in vivo*, directamente introducido en los órganos de la persona (vía sistémica, por ejemplo), o *ex vivo*, extrayendo células y cultivándolas, como sucede con las células madre hematopoyéticas. Recordemos que no podemos controlar la respuesta celular a la lesión introducida por el corte, ni tampoco podemos asegurar que puedan o no haber modificaciones fuera del lugar de corte (*off target*). Al contrario de lo que sucede en la edición génica *in vivo*, en la edición génica *ex vivo* se puede ejercer un mayor control, ya que se pueden seleccionar sólo las células que contengan el cambio deseado, determinar que no hay efectos o alteraciones no deseadas, y minimizar o evitar el mosaicismo, de forma que las células editadas pueden ser mucho más uniformes ⁴.

5. Cuestiones abiertas y retos a resolver

Algunas de las cuestiones abiertas en la edición génica en seres humanos se han planteado en las secciones anteriores. Ciertamente, las preguntas sobre si el objetivo es la terapia o la mejora, si la edición se realiza en células somáticas o germinales, y si se efectúa *in vivo* o *ex vivo*, son cuestiones planteadas previamente, y de forma equivalente, para la terapia génica, así como también lo son cuestiones como la eficiencia y la seguridad de la modificación. Es probable que estas cuestiones hayan sido ya tratadas por comités de bioética, pero la edición génica las ha revitalizado de nuevo y, seguramente, hay que volver a reconsiderarlas, bajo la luz de la versatilidad técnica, su accesibilidad y la elevada especificidad para modificar, corregir e introducir información genética.

Dos cuestiones que son singulares para la edición génica en seres humanos son, por una parte, la toxicidad e inmunogenicidad de la nucleasa Cas9 (la más utilizada actualmente), ya que procede de una bacteria que es un patógeno habitual de los humanos, y contra la que hemos generado anticuerpos, lo que puede disminuir su eficacia para la edición génica *in vivo*. Por otra parte, hay que considerar que la población humana es diversa desde el punto de vista genético, particularmente en ciertas secuencias de ADN muy variables. Esta variabilidad intrínseca puede

comprometer la elevada precisión del sistema CRISPR para reconocer su secuencia diana, causando una disminución de la eficiencia y favoreciendo la aparición de cortes fuera del lugar, comprometiendo la universalidad de todas las terapias diseñadas y requiriendo, en algunos casos, terapias personalizadas o de precisión¹⁵.

6. Terapia génica por edición genética: ¿Es posible el acceso universal y la equidad?

En estos momentos, ya hay terapias en fase clínica 1, tanto en China como en Estados Unidos, basadas en el sistema CRISPR, y que se están aplicando a pacientes humanos para tratar cáncer intratable o resistente a los tratamientos quimioterapéuticos convencionales. En estos casos, se trata de terapia *ex vivo* de células madre hematopoyéticas extraídas del paciente y reintroducidas, en la que se disruptan varios genes que regulan la respuesta inmunológica, de forma que estas células editadas sean capaces de reconocer y eliminar las células cancerosas. En estos casos, no hay terapia efectiva y, por tanto, cuestiones como la eficiencia y la seguridad no son tan relevantes. Al tratarse de terapia somática *ex vivo* tampoco incide sobre la modificación genética germinal. También se han creado empresas para desarrollar terapias mediante el uso de CRISPR para tratar enfermedades hereditarias, y ya se ha aprobado una terapia específica para tratar la ceguera causada por mutaciones concretas en genes específicos, con una primera fase clínica para realizar edición genética *in vivo* en células de la retina humana para corregir o compensar el defecto genético.

Desde el punto de vista de la ciencia básica, muchos grupos de investigación están explorando la viabilidad y eficiencia de diferentes terapias para enfermedades minoritarias utilizando CRISPR, y aunque la mayoría se están desarrollando como posibles terapias *ex vivo* en células madre para enfermedades que afectan a las células sanguíneas, como la hemofilia, la alfa y beta-talasemia, la anemia falciforme y otras anemias de origen genético¹⁶, también se está explorando la plausibilidad de tratar otras graves enfermedades genéticas *in vivo*, como la enfermedad de Duchenne o la fibrosis quística. Existe todavía discusión sobre si la terapia debe restringirse a células somáticas y no afectar a las células germinales, o si se debería también plantear la posibilidad de efectuar corrección de mutaciones patogénicas en el embrión generado por fecundación *in vitro*, de forma que quedaría eliminada la mutación de forma definitiva para las siguientes generaciones.

Es, por tanto, previsible que estas terapias se desarrollen y puedan ofrecerse comercialmente, pero deberíamos ser conscientes del elevado precio que pueden llegar a tener y

si serán de acceso universal. Como ejemplo, la primera terapia génica para una enfermedad minoritaria de la visión, mediante una única inyección subretinal y utilizando virus adenoasociados para introducir el gen defectivo en las células diana de la retina, aprobada y comercializada a principios del año 2018 tiene un coste aproximado de 850.000€ por el tratamiento de ambos ojos¹⁷. Se pueden extrapolar estos valores para un tratamiento similar basado en edición génica mediante CRISPR. Si el sistema de sanidad público o las empresas privadas de seguros médicos no aceptan sufragar este coste elevado, difícilmente todos los pacientes que lo requieren van a poder tener acceso a este tipo de terapia, por lo que la situación social y económica de los pacientes puede determinar si serán o no tratados, comprometiendo la equidad en los tratamientos médicos.

7. Edición génica para mejoramiento genético: ¿Es aceptable o deseable?

Recientemente, se publicaron los resultados de un estudio sociológico transversal realizado a 12.000 personas de 11 países europeos y Estados Unidos (1.000 personas de cada país) en que se evaluaba (de 0 a 10), la aceptación de la edición génica¹⁸. Para simplificar las preguntas, la elección y el análisis, se plantearon cuatro cuestiones básicas: la aceptación del posible tratamiento de enfermedades, ya fuera en adulto (exclusivamente en células somáticas) o en embriones (tanto células somáticas como germinales), y también sobre la posible mejora genética de características personales (ser más alto, tener los ojos azules, más masa muscular...), también en adulto o en embriones (con la transmisión del gen editado a la descendencia). Aunque existen variaciones (probablemente debidas a diferencias en los prejuicios culturales y morales de los distintos países), la mayoría de la sociedad occidental acepta la edición génica para tratar enfermedades, tanto en adultos como en embriones (con notas medias de 8 y 6, respectivamente) pero no se acepta la edición génica para mejorar genéticamente a las personas, ya sea en adultos como en embriones (con notas medias de 2 y 0)¹⁸. La cuestión que aquí se plantearía, para reflexionar, es la siguiente: ¿Qué consideramos cura y qué consideramos mejora?

Todos conocemos enfermedades que son letales o de afectación muy grave. Estas enfermedades no generan discusión, pero ¿qué pasa con la susceptibilidad genética al cáncer de pecho o de colón, o con la predisposición a sufrir Alzheimer? ¿Consideramos que sufrir miopía magna o ser muy bajito es una enfermedad grave que debe ser curada? Estas personas están sanas y pueden vivir una vida plena con esta condición genética o hasta que no se desarrolla la enfermedad. ¿Queremos cambiar también estas variantes genéticas de susceptibilidad?

¿Aceptamos también estos cambios en personas que han heredado estas variantes genéticas, pero que todavía no han desarrollado la enfermedad? La respuesta parece clara cuando hablamos de situaciones teóricas, pero la realidad humana no es tan sencilla. Incluso en muchas enfermedades conocidas muy graves, por ejemplo, la enfermedad de Tay-Sachs (una enfermedad minoritaria lisosomal degenerativa) o la anemia falciforme, sabemos que existe lo que se denomina vigor híbrido, que favorece a los organismos –en este caso, los humanos– que son portadores de las mutaciones causativas en heterocigosis, en estos dos casos mencionados, porque se confiere resistencia a la tuberculosis y a la malaria (enfermedades infecciosas que han diezmando las poblaciones humanas). Por tanto, desde el punto de vista bioético, la protección a la enfermedad en la persona que ya la manifiesta es una cuestión poco discutible, pero la destrucción de alelos recesivos causativos de enfermedades en organismos portadores, puede tener un coste alto para la especie, porque disminuye la diversidad genética y la capacidad de reacción y adaptabilidad a nuevas situaciones.

Los límites todavía son más difusos cuando hablamos de "mejora" genética directamente. No todas las características que nos pueden parecer "deseables" se pueden obtener con la edición genética de un único gen. Ser más alto, tener la piel de un color distinto, tener una buena vista y un oído musical envidiable, ser atlético o tener los reflejos más rápidos, son características cuantitativas y poligénicas (que dependen de varios genes), y no es fácil prever el resultado final de la edición¹⁹. Realmente, ¿queremos niños a la carta?²⁰.

8. Edición genética autoadministrada (*Do-it-yourself*) y científicos sin escrúpulos

Otras cuestiones polémicas sobre el acceso a la tecnología de edición genética es que los componentes básicos necesarios para efectuarla son muy accesibles. Aunque existe una guerra de patentes entre diversos grupos, el uso no comercial (básicamente, el uso académico) no está gravado. Por internet, se pueden comprar los reactivos para realizar edición genética sobre bacterias o levaduras, incluso hay científicos "biohackers" que realizan videos para enseñar como diseñar y realizar protocolos de edición genética autoadministrada²¹, hasta el punto que la FDA ha hecho público un comunicado en que advierte de los peligros y las consecuencias imprevisibles del "*do-it-yourself*" tanto en terapia como en edición genéticas²². Es evidente que la falta de normativa en cada país y la globalización de la información y de la comercialización de productos facilita que surjan estas iniciativas a nivel individual, que se expanden rápidamente por internet y no son fáciles de frenar o regular.

Así que, quizás, la edición génica en embriones humanos era una crónica anunciada. Y no es de extrañar que algún científico de un país menos restrictivo, como la China, haya ya sorprendido al mundo con la noticia de que han nacido los primeros bebés humanos editados genéticamente²³. Si se introduce el término "rogue scientist" (que traducido correspondería a "científico sin escrúpulos") en una búsqueda por internet, el primer nombre de la lista es el de He Jiangkui, un investigador (relativamente joven y sin experiencia en biomedicina) que pasará a la historia como el investigador que, de forma prematura e irresponsable, intentó la primera edición génica en embriones humanos²⁴. Prematuramente, porque como ya se ha comentado previamente, la tecnología CRISPR es muy eficiente para dirigir el corte pero no controlamos todavía el proceso de reparación celular. Así que, tras los intentos de edición génica, se implantaron al menos tres embriones, de los que han nacido dos gemelas, Lulu y Nana, a finales del 2018, y parece que otro bebé más puede haber nacido este 2019. El objetivo era generar seres humanos que no sean infectables por el virus VIH que causa el SIDA²⁵. El gen escogido para editar genéticamente (disruptando su información) es CCR5, que codifica para el coreceptor de la entrada del virus en los linfocitos T. El resultado es que ambas niñas son mosaico, con distintas mutaciones en cada cromosoma y en distintas células, que continúan presentando células infectables por el virus VIH, y que, posiblemente, puedan también ser más sensibles y menos resistentes a infecciones por otros virus^{25, 26}. En este caso concreto, se puede considerar que el intento de edición no era para curar ninguna enfermedad, pues los embriones eran sanos, sino para mejorarlos. Como conclusión es que estas niñas no han sido editadas, sino mutadas, y deberán ser monitorizadas toda su vida porque no sabemos exactamente cuál va a ser el efecto de este mosaicismo en su salud.

9. Regulación global de la edición génica: ¿Una utopía?

Está claro que la edición génica es una tecnología poderosa que requiere normativas y regulación para su aplicación, tanto en organismos no humanos como en humanos, pero dado que el mundo actual está totalmente conectado y la información es compartida por millones de seres humanos, no tiene demasiado sentido implementar una regulación extremadamente restrictiva en unos países mientras en otros no existen ni tan siquiera recomendaciones. El mapa mundial de regulación bioética de la modificación genética deja grandes vacíos, con los países del continente africano, América del Sur y parte de Asia sin regulación o con una regulación ambigua²⁶. Sólo en Europa, Canadá, Méjico, Brasil y Australia la regulación es muy estricta. No sirve de mucho prohibir la edición génica o restringirla al laboratorio más básico si otros países investigan y avanzan muy rápidamente porque la legislación es más laxa. Ya hay artículos científicos que

muestran como la República Popular China, en particular, lleva una década de inversión en biotecnología y biomedicina y, en muchos aspectos, lidera el desarrollo de aplicaciones de edición génica en humanos²⁷.

Quizás por ello, las señales que llegan desde el mundo científico pueden parecer difusas o contradictorias. Desde el año 2015 (hasta el último publicado recientemente en marzo de 2019), se han solicitado moratorias para no modificar la línea germinal humana, se han escrito numerosos artículos sobre edición genómica, tanto desde una perspectiva científica^{28,29} como de implicaciones bioéticas³⁰, y se han publicado numerosos análisis y comparativas de normativas y regulaciones³¹, realizados por grupos interdisciplinares de bioética^{32, 33, 34}. Tras el fiasco del anuncio de las dos primeras niñas humanas editadas, se ha vuelto a insistir en una moratoria para su uso en embriones humanos, al menos hasta controlar mejor la tecnología. Si se puede modificar genéticamente a los seres humanos del futuro, claramente este tema merece una pausa. Pensar en una regulación global que abarque a todos los países e investigadores, quizás es una utopía³⁵.

10. ¿Vamos a modificar a los bebés humanos del futuro?

En animales y plantas, el ser humano se permite generaciones de individuos hasta encontrar y seleccionar aquellos que presentan las características que desea mantener, pero no parece aceptable ejercer este tipo de control sobre la descendencia hasta obtener el individuo soñado.

La posibilidad de la edición génica del genoma de los seres humanos y diseñar individuos a la carta despierta la imaginación en muchos y la repulsión en otros, pero debemos pensar en el bien de la sociedad en su conjunto y procede actuar con cautela y serenidad. Parece bastante probable, que cuando la tecnología pueda ser controlada y ofrezca seguridad además de eficiencia, muchos países del mundo permitirán la edición génica para curar o tratar enfermedades severas, en el adulto y, muy probablemente, también en embriones, con el consiguiente efecto sobre las generaciones futuras¹⁴. El gran interrogante continua siendo la edición génica para la mejora de la especie humana²⁸. Hay investigadores, como el reconocido George Church, o el filósofo y especialista en bioética, Julian Savulescu que no ven ningún dilema ético en la mejora genética, puesto que todos los padres deberían querer dotar de las mejores cualidades a sus hijos³⁶. En el caso de Church, hasta ha realizado una lista de los genes que, a su parecer, son potencialmente editables para mejorar alguna condición humana. Entre estos genes encontramos algunos que codifican para una mayor densidad ósea (y evitar, así, la osteoporosis en los adultos), genes para disminuir la probabilidad de sufrir diabetes de adulto, etc...³⁷.

Hace falta que la sociedad reflexione, no tanto sobre si se puede editar genéticamente al ser humano, o si debe hacerlo, sino si quiere realmente cambiar la información genética para modelar cómo han de ser sus descendientes. Porque ¿quién decidirá qué embriones y cómo deben ser modificados? ¿Qué fracción social tendrá acceso a estas tecnologías? ¿Sólo las personas con medios económicos podrán escoger las características de su descendencia, o es la sociedad la que decidirá qué características deben tener sus miembros? ¿Existirá un turismo de edición génica?... La brecha social amplia que ya existe en muchos países todavía podría ser ensanchada, entre los individuos editados genéticamente y los que no, una visión que ya se ha planteado en ciencia-ficción, con sociedades distópicas en el futuro. Antes de llegar a este punto, debemos informar a los agentes sociales y generar los mecanismos de discusión y debate.³⁸

La edición génica ha llegado para quedarse. En muchos países no hay una regulación estricta y, por tanto, la prohibición absoluta es una entelequia, pues el país que la regule negativamente quedará descolgado del resto y de los avances del campo. Sólo una sociedad informada puede decidir con criterio cuál es su futuro. Debemos trabajar como sociedad, para no ser relegados ni tampoco para delegar nuestra responsabilidad. Debemos trabajar para ser amos de nuestro futuro como especie.

Agradecimientos

Esta investigación fue apoyada por las subvenciones SAF2016-80937-R (Ministerio de Economía y Competitividad/FEDER), 2017 SGR 738 (Generalitat de Catalunya) y La Marató TV3 (Project Marató 201417-30-31-32) a GM.

Bibliografía

¹ MOJICA, F.J.M.; MONTOLIU, L. “On the Origin of CRISPR-Cas Technology: From Prokaryotes to Mammals”. *Trends in Microbiology* 24:811-820 (2016).

² WANG, H.; LA RUSSA, M.; LI, Q.S. “CRISPR/Cas9 in Genome Editing and Beyond”. *Annual Reviews in Biochemistry* 85:227-64 (2016).

³ REARDON, S. “CRISPR creates wave of exotic model organisms”. *Nature* 568: 441-442 (2019).

⁴ THOMAS et al. “Collateral damage and CRISPR genome editing”. *PLoS Genetics* (2019).

⁵ DOUDNA, J.; CHARPENTIER, E. “The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9”. *Science* 346:1077 (2014).

⁶ FDA Statement Commissioner Scott Gottlieb, M.D., and Deputy Commissioner Anna Abram on the FDA's new plan to advance plant, animal biotechnology innovation, 30 Oct. 2018.

⁷ European Commission Scientific Advisors Statement on the regulation of gene editing, 13 Nov. 2018.

⁸ CRISPO et al. "Efficient generation of myostatin knock-out sheep using CRISPR-Cas9 technology and microinjection in zygotes". *PLoS One* 10:e0136690 (2015).

⁹ PARTHASARATHY, S. "Use the patent system to regulate gene editing". *Nature* 562: 486-488 (2018).

¹⁰ ESVELT et al. "Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations". *eLife* 3:e03401 (2014).

¹¹ LUNSHOF, J. "Regulate gene editing in wild animals". *Nature* 521:127 (2015).

¹² MONTOLIU, L. "CRISPR: la edición genética aún no está preparada para tratar a pacientes", *The Conversation*, 18 Nov. 2018.

¹³ ROSENBAUM, L. "The Future of Gene Editing –Toward Scientific and Social Consensus". *New England Journal of Medicine*, DOI:10.1056/NEJMms1817082. (2019).

¹⁴ CHECK HAYDEN, E. "Tomorrow's children". *Nature* 530: 402-405 (2019).

¹⁵ LESSARD et al. "Human genetic variation alters CRISPR-Cas9 on- and off-targeting specificity at therapeutically implicated loci". *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* 114:E11257-E11266 (2017).

¹⁶ WU, Y. et al. "Highly efficient therapeutic gene editing of human hematopoietic stem cells". *Nature Medicine*, DOI: 10.1038/s41591-019-0401-y, (2019).

¹⁷ MILLER, J. "Novartis's pricing might be tested with costly eye therapy", *Thomson Reuters News* 23 Nov, 2018.

¹⁸ GASKELL G. et al. "Public views on gene editing and its uses". *Nature Biotechnology* 35:1021-102 (2017).

¹⁹ LANDER, E.S. Brave New Genome. *New England Journal of Medicine* 373:5-7 (2015).

²⁰ STERCKX, S. et al. "I prefer a child with ...": designer babies, another controversial patent in the arena of direct-to-consumer genomics". *Genetics in Medicine* 15:923-924 (2013).

²¹ LEDFORD, H. "Biohackers gear up for genome editing". *Nature* 524:398-399 (2015).

²² SMALLEY, E. "FDA warns public of dangers of DIY gene therapy". *Nature Biotechnology* 36:119-120 (2018).

²³ NORMILE, D. "Shock greets claim of CRISPR-edited babies". *Science* 362:978-979 (2018).

²⁴ ALTA CHARO, R. "Rogues and Regulation of Germline Editing". *New England Journal of Medicine* DOI: 10.1056/NEJMms1817528-, (2019).

- ²⁵ CYRANOSKI, D. “CRISPR-baby scientist fails to satisfy his critics”. *Nature* 564:13-14 (2018)-
- ²⁶ CYRANOSKI, D. “What's next for CRISPR babies”. *Nature* 566:440-442 (2019).
- ²⁷ NORMILE, D. “China sprints ahead in CRISPR therapy race”. *Science* 358:20-21 (2017).
- ²⁸ LANPHIER, E. et al. “Don't edit the human germ line”. *Nature* 519:410-411 (2015).
- ²⁹ LANDER, E.S. et al. “Adopt a moratorium on heritable genome editing”. *Nature* 567:165-168 (2019).
- ³⁰ SANTALÓ, J. y CASADO, M (coords). *Document sobre bioètica i edició genòmica en humans*. Edicions UB, Barcelona, (2016).
- ³¹ de LECUONA I. et al. “Gene Editing in Humans: Towards a Global and Inclusive Debate for Responsible Research”. *Yale Journal of Biology and Medicine* 90:673-681 (2017).
- ³² HOWARD, H.C. et al. “One small edit for humans, one giant edit for humankind? Points and questions to consider for a responsible way forward for gene editing in humans”. *European Journal of Human Genetics* 26:1-11 (2017).
- ³³ MONTOLIU, L. et al. “ARRIGE Arrives: Toward the Responsible Use of Genome Editing”. *The CRISPR Journal* 1: 128-129 (2018).
- ³⁴ NUFFIELD COUNCIL OF BIOETHICS. *Genome editing and human reproduction*. ISBN: 978-1-904384-34-2 (2018).
- ³⁵ KÖNIG, H. “The illusion of control in germline-engineering policy”. *Nature Biotechnology* 35:502-506 (2017).
- ³⁶ SAVULESCU, J. “Genetic interventions and the ethics of enhancement of human beings”. In: STEINBOCK, B, ed. *The Oxford Handbook of Bioethics*. Oxford: Oxford University Press, p. 516-535 (2009).
- ³⁷ KNOEPFLER, P. “A conversation with George Church on Genomics & Germline Human Genetic Modification”, *The Niche*, 9 Mar 2015.
- ³⁸ THE LANCET (Editorial). “Genome editing: science, ethics, and public engagement”. *The Lancet* 390:625 (2017).

Fecha de recepción: 28 de abril de 2019

Fecha de aceptación: 1 de julio de 2019