

Edición genómica en línea germinal: un debate impostergable

Silvia Inés Ciarmatori

Médica Ginecóloga. Sección Reproducción. Sección Ginecología Endocrinología.
Jefa de la Sección Planificación Familiar.
Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Reproducción 2019;34(1):34-35

Los avances en genética no dejan de sorprendernos. Uno de estos avances, desarrollado hace pocos años, ha abierto un vivo debate que excede el campo científico. Se trata de la *edición genómica*, 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 popularmente “tijeras moleculares”). Esta tecnología tiene un enorme potencial para ser aplicada en numerosos ámbitos que van de la agricultura a la curación de enfermedades en humanos.

Como fue explicado muy claramente en el artículo de Lima y col. en el último número de la revista Reproducción, las enzimas nucleasas producen roturas de la doble cadena en lugares precisos del genoma y esas roturas dobles del ADN pueden ser reparadas dando lugar a mutaciones controladas (*edición*). La edición genómica se denomina coloquialmente la técnica de “cortar y pegar”. Hasta el momento se ha investigado el uso de cuatro tipos diferentes de nucleasas: las *meganucleasas*, las *nucleasas de dedo de zinc* (ZF *nuclease*), las *Talen* (*Transcription Activator-Like Effector-based Nuclease*) y el sistema *CRISPR-Cas*

(*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, repeticiones palindrómicas cortas agrupadas e interespaciadas regularmente) y Cas (*CRISPR associated*, o sea, asociada a CRISPR).

Según algunos autores, con la llegada de la técnica CRISPR-Cas9 puede decirse que se ha popularizado o “democratizado” el “tiro al blanco génico” (*gene target*). ¿Por qué se ha “democratizado”? Porque mientras que las primeras técnicas eran casi inaccesibles por ser muchísimo más laboriosas y costosas, CRISPR es una técnica mucho más fácil y simple de implementar y tiene un costo muy accesible. En efecto, si comparamos las diferentes técnicas de edición genómica, la utilización de meganucleasas necesita entre 4 y 5 años de trabajo a un costo de USD 6000 para llevar a cabo una “edición”, las ZF nucleasas implican un costo de UDS 30.000, las TALEN implican un tiempo de entre tres y cuatro meses y un costo de USD 10.000, mientras que con CRISPR-Cas9 se necesitan solamente dos a tres semanas de trabajo y un costo de entre USD 20 y 30.

Esto hace que hoy, desde el punto de vista técnico y económico, sea factible implementar esta técnica para el tratamiento de enfermedades humanas tanto en células somáticas como en células germinales, lo cual resulta extremadamente excitante, fascinante. Sin embargo, a la par de las numerosas investigaciones que se están llevando a cabo, se desató un debate más que polémico en el mundo entero, especialmente en relación con la aplicación de la edición genómica en *células germinales*. En efecto, la tecnología CRISPR-Cas9

Correspondencia: Silvia Inés Ciarmatori
Correo electrónico: silvia.ciarmatori@hospitalitaliano.org.ar

puede utilizarse en la línea germinal humana - es decir, gametas o embriones tempranos - para modificar un ADN alterado que pasará a los hijos y a las generaciones futuras. De esta manera podría convertirse en una herramienta clave para prevenir y evitar enfermedades monogénicas, infecciones o cáncer. A pesar de este aparentemente enorme beneficio, la aplicación de la edición genómica en línea germinal ha generado un rechazo casi generalizado. El por qué de esta desaprobación casi unánime: diferentes motivos. El principal argumento es que, a diferencia de lo que ocurre con la edición genómica en células somáticas que modifican solo las células del paciente, la edición genómica en línea germinal afecta no solo al individuo engendrado sino también a su progenie. Muchos opinan que su uso en humanos podría generar consecuencias fenotípicas impredecibles que además se transmitirían de generación en generación. Otra enorme preocupación es acerca de su uso de forma “no terapéutica”, es decir, para “mejorar” la raza humana; de alguna manera, generar seres humanos de diseño. La edición genómica en células somáticas podría ser considerada un tipo de medicamento biológico dentro de la categoría de medicamentos de terapia avanzada; sin embargo, la edición genómica en línea germinal podría convertirse en un instrumento eugenésico.

A manera de ejemplo, en noviembre pasado, un médico e investigador chino, el Dr. He Jiankui, dio a conocer la noticia de que habían nacido mellizas inmunes al VIH, quienes podrían transmitir esa inmunidad a su descendencia. Esa inmunidad fue lograda a través de la edición génica de los embriones obtenidos por un procedimiento de FIV, utilizando la técnica CRISPR-Cas9. Las reacciones de desaprobación a tal noticia no tardaron en hacerse sentir en todo el mundo. El supuesto avance científico fue calificado de irresponsable y peligroso, y disparó debates y reflexiones de corte ético. El hecho de “que técnicamente sea factible hacerlo no significa que deba hacerse” fue un argumento esgrimido por muchos.

No cabe ninguna duda de que debe avanzarse con suma cautela sobre este terreno y antes de iniciar cualquier implementación clínica es mandatorio realizar un marco regulatorio consensuado

por diferentes ámbitos: científico, tecnológico, bioético, jurídico y público, en el que se contemplen todos los aspectos, desde las posibles aplicaciones, los potenciales riesgos y consecuencias, hasta lo que hace al acceso a su utilización desde el punto de vista de justicia social y distributiva.

No menos importante es analizar la estrategia de la edición genómica en células germinales en el contexto de otras estrategias que se usan actualmente para la prevención de enfermedades genéticas. Por ejemplo, en sociedades con una alta prevalencia de ciertas enfermedades genéticas, existen costumbres y leyes sociales que prohíben el matrimonio de personas con riesgo de tener hijos afectados. Otra práctica usada actualmente de forma rutinaria es el uso de la fertilización *in vitro* seguida de un diagnóstico preimplantacional de embriones sanos. Una consecuencia de este procedimiento es que los embriones en los que se diagnostica una alteración genética que causa enfermedad son descartados, para evitar el nacimiento de un niño enfermo.

Finalmente, muchas mujeres toman la decisión extremadamente difícil de interrumpir un embarazo cuando descubren que su embrión está destinado a sufrir una enfermedad genética devastadora. Cada una de estas estrategias tiene sus propios conflictos éticos, y el tema de la edición de la línea germinal debería analizarse en el contexto ético de los enfoques que ya se aplican en todo el mundo.

De todos modos, la aplicación de la técnica a la práctica clínica todavía se enfrenta a ciertas limitaciones. Aún es necesario mejorar la eficiencia y precisión de los cortes generados por Cas9, eliminar o reducir los cortes *off-target*, poder detectarlos y repararlos correctamente y prevenir la producción de mosaicos, entre otras dificultades. Aunque todavía es prematuro pensar en la aplicación de la técnica en la práctica diaria, las reflexiones y el debate sobre las cuestiones éticas y legales no puede posponerse. No sería la primera vez que un avance científico se produce a tal velocidad que genera un vacío en términos regulatorios poniendo a los propios científicos en la difícil situación de tener que decidir si todo lo que se puede hacer se debe hacer.