

Genética en medicina

Hace un par de días publicamos en esta misma página un texto de Penchazsadeh, sobre las violaciones éticas en los experimentos de He Jikuang. Hoy reproducimos, con autorización del autor, otro texto que escribió hace tres meses, que acaba de aparecer en el último número de Ciencia Hoy, en razón de la importancia que nos merecen las noticias que se multiplican en relación con la edición genética y la preocupación que esta genera a nivel ético. Antes de introducirlos al trabajo de Penchazsadeh queremos compartir una advertencia que nos hizo llegar: *“La edición genética en embriones y la búsqueda falaz de "mejoramiento" han llegado para quedarse y hay que arremangarse porque las voces de la ética, la sensatez y la dignidad humana tendrán en contra a todo el mercado (calculado en 4 mil millones de dólares en los próximos 20 años), a las corporaciones biotecnológicas, a los medios de comunicación masiva, al imaginario colectivo de las clases medias y altas sobre las bondades de genomas de "diseño", a científicos a sueldo y a bioeticistas genuflexos”*.

“Este es un tema muy complejo con aristas éticas de primera magnitud, y que están en el candelero desde la Conferencia de Asilomar en los 70, en la que se consensuó temporariamente que 1) la modificación genética de células germinales y embriones y 2) la búsqueda de "mejoramiento" de la especie, no eran éticas, por una serie de razones. Este consenso estaba llamado a ser quebrado en cuanto la tecnología habilitara esas intervenciones, cosa que ha ocurrido con la edición genómica desde hace unos años. Nada de lo que está ocurriendo ha sido una sorpresa. Por algo hay litigios multimillonarios por las patentes de estas tecnologías. Y no hace falta recurrir a teorías conspirativas para evidenciar lo obvio: que hay una puja geopolítica entre China y EEUU y que la búsqueda de supremacía biotecnológica es una de sus manifestaciones (como lo fue la tecnología espacial en la época de la guerra fría).

La edición genética en embriones y la búsqueda falaz de "mejoramiento" han llegado para quedarse y hay que arremangarse porque las voces de la ética, la sensatez y la dignidad humana tendrán en contra a todo el mercado (calculado en 4 mil millones de dólares en los próximos 20 años), a las corporaciones biotecnológicas, a los medios de comunicación masiva, al imaginario colectivo de las clases medias y altas sobre las bondades de genomas de "diseño", a científicos a sueldo y a bioeticistas genuflexos. Desde los comienzos del desarrollo moderno de la genética médica, en las décadas de 1960 y 1970 y hasta muy recientemente, los avances de esta disciplina se dieron principalmente en áreas dedicadas a la detección y el diagnóstico de enfermedades

genéticas. De esta manera se llegaron a identificar alteraciones en el ADN de por lo menos 5000 genes que causan enfermedades hereditarias, como la hemofilia, el albinismo, la distrofia muscular y algunas normas de retraso mental, entre muchas otras. Estos conocimientos se han ido aplicando incrementalmente desde hace cincuenta años, por un lado, para diagnosticar trastornos congénitos tratables en recién nacidos, como la fenilketonuria y la fibrosis quística del páncreas, y, por otro lado, para detectar la probabilidad de tener hijos afectados con trastornos genéticos, seguido de asesoramiento genético y opciones reproductivas voluntarias con el fin de evitar descendencia afectada (por ejemplo, diagnóstico genético prenatal o en el embrión previo a su implantación en el útero luego de fertilización asistida). Más recientemente, se han desarrollado pruebas genéticas para detectar variaciones en el ADN que permiten estimar el índice de riesgo de desarrollo futuro de enfermedades comunes con influencia genética, como cáncer y enfermedades cardiovasculares, así como diferencias en las repuestas a fármacos.

Los avances en el tratamiento de las enfermedades genéticas, en cambio, han sido mucho más lentos que las capacidades de diagnosticar y predecir. Si bien en la actualidad ya existen numerosos tratamientos y métodos para mejorar la salud y la calidad de vida en pacientes con centenares de enfermedades genéticas (trasplantes, cirugías, manejo metabólico y nutricional, reemplazo hormonal y enzimático, y muchos otros), el objetivo más imaginado y deseado de reemplazar un gen defectuoso por un gen sano ('terapia génica') ha tropezado con numerosas dificultades. Aunque el desarrollo vertiginoso de la genética molecular a fines del siglo XX incluyó capacidades de 'cortar' segmentos del ADN con enzimas de restricción, rearmar el ADN de maneras diversas ('ADN recombinante'), sintetizar segmentos específicos de ADN e introducirlos en células, su inserción en el genoma fue siempre azarosa y no siempre se conseguía expresión funcional de los genes insertados. Existían numerosos imponderables que hacían de la terapia génica una tecnología de eficiencia impredecible. Los numerosos problemas a confrontar incluían: a) que el método favorito de introducción de genes en las células por medio de vectores virales inactivados llevara a fracasos importantes como la falta de inserción del gen terapéutico en el genoma, la disrupción de otros genes y la aparición de transformaciones malignas; b) que, aun en casos de inserción en el genoma, los genes insertados no necesariamente cumplieran la función de transcripción y traducción para producir el polipéptido normal que le faltaba al paciente, y c) que la mejoría clínica de los pacientes fuera más la excepción que la regla. Las complicaciones de los ensayos clínicos (que incluyeron transformaciones

malignas y muertes de participantes voluntarios) y el muy reducido número de enfermedades en que se pudo intentar terapia génica produjeron gran malestar entre investigadores y pacientes, y se llegó incluso a detener varios proyectos en curso.

Adelantos en las modificaciones dirigidas del ADN

Este panorama desalentador cambió radicalmente a comienzos de la década de 2000, gracias al descubrimiento de un mecanismo natural sumamente ingenioso que poseen las bacterias para defenderse de la invasión de virus. Explicándolo muy brevemente, se trata de la producción por parte de la bacteria de segmentos de ADN que se acoplan a secuencias complementarias del ADN del virus invasor y, con la ayuda de enzimas especiales, lo modifican de manera que inactivan al virus. Luego se descubrieron varias enzimas llamadas *nucleasas* capaces de cortar la doble cadena del ADN en sitios predeterminados, lo cual habilita la inserción en dicho sitio de un segmento de ADN diseñado en el laboratorio. Esto produce un cambio en la secuencia de bases y, por ende, en su información genética. El proceso de modificar secuencias de ADN de genes ha sido llamado *edición genética*.

Si bien en la literatura especializada se está popularizando el término *edición genómica*, el autor opina que este término debiera utilizarse cuando las modificaciones se extienden a grandes sectores del genoma, cosa que aún es la excepción. Por lo tanto, en este artículo preferimos el término *edición genética* que se aplica más precisamente a lo que los laboratorios están haciendo en estos momentos.

Avizorando que los cambios producidos por la edición genética podrían tener objetivos de gran utilidad en diversos campos, los laboratorios de genética molecular se dedicaron al objetivo de modificar genes específicos de diferentes especies para aplicaciones diversas, que mencionaremos más adelante. Así, en pocos años se desarrollaron sistemas de edición genética novedosos y más eficientes que los anteriores. El más conocido se basa en la existencia a lo largo de la cadena de ADN de secuencias repetidas cortas, agrupadas e intercaladas, y que se leen igual en ambos sentidos (palindrómicos), de donde proviene el popular término CRISPR, que en inglés significa *clustered regulatory interspaced short palindromic repeats*. Estas secuencias son responsables de producir ARN que reconocen y se acoplan a secuencias complementarias de ADN. El otro descubrimiento clave fue la existencia de Cas9, una enzima capaz de asociarse con secuencias de ARN producidas por secuencias CRISPR del ADN y que, una vez ocurrido su ensamblaje con la secuencia complementaria del

ADN objetivo, corta la doble cadena del segmento de ADN correspondiente, lo remueve y, como en los mecanismos naturales de reparación de ADN, lo reemplaza por otra secuencia diseñada en el laboratorio.

El descubrimiento de este sistema natural de producir cambios genéticos en segmentos del genoma abrió las puertas para producir diferentes sistemas CRISPR/Cas9 sintéticos con secuencias de ARN diseñadas ‘a medida’ para reconocer y modificar (editar) cualquier secuencia de ADN de interés de cualquier genoma. Esta capacidad ya se está aplicando ampliamente en biología y biomedicina, tanto en investigación básica en células y animales de laboratorio como en aplicaciones para producir ‘mejoras’ genéticas en biotecnología, agricultura, animales de granja, control de insectos, tratamiento de enfermedades genéticas y otras. Si bien es posible que aparezcan pronto otros sistemas de aún mayor eficacia y seguridad, el sistema CRISPR/Cas9 ya ha revolucionado el campo de la edición genética por su simplicidad, facilidad de síntesis, especificidad y eficiencia en editar secuencias de ADN y producir modificaciones genéticas específicas. El número de publicaciones científicas en estos temas ha aumentado en forma exponencial en los últimos años, así como las inversiones de capital para generar productos lucrativos, lo que ya está dando lugar a centenares de litigios sobre propiedad intelectual de métodos y aplicaciones. En ellos se enfrentan las principales universidades de los países de altos ingresos. En septiembre de 2018 la guerra de patentes por el método CRISPR, que en los Estados Unidos venía oponiendo al Broad Institute de MIT y Harvard a la Universidad de California, fue resuelta por el Tribunal Federal de Apelaciones a favor de los primeros, que podrán entonces capitalizar un mercado estimado en 5220 millones de dólares en 2025.

Lamentablemente estas guerras de patentes solamente representan palos en la rueda del progreso de la ciencia para beneficio de la humanidad y en la que los países periféricos tienen poco para ganar.

Aspectos éticos y sociales

No cabe duda de que la humanidad está frente a uno de los grandes desarrollos científico-tecnológicos del siglo y que la edición genética llegó para quedarse, para crecer y para ser aplicada cada vez más en muchos órdenes de la vida. A la vez que esto es muy excitante, también es muy preocupante, sobre todo si pensamos que con esta tecnología (en última instancia, una especie de mutagénesis inducida y dirigida) el ser humano está adquiriendo la capacidad de modificar los genomas de todas las especies

vivientes. Por eso, al igual que ante cualquier otro desarrollo tecnológico, es necesario estudiar cuidadosamente la edición genética en su justo valor y en un sinnúmero de aspectos, algunos de los cuales planteo seguidamente en forma somera para la discusión.

En primer lugar, no existe tecnología aplicada a seres vivos que sea completamente segura, eficaz y libre de efectos dañinos. Cuestiones como la seguridad, especificidad, precisión y certeza de la edición genética son lógicamente las que más atención y preocupación despiertan: ¿es tan certera como aparentemente luce? La edición genética está todavía en estado embrionario y aún no se conoce qué frecuencia de errores tiene, de qué dependen y cómo se pueden reducir. Publicaciones recientes sugieren que la ineficiencia de los sistemas de edición genética sigue siendo mayor de lo tolerable para su uso en el ser humano. La posibilidad de inducir cambios genéticos artificiales en cualquier especie, entonces, debe ser evaluada exhaustivamente, y no solo por sus efectos en la especie a la cual se aplique sino, también, sobre todos los seres vivos con los que esa especie interactúa.

En segundo lugar, deben definirse objetivos específicos para la edición genética, los que obviamente variarán de acuerdo con el organismo objetivo: en especies vegetales y animales no humanos puede existir, por ejemplo, interés en mejorar determinadas cualidades alimentarias, que demostradamente dependen de genes ya identificados. Determinar objetivos es fundamental y, en estos, distinguir motivaciones puramente económicas de otras de mayor peso ético y social.

En el plano de la salud humana, la edición genética ya se está aplicando en forma experimental sobre células somáticas para corregir genes que causan enfermedades monogénicas conocidas, como la anemia falciforme, la hemofilia y otras enfermedades hereditarias hematológicas. Estos experimentos por ahora se están haciendo *ex vivo* (sobre células extraídas del paciente y luego reintroducidas con el gen corregido), pero seguramente en un futuro cercano se desarrollarán técnicas para hacerlo *in vivo*. El éxito de estos experimentos significará un avance extraordinario sobre los protocolos antiguos de terapia génica e implicará la posibilidad de curación en centenares de enfermedades hoy incurables.

Claro que ese progreso solo será posible si los avances científicos corren paralelos a medidas sociales y económicas que aseguren que los beneficios estén disponibles a toda la población y no, como ocurre actualmente con la mayoría de las nuevas tecnologías de salud (fármacos de diseño, métodos diagnósticos y terapéuticos), que se ofrezcan en el

mercado a precios exorbitantes accesibles solo a las clases acomodadas, en flagrante violación del derecho a la salud y de principios éticos de equidad y justicia.

Desde el comienzo del desarrollo de la edición genética se discute sobre la conveniencia o no de incluir entre los objetivos hacer modificaciones genéticas en células germinales o en embriones previo a implantarlos en el útero luego de fertilización *in vitro*. Este es uno de los temas éticos más álgidos de la edición genética sobre el cual se están realizando reuniones internacionales de alto nivel entre científicos y legos para definir la pertinencia de experimentar con edición genética en células germinales o embrionarias. Por supuesto, hay posiciones diversas, que dependen de la legislación local o de aspectos éticos o culturales en cada país. Los pioneros en edición genética son los Estados Unidos, el Reino Unido, la Unión Europea y China, y las academias de ciencias de estos países están abocadas al estudio de los aspectos científicos, éticos y sociales de esta tecnología. Los países en desarrollo (exceptuando China, que es una categoría aparte) están mayormente fuera de juego en este tema. En el Reino Unido, por ejemplo, está permitido experimentar en embriones hasta el día 14 posconcepción, siempre que no sean implantados en el útero. En los Estados Unidos, la legislación federal solo abarca las investigaciones financiadas por el gobierno federal, mientras que cada estado tiene su legislación propia; la investigación financiada con fondos privados simplemente no está regulada por la legislación actual.

China es donde existe la mayor liberalidad y de donde provienen la mayoría de los trabajos experimentales de edición genética en embriones. Algunos de esos trabajos indican que la precisión, certeza y especificidad de la edición genética aún deja bastante que desear, e incluye errores de blanco (modificaciones de secuencias *off target*) con disrupción del gen objetivo y de otros genes.

Además de estos problemas, se plantean serios reparos éticos a modificar las características genéticas en la descendencia, aun suponiendo que la tecnología mejore y pueda lograrse una precisión cercana al 100%. En efecto, la trascendencia del uso de esta tecnología para modificar la constitución genética de la prole va más allá de la seguridad y los riesgos para la salud, sino que concierne a la dignidad y la autonomía de las personas y los principios de equidad, proporcionalidad y justicia.

Otro tema preocupante, y seguramente el más controvertido, es la perspectiva de que la edición genética eventualmente se utilice en el ser humano, ya no para tratamientos de enfermedades generalmente graves como son la mayoría de las enfermedades genéticas, sino para lo que se llama ‘mejoramiento’ (*enhancement*). La ideología del mejoramiento

es que, si podemos usar edición genética para producir cambios genéticos que curen enfermedades, ¿por qué no usarla también para ‘mejorar’ caracteres como inteligencia, fuerza muscular, resistencia a infecciones y otros? La transición del uso de esta tecnología, pasando de objetivos loables como el tratamiento de enfermedades, a usarla en líneas germinales o embriones para generar modificaciones genéticas en la prole, y finalmente aplicarla para mejorar características normales, se denomina ‘pendiente resbaladiza’, por la cual se pasa de objetivos éticos a objetivos francamente reñidos con la justicia, la equidad y la dignidad humana. El mejoramiento humano no puede sino desembocar en sociedades aún más injustas que las actuales, pues esas técnicas solo estarán al alcance de los ricos, lo que sería éticamente condenable en aras de la equidad. Por otro lado, como la edición genética, al igual que la mayoría de las biotecnologías, estará en manos del mercado, que la promoverá independientemente de su utilidad o beneficios, existe el peligro de que su auge contribuya al determinismo genético y a la falacia de creer que la mejor manera de vivir es teniendo un genoma de ‘diseño’. Lamentablemente, los exégetas del ‘mejoramiento’ olvidan convenientemente dos hechos incontrovertibles: 1) que la expresión del genoma es influenciada por mecanismos epigenéticos desde el medio ambiente en forma aún no bien conocida ni predecible, lo que implica que un mismo genoma no asegura el mismo fenotipo, y 2) que todas las características humanas supuestamente ‘deseables’ (¡concepto por demás subjetivo!), como la inteligencia y la fuerza muscular, no solo no garantizan felicidad y bienestar sino que dependen mucho más de la determinación social y ambiental que del genoma.

En conclusión, la edición genética es un desarrollo científico-técnico revolucionario cuyos beneficios dependerán en gran medida de la ingeniosidad de los científicos y de la capacidad de que una sociedad educada asegure que se utilice de manera ética, con normas alcanzadas por consenso democrático, y donde no prime el objetivo de lucro y los intereses del mercado.

Lecturas sugeridas

CHNEIWEISS H., *et al.*, 2017, ‘Fostering responsible research with genome editing technologies: A European perspective’, *Transgenic Research*, 20 de julio, accesible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28730514>.
DOUDNA J.A. & STERNBERG H.A., 2017, *A Crack in Creation: Gene editing and the unthinkable power to control evolution*, Houghton Mifflin, Harcourt, Boston.
NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, 2018, *Genome editing and human reproduction*, accesible en <http://www.nuffieldbioethics.org>.

SANTALÓ J. y CASADO M. (coords.), 2016, *Documento sobre bioética y edición genómica en humanos*, Edicions de la Universitat de Barcelona, accesible en <http://hdl.handle.net/2445/105022>.
THE NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, 2017, 'Engineering and Medicine', *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*, National Academies Press, accesible en <http://nap.edu/24623>.

Víctor B Penchaszadeh, Médico, UBA. Posgrados en pediatría, Sociedad Argentina de Pediatría; salud pública y genética médica, Johns Hopkins University; y bioética, Universidad de Columbia.
Director del posgrado en Genética y Derechos Humanos, UNTREF. Ex presidente de la Redbioética UNESCO. victorpenchas@gmail.com

Fuente Ciencia Hoy, Volumen 27 número 162 octubre - noviembre 2018