



Dr. Diego F. Hernández Ramírez  
Laboratorio de Inmunología y  
Reumatología,  
INCMNSZ  
[diego.hernandezr@incmnsz.mx](mailto:diego.hernandezr@incmnsz.mx)

## Un mal sueño: Las niñas *CRISPR*

*"Entiendo que mi trabajo es controvertido, pero las familias necesitan esta tecnología y estoy dispuesto a aceptar las críticas".*

*Dr. He Jiankui, 25 de noviembre del 2018*

En noviembre del 2018, durante la Segunda Cumbre Internacional de Edición Genética Humana en Hong Kong, un científico al iniciar su ponencia, exclama: "¡Lo siento, se me adelantaron!". Con estas palabras comienza una de las más grandes controversias de la historia científica a nivel mundial, la edición del genoma en humanos. En la trama están involucrados: la mutación del gen de *CCR5* (*C-C chemokine receptor type 5*), la técnica de *CRISPR-Cas9* (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-CRISPR associated protein 9*) y dos niñas (aunque hay indicios de una tercera niña).

Pero para comprender mejor esta controversia es necesario ir unos años antes, cuando el investigador español Francisco Juan Martínez Mojica descubre un nuevo mecanismo del sistema inmune bacteriano (2005) conocido posteriormente como *CRISPR-Cas*, el cual permite reconocer y eliminar virus bacterianos. Cuando un virus infecta una bacteria, esta captura fragmentos del ácido desoxirribonucleico viral (ADNv) y los inserta en su genoma en un arreglo denominado *CRISPR*, lo que permite a las bacterias "recordar" al virus y durante una segunda infección con el mismo virus, las bacterias producen un ácido ribonucleico (ARN) guía cocomplementario al ADNv a partir de los arreglos *CRISPR* para reconocer el ADNv y luego utiliza a la proteína *Cas* para cortarlo y así eliminar al virus. Posteriormente en el 2012, las investigadoras Jennifer A. Doudna (EE.UU.) y Emmanuelle Charpentier (Francia) perfeccionan la técnica de *CRISPR-Cas* para su uso en la edición genética (*CRISPR-Cas9*), ganando así el premio Nobel de Química en el año 2020.

Actualmente, este mecanismo permite generar mutaciones puntuales, regular la expresión génica, editar bases, editar el ARN (*CRISPR-Cas13*) e inactivar genes en diversos animales y en células humanas. Pero, en sus inicios causó controversia con los

primeros reportes de la modificación en células troncales y embrionarias humanas como: la alteración de genes en cigotos tripronucleares (Junjiu Huang, China; 2015); la corrección del gen de la  $\beta$ -talasemia en embriones no viables (Junjiu Huang, China; 2017) y la modificación de células troncales embrionarias para la corrección de genes relacionados con cardiopatías (Hong Ma, EE.UU.; 2017). Sin olvidar que, si se observa más a detalle estos y otros artículos relacionados, se puede encontrar mosaicismos (versión de un gen con diferencias en la secuencia génica en cada uno de los alelos en una misma célula) y mutaciones fuera del sitio de interés provocadas por la misma técnica, por lo que, no se asegura el 100% de eficacia. Además, se ha encontrado la supresión de mutaciones generadas por *CRISPR* debido a la activación del gen *p53* (gen supresor de tumores, que se activa cuando hay alteraciones en el ADN de una célula) en cultivos de células pluripotenciales humanas. Pero, eso no ha persuadido el uso de *CRISPR* en humanos, y de hecho se abrió la caja de pandora en el 2017 cuando apareció el informe de la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU. donde se establece una propuesta de criterios para la modificación genética en humanos, los cuales abarcan: la regulación de su uso, el equilibrio riesgo/beneficio, el uso solo en condiciones graves bajo una supervisión estricta con tratamiento o prevención de una enfermedad discapacitante, seguimiento obligatorio, reevaluación continua y respeto a las naciones que quieran utilizar esta tecnología. En base a lo anterior, algunos investigadores tomaron dicho informe como una vía libre para el uso de *CRISPR* en humanos.

Ya para inicios del año 2018 había rumores desde China que se planteaba hacer la edición genética en embriones humanos viables, pero no se pudo corroborar. Fue unos pocos días antes (25 de noviembre) de la Segunda Cumbre Internacional de Edición Genética Humana en Hong Kong de ese mismo año, cuando la revista del Instituto Tecnológico de Massachusetts (*MIT Technology Review*) publica la constatación del nacimiento de humanos modificados genéticamente y durante la conferencia en la cumbre, el investigador chino He Jiankui lo confirma (27 de noviembre) con la mítica frase "¡Lo siento, se me adelantaron!" (hablando de la publicación en la revista del MIT). Aunque varios meses antes, Jiankui intentó publicar el artículo del proceso y nacimiento de dichos humanos (dos niñas), pero fue rechazado por las revistas *Nature* y *JAMA* alegando razones éticas; por su parte, el editor de *bioRxiv* (un repositorio de artículos científicos en línea de libre acceso) le responde a Jiankui: "¿Realmente quieres publicar esto?" "Dr. Mengele", en

alusión al famoso médico alemán denominado "el ángel de la muerte" durante la Segunda Guerra Mundial.

La modificación genética en la investigación de Jiankui se basa en una eliminación de 32 pares de bases (11 aminoácidos) del gen *CCR5* denominado *CCR5-delta 32* (*CCR5-Δ32*) el cual confiere resistencia a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Pero, como se observó en los resultados de Jiankui mostrados durante su conferencia "No todo fue perfecto", ya que las secuencias génicas del gen *CCR5* de cada niña presentó mutaciones distintas a la deseada y un alto grado de mosaicismo, por lo que no se sabe cómo responderán sus células ante la infección por VIH. A raíz de este suceso, varios países rechazaron el uso de embriones humanos para estudios de edición genética (México entre ellos); otros autorizaron un uso limitado (no viables; Unión Europea).

Lo anterior nos tendría que llevar a plantear ciertas preguntas: ¿Es necesario jugar a ser dioses? ¿Es necesario empezar la edición genética en humanos? Quién no recuerda la película estadounidense de 1997 "GATTACA" ¿Acaso llegaremos a eso algún día? Tal vez el tiempo lo dirá, pero por ahora lo mejor es plantear una discusión más a fondo con cuestiones éticas y científicas; y cada uno generar su propio criterio pensando en las consecuencias que eso llevaría, y no como respondió Junjiu Huang cuando le preguntaron si sus estudios en la edición genética en embriones humanos no viables fue una de las bases de inspiración para el trabajo de Jiankui, y él contestó: "No tenía idea de la reacción que generaría mi investigación". Por lo tanto, es mejor plantearnos dichas cuestiones para no despertar de "¡un mal sueño!"

Lhr R., Worringer KA., et al. *P53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells*. *Nature Med.* 2018; 24: 939-946

Liang P., Ding C. *Correction of B-thalassemia mutant by base editor in human embryos*. *Protein Cell.* 2017; 8(11):811-22

Lovell-Badge R. *CRISPR babies: a view from the centre of storm*. *Development.* 2019, 146. dev175778

Regalado A. *Exclusive: Chinese scientific are creating CRISPR babies*. *MIT Technology Review*, 2018