Manipulación (Edición) del genoma del embrión humano ¿un mundo feliz?

Beatriz S. Méndez

Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, IQUIBICEN.CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Beatriz S. Méndez - bea@qb.fcen.uba.ar

Antes de que Bernard pudiera contestar el ascensor se detuvo.- ¡Azotea! Gritó una voz estridente-.El ascensorista era una criatura simiesca, que lucía la túnica negra de un semienano Épsilon- Menos. ¡Azotea!-dijo mientras abría las puertas de par en par. La pálida luz de la tarde le sobresaltó y le obligó a parpadear. ¡Oh azotea!- repitió como en éxtasis. Era como si súbita y alegremente hubiese despertado de su sombrío y anonadante sopor-. ¡Azotea! Con una especie de perruna y expectante adoración levantó la cara para sonreír a sus pasajeros. Entonces sonó un timbre, y desde el techo del ascensor un altavoz empezó, en tono suave pero imperioso, a dictar órdenes… -Baja-dijo-. Baja. Planta decimoctava. Baja, baja. Planta decimoctava. Baja, ba…El ascensorista cerró de golpe las puertas, pulsó un botón e inmediatamente se sumergió de nuevo en la luz crepuscular del ascensor; la luz crepuscular de su habitual estupor. En la azotea reinaban la luz y el calor…

Aldous Huxley, Un Mundo Feliz [1]

Recientemente se publicó un artículo que describía la generación de cambios en el genoma de embriones humanos [2]. El experimento estaba diseñado para modificar un gen defectivo de ?-globina y la tecnología aplicada era relativamente simple. El camino que inició dicha tecnología comenzó un tiempo atrás con el descubrimiento de secuencias palindrómicas cortas y repetidas regularmente (clustered regularly interspaced short palindromic repeat, CRISPR) en el genoma de *Escherichia coli* [3]. Las mismas se encuentran también en el genoma de numerosas bacterias y arqueones, y tienen la particularidad de ser idénticas a otras secuencias presentes en el DNA de fagos o plásmidos. Están además generalmente asociadas a una nucleasa, como por ejemplo la llamada Cas9. Las secuencias CRISPR almacenan información de infecciones previas y cumplen por lo tanto una función de inmunidad tendiente a bloquear la acción de DNA entrante proveniente de fagos o plásmidos mediante la síntesis de RNAs homólogos que forman un dúplex cuya destrucción es mediada por una nucleasa [4,5]. Del conocimiento y su aplicación en bacterias al salto a plantas, animales y *humanos* no pasó mucho tiempo. Es que una vez conocida la secuencia del gen a transformar es posible generar el RNA guía correspondiente asociado a una nucleasa, y así producir cortes en la secuencia elegida que luego será reparada ya sea por unión de los extremos generados o por recombinación con un fragmento de DNA que lleve determinada secuencia de interés [6]. Estos

procedimientos y sus modificaciones se extendieron, entre otros, a diversas especies bacterianas, y también a ratón, trigo y células humanas [7] y a la hasta ahora última barrera: el embrión humano.

En el mencionado trabajo que apareció en Protein & Cell (luego de ser rechazado por Nature y Science) en abril de 2015 los autores utilizaron para sus experimentos cigotas tripronucleares, originadas mediante fertilización *in vitro*, que resultaron de la fusión de núcleos de un óvulo y dos espermatozoides. El gen blanco elegido, *HBB*, codifica para la ?-globina. Algunas mutaciones en este gen causan ?-talasemia. CRISPR/Cas9 resultó eficaz para generar cortes en *HBB*, sin embargo la posterior recombinación resultó a baja frecuencia y generó mosaicos. En síntesis el experimento valió para examinar la eficiencia de los mecanismos de recombinación implicados en este particular sistema.

Ante la premura por introducir cambios en el genoma de nuestra especie, que es evidente que necesita algunos, y ante la falta de regulaciones al respecto, tanto legales como éticas, miembros de las Academias de Ciencia de Estados Unidos, Reino Unido y China se reunieron en diciembre de 2015 con el fin de elaborar un consenso sobre las normas a las cuales deberían ajustarse estas manipulaciones. Una conclusión importante fue que los casos exitosos de edición del genoma de embriones no deben dar lugar a embarazos. También señalaron los riesgos que poseen estos experimentos entre los cuales están I)los errores en la edición y la aparición de recombinaciones no esperadas, II) la propagación de mutaciones a poblaciones no implicadas y a las próximas generaciones III) las consideraciones éticas y morales que surgirían por la alteración de la evolución humana.

La declaración total se puede obtener en línea [8].

Es oportuno señalar un problema idiomático .Las publicaciones en inglés usan el término editar al referirse a estas manipulaciones. Según el Oxford Dictionary y el Diccionario de la Real Academia Española, editar se refiere a la eliminación o adición de determinadas partes de un escrito, libro, película, programa de televisión, para que luzca mejor o se ajuste a los tiempos de exhibición. La representación de la secuencia del DNA es en letras (que por suerte son sólo cuatro) con las cuales se trabaja en la computadora o simplemente con lápiz y papel para introducir los cambios necesarios. Pero el DNA real no está compuesto por letras sino por ribosas, fosfatos, bases, ¿es correcto tratarlo como diario, película, novela?

Aldous Huxley publicó en 1932 un libro llamado Mundo Feliz. En el mismo se describe la manipulación in vitro de embriones para formar una sociedad compuesta por distintas clases según sus capacidades físicas e intelectuales. Los individuos se dividían en: alfa, beta, gamma, delta y épsilon con sus distintas subclases más y menos, de manera de tener un mundo ordenado y feliz en el cual cada uno cumpliera con las actividades correspondientes desde las más elevadas por individuos alfa, hasta las más simple por individuos épsilon. Todos ellos satisfechos de su destino y ayudados por una droga especialmente diseñada. Por supuesto había que controlar errores como el del ascensorista que amaba la luz.

Es dable esperar en un hipotético mundo feliz generado por CRISPR que los épsilon menos evolucionen, tal cual lo hicieron nuestros antepasados.

la autora es profesora consulta, investigadora de CONICET y directora de Quíica Viva

Referencias:

1. **Huxley A** (2004) Un mundo feliz *Buenos Aires: De Bolsillo*

2. **Lian P et al** (2015) CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human pronuclear zygotes *Protein Cell 6:363-372*

3. **Ishino Y, Shinagawa H, Makino K, Amemura M, Nakata A** (1987)Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in Escherichia coli, and identification of the gene product *Journal of Bacteriology. 169: 5429–5433*

4. **Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA** (2012) RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea *Nature 482: 331-338. doi: 10.1038/nature10886.*

5. **Fineran PC, Charpentier E** (2012) Memory of viral infections by CRISPR-Cas adaptive immune systems: acquisition of new information *Virology 432:202-209*

6. **Charpentier E, Doudna JA** (2013)Rewriting a genome *Nature 495: 50-51*

7. **Sternberg SH, Doudna JA** (2015) Expanding the Biologist's Toolkit with CRISPR-Cas9 *Molecular Cell 58:568-574*

8. http://www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene-Edit-Summit/Slide-Presentations/index.htm

QuímicaViva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista QuímicaViva

Volumen 15, Número 1, Abril de 2016

ID artículo:F0242

Versión online