

# Revista de la Universidad del Zulia



Fundada en 1947  
por el Dr. Jesús Enrique Lossada

**Ciencias**  

---

**Exactas,**  

---

**Naturales y**  

---

**de la Salud**  

---

**Año 7 N° 18**

Mayo - Agosto 2016

Tercera Época

Maracaibo - Venezuela

# Aspectos científicos y bioéticos de la utilización del sistema CRISPR/CAS9 en la manipulación genética en humanos

*María Suarce\**

*María Suárez*

*Héctor Suárez*

*Aymé Urdaneta*

*Estefany Urribarri*

*Carlos Vicci*

---

## RESUMEN

Desde hace siglos se tienen registros de personas argumentando que nuestra especie debe evolucionar, y que para ello, un conjunto de seres humanos, catalogados como “aptos”, debe prevalecer; mientras que los considerados como “no aptos” deberán desaparecer. En los últimos años ha surgido una nueva puerta para esta “evolución” de nuestra especie: El sistema CRISPR/CAS9, proveniente de cromosomas bacterianos, y que promete cambiar al mundo. Por lo cual, surge la necesidad de ampliar el conocimiento que se tiene sobre dicho sistema y cuáles son sus implicaciones bioéticas. De tal forma, que se realizó una investigación de tipo documental, en la cual fueron revisadas fuentes bibliográficas y

\*Estudiantes de la Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela, hectosuarez3003@gmail.com

demás referencias digitales relacionadas con el tema. Fueron descritos los orígenes del sistema, y sus aplicaciones médicas, entre las que se encuentran la curación de enfermedades como el VIH, y la modificación del genotipo y del fenotipo humano, desde síndromes hereditarios hasta cambios en el color de cabello. En conclusión, se determinaron las ventajas y las desventajas del sistema, siendo analizadas desde un punto de vista científico y bioético, lo que resulta muy esperanzador con respecto a la terapéutica, pero al mismo tiempo preocupante por la posible modificación de la raza humana.

PALABRAS CLAVE: genética; CRISPR/CAS9; manipulación genética; bioética.

## *Aspects scientific and bioethical of the use of the System CRISPR/CAS9 in the genetic manipulation humans*

---

### ABSTRACT

For centuries there have been records of people arguing that our species must evolve and in order for this to happen, a set of human beings, categorized as “fit” should prevail, while those considered “unfit” should disappear. A new door has emerged for this “evolution” of our species: the CRISPR / CAS9 system, which comes from bacterial chromosomes, and undertakes to change the world. Therefore, the need arises to expand the knowledge that we have about this system and what are its bioethical implications. In this way, a documentary research was carried out, in which bibliographic sources and other digital references related to the subject we reviewed. The origins of the system and its medical applications were described, among the cure of diseases such as HIV, and the modification of the human genotype and phenotype, from hereditary syndromes to changes in hair color. In conclusion, the advantages and disadvantages of the system were determined, being analyzed from a scientific and bioethical point of view, which is very hopeful according to the therapeutic, but at the same time it is worrying because of the possible modification of the human race.

KEYWORDS: genetics; CRISPR / CAS9; genetic manipulation; bioethics.

## Introducción

Todos los organismos poseen una gran cantidad de información, la cual se encuentra almacenada en el ADN de las células. El ADN, a su vez, está formado por los genes, donde se contiene la información necesaria para que se sintetice una determinada proteína. Los genes son, por tanto, los encargados de controlar todos los aspectos de la vida: incluyendo metabolismo, forma, desarrollo y reproducción de cada organismo. Ahora bien, en el ámbito de las ciencias biológicas, se ha ido avanzando a pasos agigantados, especialmente en la última década, en el estudio de la genética.

El desarrollo de la tecnología del ADN recombinante en la década de los setenta marcó el principio de una nueva era en la Biología. Según refiere López (2015) es desde ese preciso momento que surge la Ingeniería genética, que es el campo que se está abordando. Gracias a ello, los científicos podrían manipular el material genético y así, capacitar el estudio individual tanto a nivel de estructura, organización y función, como de regulación, expresión y evolución de un gen. Así pues, en la actualidad, los investigadores son capaces de mutar de forma dirigida los genes y obtener cambios en la secuencia, lo que a su vez implicaría un cambio fenotípico.

Recientemente, gracias a la Ingeniería genética, se han obtenido especies de microorganismos, plantas y animales modificados genéticamente con un determinado propósito; en el caso de animales, por ejemplo, que aumente su producción para el beneficio humano.

Ahora bien, desde hace siglos, se tienen registros de personas argumentando que nuestra especie debe evolucionar y que para ello, un conjunto de seres humanos, catalogados como “aptos” o “mejores” debe prevalecer, mientras que los considerados como “no aptos” deberán desaparecer. Esto es conocido como “eugenesia”, cuya definición y etiología no representan totalmente lo descrito anteriormente, pero, que a pesar de ello, se han cometido un sinnúmero de actos antiéticos en su nombre, siendo el más grande de todos la masacre a judíos y gitanos durante la II Guerra mundial. La Ingeniería genética, al ser aplicada a la especie humana podría ser catalogada como una nueva forma de eugenesia, y podría ser utilizada para que un prototipo de persona predomine.

Ahora bien, en la actualidad se busca principalmente la cura de enfermedades a través de la modificación genética de los individuos, pero existe la posibilidad de que a la larga, una vez logrado esto, se creen grandes cambios en la especie humana a través de la experimentación con embriones, lo cual le abre muchas puertas a nuestra especie, pero también abre las siguientes interrogantes: ¿Es correcto que evolucionemos nosotros mismos a la especie humana? y ¿Cuántas vidas de embriones se perderán en el intento? Al respecto, nos planteamos a continuación describir los aspectos científicos y bioéticos de la utilización del sistema CRISPR/Cas9 en la manipulación genética en humanos.

## 1. Sistema CRISPR/Cas9: la última innovación de la Ingeniería genética que promete cambiar al mundo

El campo de la Biología está atravesando por un período de innovaciones, como bien refieren Doudna y col. (2014), entre las que destaca Ingeniería genética en animales, plantas y más recientemente en embriones humanos, utilizando el sistema CRISPR, cuyas iniciales corresponden a Clustered Regularly Interspaced short Palindromic Repeat (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas a intervalos regulares). Este nombre se refiere a un locus del cromosoma bacteriano en donde residen unos genes que proporcionan algo similar a la inmunidad adquirida a las bacterias contra los virus, y a partir de los cuales se ha podido crear una poderosa herramienta que permite manipular el ADN de cualquier ser viviente de nuestro planeta.

Según señala López F. (2015), el CRISPR tuvo sus inicios en investigaciones básicas que fueron consideradas por muchos como irrelevantes. Al estudiar algunos genes de las bacterias, se determinó que el locus CRISPR, como se dijo anteriormente, contiene la maquinaria de un sistema de defensa similar a la inmunidad adquirida, lo que permitió comprobar que los microorganismos procariontes también poseen una forma de defenderse contra infecciones repetidas por bacteriófagos, es decir, “inmunizarse”.

Waddington y col. (2016) explica que el sistema de inmunidad CRISPR/Cas está compuesto por tres pasos: la adaptación, la expresión y la interferencia. Durante la etapa de adaptación, las proteínas Cas reconocen y escinden un segmento del ADN invasor y lo insertan en el locus CRISPR, de forma tal que queda guardada esta información para futuros ataques. Durante la etapa de expresión, los genes Cas y sus proteínas conducen a la transcripción de la matriz de CRISPR en una molécula de ARN largo, llamado el precursor CRISPR de ARN (pre-crRNA), el cual es procesado principalmente por proteínas Cas en sus componentes maduros funcionales: los ARN cortos llamados crARN y tracrARN. En la etapa final, la interferencia, la endonucleasa Cas9 destruye al ADN del bacteriófago re infectante. Junto con el tracrARN, cada crARN apareado a su ADN blanco, forma un complejo con la Cas9 que corta al ADN blanco, que necesita estar dentro del complejo para activarse, evitándose así que el ADN aleatorio sea cortado, siendo el crARN el encargado de la especificidad del sistema

Esta situación, que ocurre en la naturaleza, ha sido simplificada y adaptada para su uso en prácticamente cualquier célula viviente gracias al trabajo de Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier (2014), ganadoras del premio Princesa de Asturias. Ellas diseñaron y conjuntaron en un solo ARN, llamado sgARN (single guide RNA, o ARN guía), las funciones de los crARN y tracrARN. En realidad, estas nuevas guías desarrolladas ya no son secuencias como las de las bacterias, sino que son simplemente guías genéticas diseñadas en laboratorio. Lo que todo esto significa es que el sistema CRISPR puede ser

utilizado para la edición de genes, siendo altamente específico y conveniente, ya sea para la eliminación o la inserción de secuencias en los genes diana, o poner esos genes en “off”, teniendo como principales ventajas su eficacia, su facilidad y su reducido costo económico.

## 2. Aplicaciones médicas de CRISPR/Cas9

Las aplicaciones del sistema CRISPR/Cas9 que se están desarrollando son muchas en muy poco tiempo y su número no deja de crecer. A principio del 2016 científicos pudieron eliminar el VIH de células linfáticas humanas a través de este sistema (Kaminski y col, 2016). Así mismo, este investigador, junto con otros colaboradores, llevaron a cabo un experimento con ratas, que básicamente tenían el VIH en todas las células del cuerpo, y al inyectar CRISPR en la cola de las ratas, se pudo remover más del 50% del virus de células de todo el cuerpo, lo que en definitiva abre las puertas a que en algunos años sea erradico el virus de inmunodeficiencia humana.

Una de las aplicaciones más interesantes de CRISPR-Cas9 es la posibilidad de curar enfermedades genéticas. El sistema de CRISPR-Cas9 se ha utilizado para corregir eficazmente una mutación de un gen dominante productor de cataratas en ratones. La inyección del sistema en cigotos de ratón se ha demostrado para corregir la mutación del gen de la distrofina responsable de la distrofia muscular y prevenir el desarrollo de la distrofia muscular en ratones mutantes. Curiosamente, una estrategia similar, utilizando la tecnología de CRISPR-Cas9 ha corregido con éxito el locus *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) por recombinación en células madre intestinales cultivadas de pacientes humanos con fibrosis quística, lo que demuestra que las células madre adultas derivadas de pacientes con un defecto hereditario de un solo gen podría ser corregido por CRISPR / Cas9 mediante recombinación homóloga, lo que sugiere una estrategia prometedora para la terapia génica en humanos (Yang, 2015).

En el caso de desórdenes genéticos se podría recurrir a un mecanismo inducido por Cas9 que permitiría revertir la secuencia patológica. Además de esto, Cas9 puede actuar como activador o represor transcripcional, algo que permitiría, por ejemplo, reprimir la transcripción de oncogenes y receptores virales en células hospedadoras o, por el contrario, activar transcripcionalmente a los genes supresores de tumores o a las globinas. Todos estos usos, podrían llevar a controlar los procesos inflamatorios y la autoinmunidad y reprimir la transcripción de genes virales o correceptores virales en tipos celulares vulnerables (Mali y col., 2013).

La desventaja de lo mencionado anteriormente, es que los beneficios a los cuales conllevan están limitados a los individuos en los que se utilizaría. Por tanto, lo ideal sería aplicar el sistema a células reproductivas o células

embrionarias, lo que llevaría al diseño de bebés modificados genéticamente y a la larga, a un cambio completo del genoma humano, ya que los genes modificados pasarían de generación en generación, lo cual es tremendamente beneficioso si estos genes proveen inmunidad ante muchas enfermedades.

### 3. Aspectos bioéticos de la utilización del sistema CRISPR/Cas9

Los especialistas en ética ven con preocupación la implantación de este sistema cuando las células germinales son el blanco de CRISPR. Ya que como se dijo anteriormente, cualquier cambio en las células germinales pueden ser potencialmente transmitidas a las generaciones futuras.

Recientemente, un grupo de investigadores chinos dirigido por Junjiu Huang investigador de la Universidad Sun Yat-sen en Guangzhou, utilizó el sistema CRISPR-Cas9 como agente terapéutico para erradicar la  $\beta$ -globulina humana gen (HBB) de la línea germinal del embrión humano. Las mutaciones en el gen HBB causa  $\beta$ -talasemia (un desorden mortal). La investigación, sin embargo, no fue completamente exitosa. Por lo tanto, tuvo que ser abandonado en su etapa preliminar. Huang aseguró a la comunidad científica que utilizaron embriones “no viables” obtenidos de las clínicas de fertilidad locales en sus investigaciones. Los embriones no podían dar lugar a un nacido vivo, ya que fueron fertilizados por dos espermatozoides. La edición del genoma de embriones humanos utilizando CRISPR-Cas9 podría tener efectos impredecibles a las generaciones futuras ya que podría ser utilizado para modificaciones no terapéuticas. En consonancia con lo escrito por Otieno (2015), este procedimiento abriría la puerta a la pérdida de la diversidad humana y a la eugenesia. Inclusive, en el 2014, fue cambiado correctamente el color del pelaje de una rata, lo que sugiere la posibilidad de inducir un cambio de pigmentación en los seres humanos a través de la edición de embriones. Por lo tanto, la mejora genética de un aspecto específico podría causar problemas de salud física y mental a los niños, ya que su apariencia se impone a ellos a través de medios distintos de la relación de sangre.

Como se dijo anteriormente, el sistema CRISPR no se restringe únicamente a los seres humanos, ya que otra aplicación de CRISPR consiste en utilizar organismos vivos, como animales, por ejemplo, en su hábitat natural. El método consiste en la combinación de esta técnica con la llamada “genética dirigida”, la cual consiste en editar genes para propagarse rápidamente a través de una población, porque aunque sólo uno de los progenitores pueden contener la mutación, ésta se copia en el ADN del otro progenitor, por lo que el cambio se transmite a toda la descendencia. Si afecta negativamente al organismo, se reducirá el número de crías, lo que podría dar lugar a la desaparición de toda una población dentro de un corto período de tiempo.

De este modo, sería posible acabar con los mosquitos portadores de enfermedades y todo tipo de vectores de enfermedades humanas (Ledford, 2015). Si se ve esto desde otra perspectiva, la utilización del sistema por parte de investigadores antiéticos podría llevar a la erradicación de especies de animales y plantas, lo cual es otra de las preocupaciones bioéticas con respecto al tema.

Ahora bien, si se ve desde un punto de vista ético-religioso, esencialmente desde la perspectiva de las religiones monoteístas (judíos, cristianos, islamitas, etc.), sería lógico suponer que a medida que este sistema sea más divulgado y tome una mayor importancia, se expresarán negativamente acerca de la experimentación con humanos, tomando como punto de partida que sería un intento de jugar a ser Dios, si esta tecnología es utilizada para crear características que no son naturalmente posibles en los seres humanos.

## Conclusiones

Sin lugar a dudas, la utilización del sistemas CRISPR/Cas9 abre muchas puertas al mundo de la Medicina y demás áreas de las ciencias biológicas, ya que supondría una disminución de la mayoría de las enfermedades, ya que es bien sabido, que muchas de las patologías que afectan a las personas están relacionadas con cierta susceptibilidad genética a padecerla. Además de eso, la especie humana diría adiós a los errores cromosómicos con cuales nacen miles de personas en todo el mundo.

Esta tecnología debería ser utilizada únicamente con el propósito de evitar el desarrollo de enfermedades o corregir desordenes genéticos. Sin embargo, a los críticos les preocupa que si la tecnología se ha desarrollado para el tratamiento de enfermedades es una pendiente resbaladiza hacia el tratamiento de características no deseadas que no son en realidad enfermedades, por ejemplo, los padres que quieren a sus hijos con ciertas características fenotípicas (como el color de los ojos, de cabello o de piel). Así mismo, podría ser utilizada para hacer niños más altos, fuertes e inteligentes. Lo que realmente alimenta los temores es la contemplación de las alteraciones genéticas que se encuentran fuera de la gama actual de la variabilidad humana. Esto puede ser simple, como la creación de colores de ojos que no existen en la actualidad, o crear súper soldados.

En definitiva, se recomienda la regulación de la experimentación con esta tecnológica, ya que se está esparciendo por todo el mundo sin ningún tipo de control, para que de esta forma pueda suponer un avance para bien de la especie humana, de una forma inclusiva, y no como una nueva forma de hacer predominar un patrón racial.



## Referencias

- Doudna, J. y Charpentier, E. (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. Vol 346, Issue 6213.
- Kaminski, R.; Chen, Y.; Fischer, T.; Tedaldi, E.; Napoli, A.; Zhang, Y.; Karn, J.; Hu, W.; Khalili, K. (2016). Elimination of HIV-1 Genomes from Human T-lymphoid Cells by CRISPR/Cas9 Gene Editing. *Scientific Reports*. Vol 6, Article number: 2255. 2016
- Ledford, H. (2015). CRISPR, the disruptor. <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673>, consultada: 28/08/2016
- López, F. (2015). CRISPR, el sueño divino hecho realidad. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. Vol. 58. Instituto de Fisiología Celular. UNAM. México, DF.
- Mali, P., Esvelt, K.M., Church, G.M. (2013). Cas9 as a versatile tool for engineering biology. *Nature methods*. Vol. 10. 957–963. 2013.
- Otieno, M. (2015). CRISPR-Cas9 Human Genome Editing: Challenges, Ethical Concerns and Implications. *Journal of Clinical Research & Bioethics* 6:253
- Waddington, S.N.; Privolizzi, R.; Karda, R. (2016). A Broad Overview and Review of CRISPR-Cas Technology and Stem Cells. *Current Stem Cell Reports*. Vol 2, Issue 1.
- Yang, X. (2015). Applications of CRISPR-Cas9 mediated genome engineering. *Military Medical Research*. <http://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-015-0038-1>, consultada: 28/08/2016