

70/2019

18 de julio de 2019

*Israel Fariza Navarro**

Genómica y seguridad.
CRISPR/Cas9. Aplicaciones y
amenazas de la edición génica

[Visitar la WEB](#)

[Recibir BOLETÍN ELECTRÓNICO](#)

Genómica y seguridad. CRISPR/Cas9. Aplicaciones y amenazas de la edición génica

Resumen:

A lo largo de los siglos, el ser humano ha ido modificando especies vegetales y animales en un intento de satisfacer sus necesidades alimenticias, económicas y de seguridad. Estas modificaciones genéticas presentaban el problema de ser muy lentas en el tiempo.

El nacimiento de la ingeniería genética moderna en el siglo XX aceleró enormemente la posibilidad de modificación de las especies naturales sin necesidad de esperar generaciones enteras. El descubrimiento de unas secuencias de ADN específicas (CRISPR) y el desarrollo de la tecnología ha dado lugar, en el año 2015, a la aparición de un método de edición de genes denominado CRISPR/Cas9.

Esta técnica de ingeniería genética es sencilla, barata y eficaz. Las diferentes aplicaciones de CRISPR/Cas9 van a impactar profundamente en la sociedad y con toda probabilidad está llamada a cambiar el destino de la humanidad. La edición de genes con CRISPR/Cas9 proyecta diferentes escenarios de amenaza para la bioseguridad del ser humano.

Palabras clave:

CRISPR/Cas9, genómica, edición génica, amenazas, biotecnología, bioseguridad.

***NOTA:** Las ideas contenidas en los *Documentos de Opinión* son responsabilidad de sus autores, sin que reflejen, necesariamente, el pensamiento del IEEE o del Ministerio de Defensa.

Genomics and security. CRISPR/Cas9: applications and threats of gene editing

Abstract:

Over the centuries, human being has modified plant and animal species in an attempt to satisfy their nutritional, economic and security needs. These genetic modifications presented the problem of being very slow in time.

The birth of modern genetic engineering in the 20th century greatly accelerated the possibility of modifying natural species. The discovery of specific DNA sequences (CRISPR) and the development of technology has led to the emergence of a gene editing method called CRISPR/Cas9 in 2015.

This technique of genetic engineering is simple, cheap and effective. The different applications of CRISPR/Cas9 will have a profound impact on society and it is in all likelihood called to change the destiny of humanity. The edition of genes with CRISPR/Cas9 projects different threat scenarios for the biosecurity of the human being.

Keywords:

CRISPR/Cas9, genomics, gene editing, threats, biotechnology, biosecurity.

Cómo citar este documento:

FARIZA NAVARRO, Israel. *Genómica y seguridad. CRISPR/Cas9. Aplicaciones y amenazas de la edición génica*. Documento de Opinión IEEE 70/2019. [enlace web IEEE](#) y/o [enlace bie³](#) (consultado día/mes/año)

Introducción

La edición genética está revolucionando la genómica y CRISPR/Cas9 va a impactar profundamente en el bienestar y el desarrollo del ser humano; pero esta nueva herramienta de edición genética también proyecta sombras y amenazas.

El objetivo de este documento es explicar sucintamente qué es la genómica, mostrar el estado actual de la edición genética y sus aplicaciones, y exponer diferentes escenarios de amenazas que CRISPR/Cas9 proyecta para la seguridad del ser humano en un futuro próximo.

Genómica^{1 2}

Breve historia genómica

El genoma es el conjunto de genes que posee un organismo o una especie en particular. La genómica es el conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio integral del funcionamiento, el contenido, la evolución y el origen de los genomas.

La palabra «gen» fue acuñada por el botánico W. Johannsen en 1909 para referirse a la unidad física y funcional de la herencia biológica, aunque Gregor Mendel ya había expuesto la idea original en 1865. Mendel demostró la existencia de una unidad de información biológica que determinaba la naturaleza del individuo y que se transmitía de padres a hijos. Su trabajo pasó desapercibido hasta que en 1900 fue rescatado por el biólogo W. Bateson que denominó a la nueva ciencia en ciernes con el nombre de «genética».

La molécula que alberga el genoma es el ácido desoxirribonucleico (ADN). Esta molécula se observó por primera vez en el núcleo de células eucariotas por el galeno F. Miescher en 1869. No obstante, se desconocía su función, hasta que los médicos O. Avery y M. McCarty confirmaron en 1944 que aquella «estúpida molécula» contenía toda la información genética del organismo.

¹ CAMPBELL, N. y REECE, J. "Biología". Ed. Médica Panamericana. 2007

² Gabinete Técnico de la Guardia Civil. "Genómica y seguridad. Implicaciones de los nuevos avances en la edición de genes. Sistemas CRISPR/Cas". Centro de Análisis y Prospectiva. Boletín de análisis y actualidad internacional. Agosto 2016. Disponible en: https://intranet.bibliotecasgc.bage.es/intranet-tmpl/prog/local_repository/documents/18529.pdf Fecha de consulta: 5.08.2017

La determinación de la estructura en doble hélice del ADN tuvo que esperar a 1953, cuando J. Watson y F. Crick lograron desvelar la esquiva estructura de la molécula³.

En 1971, P. Berg logró incorporar el genoma de un virus en el genoma de una bacteria⁴. Seis años después, en 1977, F. Sanger publicó la secuencia completa del ADN de un virus (el bacteriófago ϕ -X174)⁵. La técnica del ADN recombinante descubierta por Berg hizo posible insertar genes humanos en una bacteria y que esta se pusiera a trabajar para producir las proteínas que esos genes codificaban. De esta manera, en 1978, se lograron las primeras moléculas de insulina humana obtenidas por biotecnología⁶.

La secuenciación del primer genoma bacteriano tuvo lugar en 1995⁷. Ya en 2003 se anunció la secuenciación del genoma humano completo (en realidad una combinación de ADN de varias personas), fruto de un gran proyecto internacional: Proyecto Genoma Humano⁸. El genoma humano posee aproximadamente 3 200 millones de pares de bases (nucleótidos *sensu stricto*) repartidos entre 23 pares de cromosomas. Contiene unos 21 000 genes codificantes y estos apenas constituyen una pequeña porción del ADN (3 %)⁹. La naturaleza y función del resto es todavía en gran parte un misterio. En líneas generales, cada gen posee un homólogo (cada uno en un cromosoma distinto, heredados independientemente de la madre y del padre). La traducción de los genes produce proteínas. El número de proteínas codificadas conocidas en el ser humano asciende a unas 21 000. Algunas predicciones calculan la existencia de entre 40 000 y 80 000 proteínas distintas, cada una con al menos una función biológica¹⁰. Por tanto,

³ WATSON, J. y CRICK, F. "Molecular structure of nucleic acids: a structure for Deoxyribose Nucleic Acids". Nature volume 171, pages 737-738. 1953

⁴ Science History Institute. "Paul Berg". Disponible en: <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/paul-berg> Fecha de consulta: 05.03.2019

⁵ SANGER, F. *et al.* "Nucleotide sequence of bacteriophage Φ X174 DNA". Nature volume 265, pages 687-695. 1977

⁶ QUIANZON C. y CHEIKH, I. "History of insulin". 16.07.2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3714061/> Fecha de consulta: 05.03.2019

⁷ LOMAN, N. y PALLEN, M. "Twenty years of bacterial genome sequencing". Nature Reviews Microbiology volume 13, pages 787-794. 2015

⁸ CHIAL, H. "DNA sequencing technologies key to the Human Genome Project". Nature Education 1(1), page 219. 2008

⁹ WILLYARD, C. "New human gene tally reignites debate". Nature 558, pages 354-355. 2018.

¹⁰ MORAN, L. "How many protein-coding genes in the human genome?" 13.07.2018. Disponible en: <https://sandwalk.blogspot.com/2018/07/how-many-protein-coding-genes-in-human.html> Fecha de consulta: 28.02.2019

cada gen podría estar implicado por término medio en la síntesis de unas cuatro proteínas.

El primer individuo identificable cuyo genoma fue secuenciado fue el del genetista y empresario Craig Venter en 2007¹¹. El Proyecto Genoma Humano costó más de 3 000 millones de dólares y tardó 13 años en ser completado. El coste de secuenciación del genoma de Venter fue de 100 millones y se hizo en menos de cuatro. Desde entonces los costes se han desplomado. El coste actual de secuenciar un genoma humano completo está por debajo de los 1 500 dólares y toma solo unos días realizarlo¹².

Los grandes proyectos genómicos internacionales del siglo XXI, como ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements*) y Roadmap Epigenomics Project, han identificado en la última década millones de marcas epigenéticas, o segmentos de ADN que regulan la actividad de los genes en los distintos tipos de células y los sucesivos tiempos de desarrollo. Estas marcas epigenéticas están perdidas en medio de los vastos desiertos de ADN que constituyen el 97 % del genoma humano. Las modificaciones epigenéticas no afectan a la secuencia de ADN, pero son heredables a lo largo de las divisiones celulares, y son fundamentales para mantener activados o reprimidos los genes en según qué grupos de células. De todo ello se encarga la epigenética¹³, la más reciente aportación científica al estudio de la genómica.

Microbiota

La microbiota (flora microbiana normal) es el conjunto de microorganismos que viven en los seres vivos pluricelulares¹⁴.

El cuerpo humano está colonizado por microorganismos. Cada persona es portadora de al menos diez veces más células bacterianas que humanas. Estos 100 billones de microorganismos que portamos se encuentran principalmente en el tracto digestivo (biota

¹¹ MAYOR, S. "Genome sequence of one individual is published for first time". British Medical Journal Sep 15; 335(7619), pages 530-531, 2007. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1976501/> Fecha de consulta: 28.07.2016

¹² National Human Genome Research Institute. "The cost of sequencing a human genome". National Human Genome Research Institute. 2016. Disponible en: <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/> Fecha de la consulta: 3.08.2017

¹³ ROMÁ, C. "La epigenética". CSIC. Ed. Los libros de la catarata. Madrid. 2016

¹⁴ LÓPEZ-GOÑI, I. "Microbiota. Los microbios de tu organismo". Ed. Almuzara. Córdoba. 2018

intestinal) pero también se reparten por otros lugares (biota vaginal, oral, ocular, etc.). Estos microorganismos poseen su propio genoma y nos aportan más genes que los contenidos en nuestro propio genoma. El cuerpo humano es un mosaico genético¹⁵. El microbioma (genoma de la microbiota) de *Homo sapiens* codifica para aproximadamente 3 millones de genes. Este complejo ecosistema de bacterias se ha revelado de enorme importancia para la salud de las personas¹⁶. La obesidad, las alergias, ciertas enfermedades autoinmunes (enfermedad de Crohn) y hasta la depresión son solo algunos de los problemas de salud que tienen una fuerte relación con el microbioma intestinal¹⁷. Esto quiere decir que gran parte de nuestra capacidad genética se debe a especies distintas a la nuestra que habitan en el interior del cuerpo humano.

CRISPR/Cas9

El ADN contiene las instrucciones de crecimiento, desarrollo y función de todos los seres vivos y es responsable de su transmisión hereditaria. Es el soporte físico de la información genética.

En 2003, el equipo de Venter sintetizó el genoma del virus bacteriófago ϕ -X174 (cuyo genoma había secuenciado F. Sanger en 1977)¹⁸. Este mismo grupo creó la primera forma de vida sintética en 2010, una bacteria bautizada como Synthia o JCVI-syn1.0 y que ha sido nombrada como *Mycoplasma laboratorium*¹⁹. Es «la primera especie autorreplicadora que tenemos en nuestro planeta cuyo padre ha sido un ordenador», en palabras de Venter. En 2016, se sintetizó JCVI-syn3.0, una bacteria con solo 473 genes²⁰. Lo que se ha logrado en ambos casos es la creación de un organismo vivo (una

¹⁵ LUPSKI, J. R. "Genome mosaicism. One human, multiples genomes". Science volume 341, Issue 6144, pages 358-359. 2013

¹⁶ KUMAR, A. y CHORDIA, N. "Role of microbes in human health". Applied Microbiology Open Access. Vol. 3(2). 2017

¹⁷ VALLES-COLOMER, M. *et al.* "The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression". Nature Microbiology. February 2019

¹⁸ SMITH, H. *et al.* "Generating a synthetic genome by whole genome assembly: ϕ X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100 (26), pages 15440-15445. 2003

¹⁹ GIBSON, D. *et al.* "Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome". Science volume 329, Issue 5987, pages 52-56. 2010

²⁰ HUTCHISON III C. A. *et al.* "Design and synthesis of a minimal bacterial genome". Science volume 351, Issue 6280. 2016

especie nueva). Además, en 2014 un equipo del Instituto de Investigación de Scripps (EE. UU.) crearon en el laboratorio dos nuevas bases nitrogenadas (X e Y) que no se producen en la naturaleza (donde se producen solamente cinco: adenina, timina, citosina, guanina y uracilo, aunque esta última no forma parte del ADN), integrándolas en el genoma de una célula²¹. El equipo de Rosemberg fue capaz de crear el primer organismo «semisintético» con el nuevo código genético de seis letras en 2017²².

En 1993, el biólogo español, Francisco Mojica, descubrió unas curiosas secuencias de ADN en la arquea (un microorganismo unicelular) *Haloferox mediterranei* que ya habían sido observados en la bacteria *Escherichia coli* en 1987²³. Estas secuencias de ADN se denominaron CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), un acrónimo que significa repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas. Además, cerca de las mismas se podían encontrar unos genes asociados que codificaban un tipo de nucleasas: los genes Cas (CRISPR-associated). En 2005, F. Mojica descubrió que las secuencias CRISPR formaban parte del sistema inmune de los microorganismos²⁴.

La defensa inmunitaria es como sigue²⁵. Determinados virus, llamados fagos o bacteriófagos, infectan a bacterias específicas. Estas bacterias se dedican a reproducir virus y acaban por morir. Algunas de ellas sobreviven y crean un sistema antivirus muy eficaz; almacenan una parte del ADN vírico en su propio código genético (ADN vírico archivado). Son las secuencias CRISPR. La bacteria mantiene así una memoria de la infección viral. Cuando la bacteria es atacada otra vez, las secuencias de ADN vírico archivadas (CRISPR) se transcriben a ARN (ácido ribonucleico) y este se une a una enzima Cas9. La molécula resultante (ARN+Cas9) flota en la célula bacteriana en busca

²¹ WIENER-BRONNER, D. "Scientist successfully expand the genetic alphabet". The Atlantic. 7.05.2014. Disponible en: <https://www.theatlantic.com/national/archive/2014/05/dna-letters-discovery-expands-genetic-alphabet/361892/> Fecha de consulta: 7.08.2017

²² ROMESBERG, F. E. *et al.* "A semisynthetic organism engineered for the stable expansion of the genetic alphabet". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 114 (6), pages 1317-1322. 2017.

²³ MOJICA, F. *et al.* "Transcription at different salinities of *Haloferox mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites". Molecular Microbiology 9 (3), pages 613-621. 1993

²⁴ MOJICA, F. *et al.* "Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements". Journal of Molecular Evolution volume 60, Issue 2, pages 174-182. 2005

²⁵ SEED, K. D. *et al.* "A bacteriophage encodes its own CRISPR/Cas adaptive response to evade host innate immunity". Nature volume 494, pages 489-491. 2013.

de ADN viral. Cuando el ARN transcrito encuentra una secuencia de ADN complementaria a la suya (es decir, encuentra ADN viral), Cas9 corta el ADN vírico y lo desactiva, parando así la infección viral en marcha. Todo este sistema de defensa recibe el nombre de sistema CRISPR/Cas9.

En 2012, las científicas J. Doudna y E. Charpentier demostraron que bastaba con la información de la proteína Cas9 junto a la secuencia de nucleótidos que se pretende alterar para realizar la edición programable de genomas²⁶. En 2013, F. Zhang y G. Church demostraron que el sistema CRISPR/Cas9 permitía editar y modificar el genoma de cualquier célula *in vivo*²⁷.

En definitiva, este sistema de defensa bacteriano es científicamente programable²⁸. CRISPR/Cas9 permite cortar y modificar de manera precisa y eficaz un gen, eliminándolo o sustituyéndolo por otro. De esta manera se puede conseguir potencialmente que una célula sintetice lo que deseemos. Se trata de la modificación biológica de un ser vivo y de sus funciones.

Aplicaciones de CRISPR/Cas9

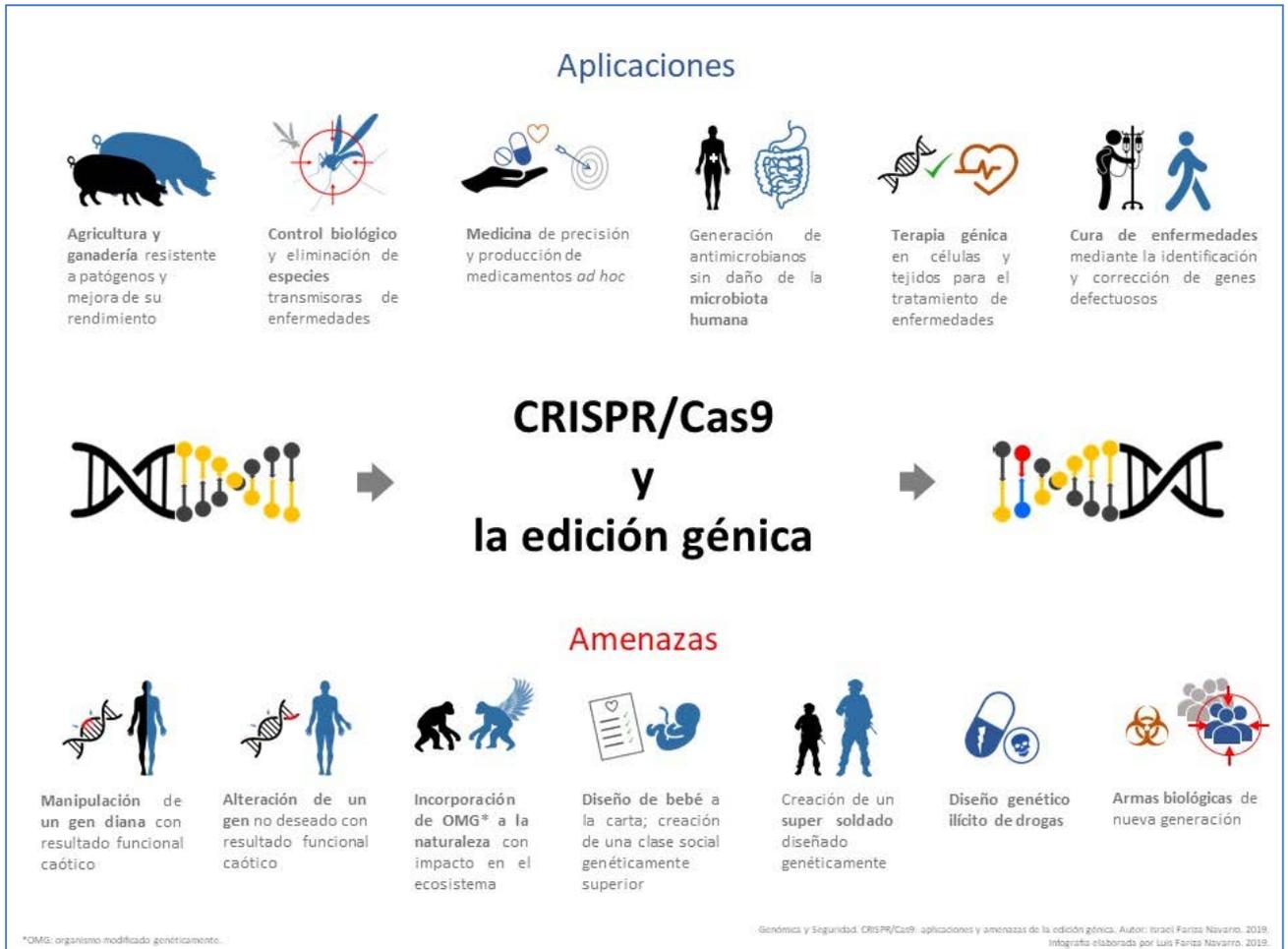
Productos agrícolas y ganaderos

La ingeniería genética existente ya estaba generando productos agrícolas y ganaderos con características seleccionadas. CRISPR/Cas9 va a acelerar su producción: plantas con resistencia a microorganismos, a artrópodos y a la sequía; control de la maduración de cultivos; modificación fisiológica de animales (ganado con mayor y mejor masa muscular, producción de lana, pelo, cuernos,...); entre otros.

²⁶ JINEK, M. *et al.* "A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity". Science volume 337 (6096), pages 816-21. 2012

²⁷ WILKINSON, R. y WIEDENHEFT, B. "A CRISPR method for genome engineering". 2.01.2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883426/> Fecha de consulta: 30.07.2017

²⁸ MEGGET, K. "The cutting Edge of gene editing". The royal society of chemistry. 22.01.2016. Disponible en: <https://www.chemistryworld.com/features/the-cutting-edge-of-gene-editing/9371.article> Fecha de consulta: 17.08.2017



Control biológico de especies

La erradicación de poblaciones de insectos que transmiten enfermedades, de especies invasivas y el control de plagas en la agricultura mediante manipulación genética son proyectos en marcha.

Científicos del Imperial College de Londres han erradicado una población cautiva de mosquitos (*Anopheles gambiae*) transmisores de malaria (enfermedad producida por el protozoo *Plasmodium falciparum*) mediante la introducción de una mutación genética que vuelve estériles a las hembras²⁹. Este control biológico sería altamente específico (en principio solo afectaría a la especie elegida) y reduciría enormemente los costes económicos y ambientales de otros tipos de control (pesticidas, trampeos, etc.).

²⁹ KYROU, K. *et al.* "A CRISPR-Cas9 gene drive targeting *doublesex* causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes". *Nature Biotechnology* 36, pages 1062-1066. 2018.

Medicinas

La producción de medicinas con ingeniería genética es conocida (factores de coagulación sanguíneos, hormonas, insulina, etc.). CRISPR/Cas9 logrará diseñar productos de difícil o imposible producción hasta ahora. Pronto se podrán fabricar medicamentos y drogas específicas para muchas enfermedades en auténticas factorías vivientes (los microorganismos cultivados en laboratorios).

Salud de la microbiota

La resistencia bacteriana a los antibióticos es una de las mayores amenazas a la salud pública mundial³⁰. A diferencia de los tratamientos antibióticos genéricos, CRISPR/Cas9 podría emplearse en la elaboración de antimicrobianos contra patógenos específicos que solo atacarían al microorganismo causante de la infección, sin dañar la microbiota propia.

Terapia génica

La edición genética permite regular la expresión génica (qué genes activar y cuáles no; y, por lo tanto, decidir qué proteínas sintetizar y cuáles no), etiquetar sitios específicos del genoma en células vivas (como los marcadores epigenéticos), identificar y modificar funciones de genes y corregir genes defectuosos. En noviembre de 2018, se aprobaron las primeras pruebas clínicas en humanos para el tratamiento de la amaurosis congénita de Leber (un tipo de ceguera infantil) con CRISPR/Cas9³¹. Unas 10 000 enfermedades causadas por la mutación de un solo gen podrían ser erradicadas.

Una proteína Cas9 modificada ya es capaz de reconocer y cambiar un nucleótido específico en el ADN³². Unas 3 000 enfermedades genéticas se deben a un solo

³⁰ Centre for Biosecurity and Biopreparedness. "Biological security threats. Situation report on biological attacks, weapons development and misuse". CBB. Statens Serum Institut. 2016.

³¹ SHERIDAN, C. "Go-ahead for first in-body CRISPR medicine testing". 14.11.2018. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41587-018-00003-2> Fecha de consulta: 22.01.2019

³² Institute for Basic Science. "First CRISPR Single-Nucleotide Edited Transgenic Mice". Mayo 2017. Disponible en: https://www.ibs.re.kr/cop/bbs/BBSMSTR_00000000738/selectBoardArticle.do?nttlId=14271 Fecha de consulta: 18.02.2019

nucleótido incorrecto en el ADN. Muchas enfermedades genéticas (enfermedad de Huntington, fibrosis quística, distrofia muscular, enfermedad de Tay-Sachs, etc.) podrían ser tratadas en el futuro con esta técnica.

Cura de enfermedades

En 2017, científicos de la Universidad de Pittsburgh lograron la eliminación del retrovirus VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana, causante del SIDA) en células infectadas en ratones³³. A mediados del presente siglo, CRISPR/Cas9 podría curar completamente el VIH y otros tipos de virus (Herpes simplex I y II, Epstein-Barr, ...).

La edición genética también podría llegar a curar el cáncer en un futuro aún lejano (conviene recordar que existen más de 200 tipos de cánceres y que es una enfermedad muy compleja). La primera prueba clínica para tratamiento de cáncer con CRISPR/Cas9 fue aprobada en junio de 2016 en EE. UU.³⁴. En este primer ensayo clínico participan 18 pacientes con mieloma, sarcoma y melanoma, de los que se extraerán linfocitos T. CRISPR/Cas9 modificará tres genes de estos glóbulos blancos. Esas modificaciones permitirán que estas células del sistema inmune sepan identificar y atacar selectivamente a las células del cáncer de forma más efectiva que tratamientos similares como la inmunoterapia.

Otras aplicaciones

A mediados de siglo, podrían existir factorías de microorganismos unicelulares que descompongan las basuras, bacterias que limpien zonas contaminadas, organismos que produzcan fuentes de energía orgánica, seres vivos extintos de nuevo entre nosotros o seres vivos de diseño colonizando otros planetas, etc.³⁵.

³³ Genetic Engineering & Biotechnology News. "CRISPR eliminates HIV in live animals". Mayo 2017. Disponible en: <https://www.genengnews.com/topics/translational-medicine/crispr-eliminates-hiv-in-live-animals/> Fecha de consulta: 18.02.2019

³⁴ REARDON, S. "First CRISPR clinical trial gets green light from US panel". Nature News. 22.06.2016. Disponible en: <https://www.nature.com/news/first-crispr-clinical-trial-gets-green-light-from-us-panel-1.20137> Fecha de consulta: 15.07.2016

³⁵ Kurzgezsagt, "Genetic engineering will change everything forever". 10.08.2016. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=jAhjPd4uNFY> Fecha de consulta: 15.11.2016.

CRISPR/Cas9, escenarios de amenaza biológica

El avance de la edición génica ofrece la promesa de transformar el modo en que el mundo produce comida y combustibles, protege el medioambiente y trata las enfermedades. Empero también contiene el potencial grave de un uso malévolo y destructivo.

FORTALEZAS	OPORTUNIDADES
Coste de la biotecnología Sencillez de la técnica Rapidez de la técnica Eficacia de la técnica Difusión y transmisión del conocimiento científico (biodata) Conocimiento del genoma Interés económico	Creación de antibióticos y antivíricos específicos Cura de enfermedades raras y genéticas Mejora de la salud y del medio ambiente Monitorización de datos mundiales epidemiológicos y de salud Colaboración internacional de los servicios de Inteligencia Difusión de la cultura de bioseguridad
DEBILIDADES	AMENAZAS
Investigaciones opacas Errores imprevisibles en la edición génica Desconocimiento de la sociedad Desconocimiento en la comunidad de Inteligencia	Las propias fortalezas Empoderamiento de las empresas biotecnológicas Biotecnología fuera de control Catástrofes ecológicas Bioterrorismo Armas biológicas de distracción, disrupción y destrucción masiva

Tabla 1: Análisis DAFO: CRISPR/Cas9 y bioseguridad. Fuente: elaboración propia

Consecuencias no intencionadas de la manipulación de un gen

Los rasgos y características de los seres vivos son frecuentemente controlados por múltiples genes trabajando simultáneamente. Para la mayoría de los rasgos humanos lo habitual es que varios genes interactúen, aunque desconozcamos cómo; y que el entorno desempeñe un papel muy importante. La modificación de un solo gen por CRISPR/Cas9 podría tener múltiples efectos en otras partes de la secuencia genómica con resultados imprevisibles en las características del organismo manipulado. Supondría una modificación caótica de las funciones del ser vivo modificado.

Alteración de un gen no deseado

Esta biotecnología está diseñada para escindir un gen dado elegido. No obstante, no es perfecta y pueden producirse alteraciones de genes no planeados. F. Mojica ha señalado que cabe la posibilidad de que esta técnica dé lugar a modificaciones no previstas en localizaciones del genoma distintas de la que se quiere rectificar³⁶. Los cambios hechos en embriones humanos en anteriores estudios han dado lugar a un no deseado mosaicismo³⁷.

Incorporación de organismos modificados genéticamente a la naturaleza

CRISPR/Cas9 ya ha logrado la eliminación de una población de mosquitos transmisores de malaria mediante una mutación artificial que causa infertilidad en las hembras³⁸. Mediante un proceso denominado reacción en cadena genética o impulso genético (*gene drive*) la modificación genética se propagó a todos los individuos de una población. El

³⁶ LÓPEZ, R. J. "Entrevista a Francisco Mojica". El Cultural. 9.06.2017 Disponible en: <https://elcultural.com/revista/ciencia/Francisco-Mojica-He-tenido-la-sensacion-de-tocar-las-claves-de-la-vida/39733> Fecha de consulta: 23.06.2017

³⁷ LE PAGE, M. "Mosaic problem stand in the way of gene editing embryos". 15.03.2017. Disponible en: <https://www.newscientist.com/article/mg23331174-400-mosaic-problem-stands-in-the-way-of-gene-editing-embryos/> Fecha de consulta: 10.02.2019

³⁸ KYROU, K. *et al.* "A CRISPR-Cas9 gene drive targeting *doublesex* causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes". Nature Biotechnology 36, pages 1062-1066. 2018

impulso genético es tan eficaz que propaga el gen artificial por toda la población en pocas generaciones.

No sabemos cómo afectaría la incorporación de dichos organismos a la naturaleza y a los pools genómicos ya existentes. Desconocemos las consecuencias de dichas modificaciones en las especies de las que estas dependen. Existe el riesgo de que los organismos manipulados provoquen una catástrofe ecológica; e incluso que causen un daño mayor, aunque silente e imperceptible. La pérdida de riqueza genética y por ende de biodiversidad, de la que, en última instancia, depende todo el equilibrio natural.

Diseño genético de drogas

La ingeniería genética sirve para la producción de productos farmacéuticos. En 2015, un grupo de investigadoras de la Universidad de Stanford (EE. UU.) logró sintetizar opioides (hidrococodona y tebaína) a partir de azúcar gracias a la manipulación del hongo de la levadura (*Saccharomyces cerevisiae*)³⁹. Más recientemente (2019), se ha logrado la síntesis de cannabinoides⁴⁰. Muy pronto la edición de genes se incorporará a los trabajos de síntesis de fármacos y drogas. La facilidad y el bajo coste de la nueva técnica de edición genética harán muy atractiva la producción ilícita de drogas de diseño biotecnológico.

Diseño genético de bebés y aparición de una nueva forma de eugenesia genética

Modificar el embrión humano para obtener rasgos específicos más allá de la cura de enfermedades genéticas está ya al alcance de CRISPR/Cas9. Estaríamos hablando de un diseño genético de bebés «a la carta» donde los progenitores escogerían los rasgos fenotípicos de su futuro descendiente (color de ojos, pelo, etc.) mediante la elección de su genoma.

³⁹ GALANIE, D. *et al.* "Complete biosynthesis of opioids in yeast". Science volume 349 (6252), pages 1095-1100. 2015

⁴⁰ XHIAZHOU, L. *et al.* "Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast". Nature volume 567, pages 123-126. 2017

La manipulación del embrión humano⁴¹ ⁴² para crear un ser humano más perfecto podría derivar en una eugenesia *de facto* («aplicación de las leyes biológicas de la herencia al perfeccionamiento de la especie humana») y el diseño genético de bebés podría derivar en una nueva forma de desigualdad social y discriminación. En este sentido, el oncólogo, Siddhartha Mukherjee, ha alertado sobre la creación de una subclase genética de seres humanos, si la biotecnología solo estuviera disponible para el sector adinerado de la sociedad⁴³. Conviene recordar que los grupos de ideología transhumanista defienden la mejora y el «perfeccionamiento» del ser humano a través de la biotecnología, la nanotecnología y la modificación corporal ciborg⁴⁴. China ya ha experimentado con 83 embriones humanos en 2015 con el fin de «reparar» el genoma de sus células⁴⁵. Es más, un científico chino asegura haber creado los primeros bebés modificados genéticamente por CRISPR/Cas9⁴⁶. Dos hermanas gemelas han nacido, en 2018, con el gen CCR5 modificado que les hará (supuestamente) resistentes contra el VIH.

Diseño de un supersoldado

La manipulación genética para la obtención de rasgos específicos en un ser humano (mayor fuerza, mejora de la resistencia, vigor y otras características atléticas) abre un escenario donde el uso militar de la biotecnología podría dar lugar a la futura aparición

⁴¹ LEDFORD, H. "New discovery moves gene editing closer to use in humans". Scientific American volume 312, Issue 4. 2015.

⁴² KOZUBEK, J. "Can CRISPR-Cas9 boost intelligence?". Scientific American Blog Network. 23.07.2016. Disponible en: <https://blogs.scientificamerican.com/guest-blog/can-crispr-cas9-boost-intelligence/> Fecha de consulta: 8.11.2016

⁴³ MEDIAVILLA, D. "El acceso a la genética podría crear una clase social superior". El País. 22.06.2017. Disponible en: https://elpais.com/elpais/2017/06/21/ciencia/1498043819_239938.html Fecha de consulta: 9.07.2017

⁴⁴ SARABIA, B. "La revolución transhumanista. Cómo la tecnología y la uberización del mundo van a transformar nuestras vidas". El Cultural. 23.06.2017. Disponible en: <https://www.elcultural.com/revista/letras/La-revolucion-transhumanista-Como-la-tecnologia-y-la-uberizacion-del-mundo-van-a-transformar-nuestras-vidas/39778> Fecha de consulta: 27.06.2017

⁴⁵ CYRANOSKI D. y REARDON S. "Chinese scientist genetically modify human embryos". Nature News. 22.04.2015. Disponible en: <https://www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically-modify-human-embryos-1.17378> Fecha de consulta: 18.11.2016

⁴⁶ CYRANOSKI, D. y LEDFORD, H. "Genome-edited baby claim provokes international outcry". Nature News. 26.11.2018. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-018-07545-0> Fecha de consulta: 15.01.2019

de un «supersoldado»⁴⁷. Esta posibilidad está aún muy lejos de llegar a ser real, pero la manipulación genética de embriones humanos en China, acerca un poco más este lejano escenario, donde CRISPR/Cas9 jugaría un papel fundamental.

Diseño genético de armas biológicas

En febrero de 2016, J. Clapper, director de la Inteligencia Nacional de EE. UU., añadió la edición genética a la lista de amenazas a la seguridad nacional de los EE. UU. bajo la categoría de «armas de destrucción masiva y proliferación»^{48 49 50}. El Comité de Asesores del presidente (estadounidense) en Ciencia y Tecnología señaló que la creación de un nuevo y efectivo patógeno es improbable (noviembre 2016), pero que los riesgos de hacerlo son reales y crecerán según la biotecnología se torne más sofisticada en los años venideros⁵¹.

CRISPR/Cas9 permitirá muy pronto la creación de agentes biológicos patógenos. La edición génica abre las puertas al desarrollo de nuevos agentes biológicos con un potencial uso en el ámbito de la guerra biológica o del bioterrorismo⁵².

⁴⁷ FRERIKS, S. "Bioethical considerations of CRISPR-Cas9". University of Illinois. 2016

⁴⁸ REGALADO, A. "Top U.S. intelligence official calls gene editing a WMD threat". MIT Technology Review. 9.02.2016 Disponible en: <https://www.technologyreview.com/s/600774/top-us-intelligence-official-calls-gene-editing-a-wmd-threat/> Fecha de consulta: 3.04.2017

⁴⁹ PORTERFIELD, A. "Can CRISPR make cheap, GM-based WMDs?". Genetic Literacy Project. 25.05.2016 Disponible en: <https://geneticliteracyproject.org/2016/05/25/can-crispr-make-cheap-gm-based-wmds/> Fecha de consulta: 3.04.2017

⁵⁰ PRESTON, J. "Do CRISPR and biotech advances pose a national security threat?". MedCity News. 18.11.2016 Disponible en: <https://medcitynews.com/2016/11/crispr-gene-editing-biodefense-threat/> Fecha de consulta: 3.04.2017

⁵¹ VVAA. President's Council of Advisors on Science and Technology. November 2016. Disponible en: https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/pcast_biodefense_letter_report_final.pdf Fecha de consulta: 6.08.2017

⁵² CIQUE MOYA, A. "Retos y desafíos de la biología sintética". Instituto Español de Estudios Estratégicos. Documentos Marco 35/2015.

Conclusiones

CRISPR/Cas9 inicia una nueva era en la ingeniería genética. Las técnicas de edición de genes serán cada vez más precisas y mejores. La manipulación genética afectará beneficiosamente al ser humano en campos como la medicina y la salud en unas pocas décadas.

Esta biotecnología, empero, plantea enormes retos a la bioseguridad. CRISPR/Cas9 abre escenarios inéditos y algunos ciertamente sombríos. Un error o un uso incorrecto de esta herramienta podría desembocar en una modificación de las funciones de un ser vivo, en la pérdida de biodiversidad de nuestro planeta o en una catástrofe ecológica. La alteración del genoma humano es ya una realidad con esta herramienta. Además, CRISPR/Cas9 permitirá, más pronto que tarde, diseñar drogas y armas biológicas, de manera sencilla, barata y eficaz. El rápido avance de la biotecnología no hará más que aumentar el riesgo a la bioseguridad.

*Israel Fariza Navarro**
Ldo. Ciencias Biológicas, MSc