

La edición génica en células germinales y embriones para curar enfermedades

OBSERVATORIO DE BIOÉTICA UCV|3 marzo, 2025|BIOÉTICA PRESS, Genética y genómica, Informes

Se acaba de publicar en **Nature** un trabajo teórico de autores australianos y del recién creado **Instituto Uehiro** de Oxford, que merece una atención especial. La publicación trata sobre la edición genética en células de la línea germinal (generadoras de los gametos) o embriones humanos con la técnica **CRISPR-Cas9**^[1]. En este trabajo, cuyo primer firmante es el Dr. Viescher, es coautor el filósofo transhumanista Julian Savulescu, vinculado al citado instituto de Oxford auspiciado por la Fundación Uehiro de Ética y Educación.

En la publicación se analizan las posibilidades de aplicación de la “edición poligénica hereditaria” (HPE) en tejido germinal para reducir el riesgo de transmitir a la descendencia enfermedades complejas, determinadas por sistemas de múltiples genes de acciones aditivas, o poligénicos. Aunque la HPE es una tecnología experimental que tardará décadas en estar en condiciones de ser aplicada, en este estudio se adelantan sus previsibles ventajas y dificultades de aplicación en regiones del genoma implicadas en el riesgo de transmitir patologías complejas, como la enfermedad de la arteria coronaria, Alzheimer, trastorno depresivo, diabetes, esquizofrenia, hipercolesterolemia, cáncer, etc.

La discutible tecnología aplicada a la línea germinal que plantea este artículo, ha generado un vivo debate tanto en los aspectos técnicos como bioéticos al que nos sumamos. Antes de ello, conviene aclarar los conceptos generales y principios biológicos en que se basa la modificación que proponen los autores.

La experimentación en la línea germinal y los embriones humanos

Cuando se habla de la línea germinal se refiere al tejido especial destinado a producir las células gaméticas en los organismos superiores. En el desarrollo embrionario-fetal humano este tejido no empieza a desarrollarse hasta la séptima semana tras la fecundación. Es importante conocer que en la mayoría de los países desarrollados no está autorizada la experimentación con embriones procedentes de la fecundación in vitro después del decimocuarto día desde la fecundación, cuando aún no se han organizado las células germinales primordiales en los esbozos gonadales. Por ello, las modificaciones genéticas que se pudieran hacer en ese período del desarrollo embrionario temprano, afectarán al propio embrión incluido su futuro tejido germinal y, por tanto, a los gametos del organismo en desarrollo, lo que trascendería a las siguientes generaciones.

A los efectos del análisis de la tecnología que se propone en este trabajo debe tenerse en cuenta que se aplica a los embriones procedentes de la fecundación in vitro, sobre cuya naturaleza biológica y dignidad humana no cabe dudar.

La fase embrionaria es la primera etapa de la vida humana y, por tanto, se debe respetar y proteger su dignidad desde su inicio. La UNESCO, en la **Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos** de 2003, señaló que el genoma humano es patrimonio de la humanidad, y los datos de la Biología en materias como la Genética, la Embriología y la Biología Celular, han revelado que tal patrimonio constituye la “identidad genética” propia e individual de cada persona, que se establece en el momento de la fecundación. Por ello, con total seguridad se puede afirmar que la fecundación supone el inicio de la vida, que el cigoto es la primera

realidad de una nueva vida humana y que el embrión, que se desarrolla a continuación, constituye la etapa inicial de una vida que transcurre sin solución de continuidad.

Desde esta perspectiva, toda tecnología que no vaya dirigida al beneficio de esa vida, o que la discrimine o ponga en riesgo, transcurridos o no 14 días desde la fecundación debe considerarse contraria a la ética. Del mismo modo, toda manipulación genética que afecte a la línea germinal en adultos implica el riesgo de la aparición de alteraciones genéticas en sus descendientes.

El modelo teórico de la Edición Poligénica Hereditaria (HPE)

El término *editar* viene a querer decir corregir, y se refiere a la capacidad de reparar los errores que hubiese en las secuencias del ADN, lo que, desde su puesta en práctica, puede hacerse a través de la tecnología CRISPR-Cas9, una herramienta molecular que permite reconocer y actuar sobre cualquier secuencia de ADN de bases nucleotídicas conocida.

En su aplicación en Medicina se persiguen fines clínicos, destinados a tratar o prevenir una patología de causa genética en las células somáticas, no reproductivas, o para usos de investigación con el fin de conocer el funcionamiento de los genes (para una información más detallada se pueden consultar las ponencias del congreso “**Las investigaciones genéticas, sus posibilidades y riesgos**”, organizado por el Observatorio de Bioética de la UCV en julio de 2024). Sin embargo, no es lo mismo si de lo que se trata es de aplicar esta tecnología con fines diferentes a la promoción de la salud, o cuando lo que se pretende es modificar células del tejido germinal, lo que podría trascender a las siguientes generaciones, como se ha explicado.

Aunque en muchos países está autorizada la selección de embriones tras un diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) para eludir determinadas patologías monogénicas o alteraciones cromosómicas, las dificultades son mayores en su aplicación para caracteres complejos en los que están implicados sistemas poligénicos.

Sobre la aplicación del DGP para la estimación del llamado “riesgo poligénico” ya expusimos, en nuestro anterior artículo **La eugenesia liberal y el diagnóstico genético preimplantatorio**, el escaso valor de los cálculos que se hacen, que ofrecen en realidad una estimación confusa del riesgo probabilístico, en comparación de la certeza que ofrece este tipo de análisis en enfermedades monogénicas.

En el modelo matemático que aplican Viescher y col. para la utilización del HPE de varios desordenes relacionados con los sistemas poligénicos, se concluye que solo una pequeña proporción de las ediciones podría reducir significativamente el riesgo, lo que solo sería posible cuando la edición del genoma heredable sea factible, segura y aplicable a gran escala en células germinales y embriones. Un escenario para el que según los autores del artículo harán falta no menos de tres décadas.

La detección y evaluación de las diferencias genómicas en sistemas poligénicos

Para conocer y evaluar las variantes genéticas que se asocian estadísticamente al tipo de enfermedad o rasgo poligénico que se desea modificar, se parte del análisis de un tipo de marcadores moleculares del genoma: las diferencias de una sola base (SNPs). El análisis se facilita comparando los genomas de miles de muestras del genoma completo (GWAS) previamente estudiados y disponibles en bases de datos.

El método se basa en la comparación del genoma de quienes tienen en común una manifestación fenotípica con los que no la tienen. Es decir, se buscan los SNPs comunes en personas con una enfermedad o un rasgo específico, bajo el supuesto de que las diferencias detectadas se relacionan con el fenotipo de que se trate.

Dado que se analizan sistemas poligénicos, es decir, múltiples “loci” distribuidos por todo el genoma, los SNPs detectados ofrecen un mapa de regiones del genoma relacionadas con la diferencia fenotípica, pero eso no significa que se haya localizado uno o varios genes candidatos en concreto. Se trata solo de regiones del genoma que influyen en mayor o menor medida en la manifestación fenotípica total del carácter poligénico de que se trate.

Aunque se utiliza una puntuación de riesgo poligénico (PRS), cálculo estadístico que evalúa las probabilidades de que una persona tenga o desarrolle una afección médica o un fenotipo determinado, ni es posible evaluar la importancia relativa de las diferentes variantes genómicas detectadas ni estos datos son suficientes. Se basan solo en la presencia o ausencia de pequeñas variantes distribuidas por el genoma, pero no tienen en cuenta factores ambientales u otros que intervienen especialmente en los sistemas poligénicos.

GWAS, por tanto, permite descubrir zonas del genoma o vías de señalización presuntamente implicadas en un fenotipo determinado.

Pero, es importante indicar que la mayoría de las diferencias de SNPs estadísticamente más significativos se encuentran en regiones no codificantes (intrones o regiones intergénicas), lo que dificulta la demostración de su papel causal. Además, puede haber sistemas poligénicos sin variantes de grandes efectos, de modo que si lo que se pretende es aplicar HPE para modificar el genoma, el cambio solo se lograría editando muchos “loci”, lo que no es técnicamente posible a corto plazo.

Además, existen más problemas relacionados con la evaluación de las variantes de los SNPs encontradas en los caracteres poligénicos, en los que se basa la edición genómica propuesta por Viescher y col. en células germinales o embrionarias. Los mismos autores señalan estas dificultades:

- No es posible predecir el grado de variación en la prevalencia de una enfermedad que se conseguiría tras aplicar el HPE a cada región del genoma implicada. Como queda dicho, estos estudios no identifican alelos causales, sino solo variantes genéticas comunes que están vinculadas con la enfermedad o el rasgo que se pretende modificar. Por ejemplo, según el modelo de estos autores, la aplicación de la edición genómica a 10 variantes SNPs presumiblemente implicados en la enfermedad de Alzheimer, solo reduciría la prevalencia de la enfermedad en menos de un 0,6% de la población de embriones modificados. Aun suponiendo una eficacia total de la edición genómica, dado que cada individuo puede diferenciarse de otro en las variantes SNPs que posee su genoma, no todos se beneficiarán por igual de la edición poligénica.
- Aunque la edición génica con la técnica CRISPR-Cas9 ofrece un campo de investigación muy activo y prometedor, su aplicación es aún insegura y puede ser fuente de errores, especialmente por sus efectos “off-target”, es decir, no buscados e impredecibles en sus consecuencias. Estos pueden ser particularmente graves si se trata de modificar genes en las células germinales o en los embriones, tanto en los individuos desarrollados a partir de los mismos como en sus descendientes.
- Muchas variantes asociadas con enfermedades poligénicas pueden tener “efectos pleiotrópicos”. La “pleiotropía” o “polifenia”, es la producción de efectos fenotípicos aparentemente no relacionados con una variante genética particular, lo que es debido a un efecto múltiple del gen en el metabolismo durante el desarrollo embrionario^[2]. En estas

condiciones es imposible predecir los efectos secundarios de la edición génica en los embriones o en la línea germinal.

- Del mismo modo, pueden darse “efectos epistáticos”^[2]. Es decir, efectos de la interacción de un gen sobre la expresión fenotípica de otro u otros genes no alélicos. Tampoco está garantizado que se sumen los efectos positivos de diferentes variantes implicadas en un rasgo o enfermedad poligénica.
- No se contempla el factor ambiental. Los alelos que fuesen favorables o “protectores” en un medio ambiente podrían no serlo en otros entornos, hoy o en el futuro. A falta de datos sobre personas que llevan varias variantes protectoras raras, la aditividad no está garantizada para todos los ambientes. De hecho, hay variantes de riesgo que tienen efectos muy variables en diferentes entornos y circunstancias de la vida.

A pesar de todos los inconvenientes indicados Viescher y col. insisten en su modelo matemático como base para evaluar la aplicación de la tecnología HPE cuando ello sea factible y resulte segura a gran escala en embriones o en la línea germinal.

Alelos raros protectores

Los autores proponen reducir el riesgo de una enfermedad en la generación siguiente introduciendo en los genomas de los embriones procedentes de la **fecundación in vitro**, los “alelos raros protectores”. Al margen de las dificultades antes señaladas, hay mucha diferencia en los efectos de estos alelos en sistemas poligénicos respecto a los monogénicos.

Así, para estos últimos, hay alelos de determinados genes, que siendo poco comunes en la población se conoce su influencia contra una enfermedad en sus portadores^[3]. Su adquisición en individuos no portadores, por medio de una edición CRISPR-Cas9, conferiría una especie de “profilaxis genómica” a los embriones en que se aplicara.

Este fue el objetivo del investigador chino **He Jiankui**, de la Universidad de Shenzhen, quien, al margen de las normas reguladoras y de cualquier tipo de prudencia en este tipo de investigaciones, dio a conocer la aplicación de la edición genómica en embriones humanos, que fueron implantados y dieron como resultado, según afirmó, el nacimiento de las niñas gemelas Lulu y Nana en noviembre de 2018.

Su idea, no demostrada era la de modificar el gen *CCR5*, hacia un ‘alelo protector’ frente al virus del SIDA. Hay que tener en cuenta el hecho de que, aunque el padre fuese seropositivo para el VIH, las niñas no tenían por qué adquirir una enfermedad infecciosa salvo exposición, por lo que la realización de la edición genética era totalmente imprudente e innecesaria. Fue una locura de **consecuencias imprevisibles** para unas niñas cuyo desarrollo habrá que seguir a lo largo de su vida.

Consideraciones bioéticas

El artículo que comentamos tiene al menos la utilidad de provocar un debate sobre un tipo de tecnología, la edición poligénica heredable, que, aunque está aún lejos de ser aplicable en la práctica, plantea dilemas éticos que se añaden al cúmulo de dificultades técnicas y consecuencias señaladas, lo que califica de irresponsable y precipitada su propuesta, formulada con la confianza con que aparece en la publicación que comentamos.

En primer lugar, debe señalarse el problema de la utilización de los embriones obtenidos por fecundación in vitro, que, como queda dicho, son vidas humanas en la fase inicial de su desarrollo. Esto supone un encarnizamiento reproductivo debido a la selección y eliminación de miles de embriones procedentes de estas técnicas, bien por no portar la combinación genética deseada o por efecto de la manipulación tecnológica.

Además, se implementa una evaluación fenotípica, clasificando a los individuos en mejores o peores en función de sus características heredables lo que, desde todos los puntos de vista, es un procedimiento eugenésico semejante a la “eugenesia social” de principios del siglo XX.

Es utópico pensar que la edición génica se pueda aplicar a sistemas poligénicos relacionados con enfermedades complejas, cuando ni siquiera existen las condiciones y garantías de una utilización asequible para tratar enfermedades simples monogénicas.

En efecto, deben tenerse en cuenta los problemas de falta de precisión de una tecnología que solo ha permitido la aprobación por parte de las agencias europea (EMA) y americana del medicamento (FDA) de un par de tratamientos de enfermedades monogénicas, hipercolesterolemia y hemoglobinopatías, a un coste económico prohibitivo para un sistema público de salud, y, mucho más, para una economía privada. Hoy estamos lejos de poder garantizar la inexistencia de efectos secundarios y resultados inesperados, que pueden resultar devastadores especialmente en los niños provenientes de embriones editados genéticamente.

De hecho, los autores reconocen el riesgo de recrear una etapa eugenésica semejante a la que ocurrió a finales del siglo XIX y principios de XX, para lo que proponen potenciar el respeto a la libertad individual, garantizar la privacidad, evitar la discriminación o la estigmatización por razones genéticas y estimular valores sociales como la diversidad e igualdad.

Del mismo modo, abogan por que los estados no impongan su visión del bienestar, ni el uso de medidas coercitivas para alentar la aplicación del HPE al margen de la Medicina.

Todo eso está bien, pero siendo realistas no sería necesario, dada la quimera de su aplicación presente y previsiblemente futura. Se trata de una utopía en el sentido de que la HPE que se plantea solo sería de aplicación a los embriones provenientes de la fecundación in vitro, por lo que, aun pensando en que supusiera alguna ventaja para la mejora de la salud, solo beneficiaría a un porcentaje mínimo de la población humana.

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) estima que en 2023 habían nacido unos 12 millones de niños en el mundo por esta tecnología, y que para el 2100, se alcanzarán los 400 millones, lo que representará alrededor del 3% de la población mundial. Se supone que el 97% restante, que personaliza la población procedente de fecundación natural, quedaría al margen de una tecnología cuyas ventajas solo las ven sus proponentes.

Otro problema que se plantea es el referido al establecimiento de los límites en cuanto al tipo de modificaciones que se pretende llevar a cabo en las poblaciones humanas mediante estas técnicas de edición genética, ya que algunos no se conformarán con la eliminación de las enfermedades debidas a sistemas monogénicos o poligénicos, sino que incluirán entre sus objetivos de mejoramiento otros caracteres relacionados con rasgos físicos o de bienestar, como la inteligencia, la talla, la longevidad, etc., lo que entra dentro de la órbita de los objetivos de los transhumanistas.

Es preciso insistir en que, para este tipo de caracteres se podrían conseguir las cotas de mejoramiento o bienestar deseado mediante acciones ajenas a la edición genética, encaminadas a mejorar el ambiente, factor extraordinariamente importante en el bienestar

humano y en especial en las manifestaciones fenotípicas de los caracteres poligénicos. Es decir, mediante acciones encaminadas a mejorar las condiciones de vida, los hábitos, la educación, la alimentación o las oportunidades de desarrollo físico y cultural.

Nicolás Jouve. Catedrático Emérito de Genética de la Universidad de Alcalá

Ex miembro del Comité de Bioética de España. Miembro del Observatorio de Bioética de la UCV

Bibliografía

- [1] Visscher, P.M., Gyngell, C., Yengo, L. *et al.* Heritable polygenic editing: the next frontier in genomic medicine? *Nature* 637, 637–645 (2025)
- [2] Rieger, R., Michaelis, A., Green M.M. « Glossary of Genetics and Cytogenetics». Classical and Molecular". Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1976.
- [3] Rutter, L.A., MacKay, M.J., Cope, H. *et al.* Protective alleles and precision healthcare in crewed spaceflight. *Nat Commun* 15, 6158 (2024).