

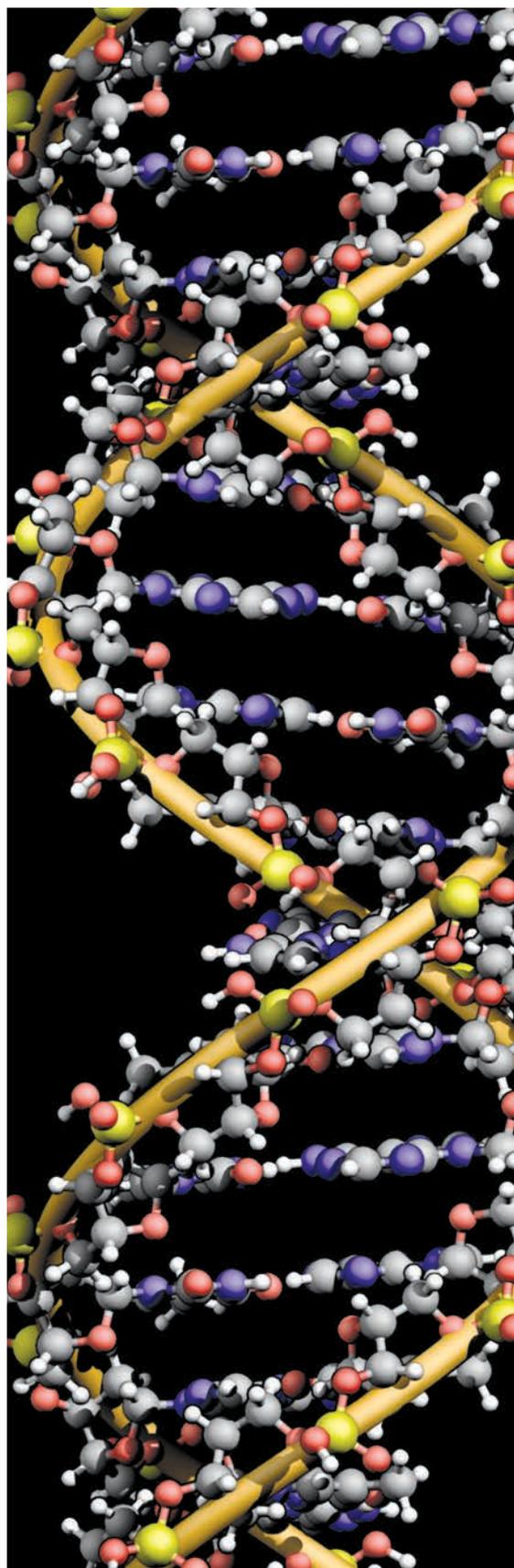
## LULU Y NANA: MÁS CERCA DE GATTACA

Salvador Fabela

Tenía diecisiete años cuando vi *Gattaca*, la película de ciencia ficción que muestra una sociedad donde la manipulación genética en seres humanos es una cuestión rutinaria. Los individuos genéticamente superiores se sitúan en los peldaños más altos de la sociedad, mientras que los inferiores son desechables. En aquel entonces salí de la sala de cine consternado por tal escenario distópico, aunque en 1997 la edición genética pareciera muy lejana, casi imposible. Veintiún años después, un biofísico chino llamado He Jiankui anunció en YouTube (manera poco ortodoxa de proceder en el quehacer científico) que había logrado manipular y editar *in vitro* el genoma de dos embriones humanos, que finalmente culminaron en la gestación de dos gemelas sanas: Lulu y Nana.

La noticia fue condenada de inmediato por las comunidades de científicos y filósofos del mundo, particularmente en Occidente. Algunos afirmaban que la técnica empleada para dicho propósito, conocida como CRISPR (sigla de Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas de información genética, en español), era todavía imperfecta para utilizarse en modelos que no fuesen cultivos celulares y animales controlados en un laboratorio; otros visualizaban la posible cura o mitigación de enfermedades de origen genético (como la diabetes tipo I, insuficiencias cardiovasculares e incluso distintos tipos de cáncer); en

Esquema de la estructura del ADN. Imagen de Zephyris, 2011 © ▶



tanto que algunos más temieron que este logro pudiera comenzar un proceso de eugenesia que nos convertiría, a la postre, en una sociedad similar a la que imaginó el cineasta Andrew Niccol en *Gattaca*. Esto último —considerando las herramientas tecnológicas actuales— me parece un temor infundado: todavía no tenemos suficiente conocimiento sobre regulación genética ni epigenética para poder “diseñar” un embrión con inteligencia superior o con las habilidades atléticas propias de un campeón olímpico.

### **CRISPR: UNA HERRAMIENTA MULTIFUNCIONAL**

Los CRISPR son una elaborada estrategia que ayuda a la supervivencia de arqueas y bacterias. Su función, semejante a la de un sistema inmune primitivo, es eliminar agentes extraños que podrían dañarlas. En el microscópico mundo bacteriano todo el tiempo hay intercambio de información genética, pero algunas veces el ácido desoxirribonucleico (ADN) puede provenir de bacterias muy distintas entre sí, y eso puede afectar negativamente sus ciclos de vida e incluso provocar su muerte. En este escenario, los CRISPR entran en acción y eliminan el ADN ajeno para mantener el bienestar de la bacteria. Es un sistema tan fino y exacto que puede rastrear ese ADN ajeno y eliminar sólo la región específica donde éste se aloja.

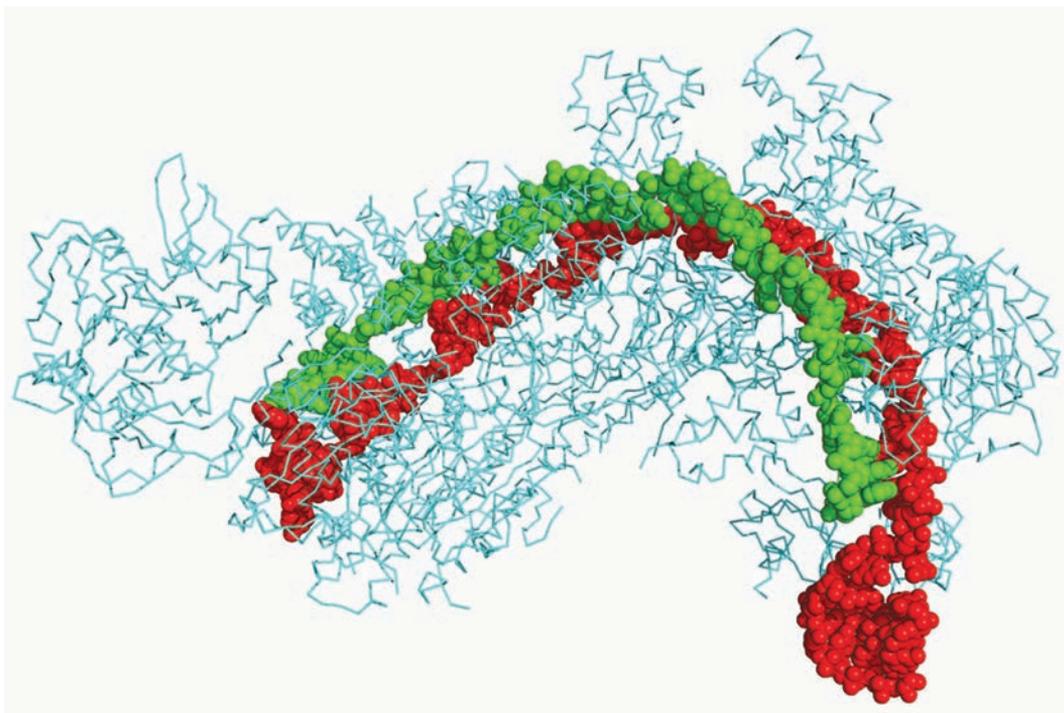
Algunas personas conciben los CRISPR como unas tijeras moleculares o un bisturí que corta con precisión la secuencia dañina, pero esa visión resulta un tanto limitada, por lo que prefiero compararlos con una impresora multifuncional. Esos aparatos pueden escanear, fotocopiar e imprimir, algo que hasta hace unos años requería tres unidades independientes. Los CRISPR son un multifuncional mi-

croscópico, capaz no sólo de cortar secuencias de ADN, sino también de reparar material genético dañado o de insertar información nueva, todo ello en una región específica, sin cometer ningún error.

La manera en que actúan los CRISPR se entendió y caracterizó sin otro propósito que *saber* cómo funcionaban. En 2012 ocurrió un punto de inflexión cuando, atraídos por la precisión de este sistema, varios investigadores comenzaron a modificar los CRISPR para usarlos en células animales. El objetivo a largo plazo podría ser atenuar o curar enfermedades congénitas. Por ejemplo la fenilcetonuria, enfermedad caracterizada por un defecto en el ADN que impide procesar un aminoácido y puede derivar en retraso mental o incluso causar la muerte a recién nacidos si no se detecta a tiempo. En teoría, afinando los CRISPR para seres humanos se podría localizar y corregir definitivamente esta anomalía, sin ningún efecto secundario. Gracias a las potenciales aplicaciones de los CRISPR y su importancia en la edición genética, Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier recibieron el premio Nobel de Química 2020. Estas dos científicas unieron sus grupos de investigación independientes (en Estados Unidos y Francia, respectivamente) y sentaron las bases para que el sistema pudiera editar *in vitro* regiones específicas de la secuencia genética.

### **LOS EXPERIMENTOS CON LAS GEMELAS LULU Y NANA**

Tras concluir sus estudios de posgrado en Estados Unidos, He Jiankui volvió a China y montó un laboratorio para ahondar en sus investigaciones sobre varios modelos de CRISPR. La regulación en China para modificar genéticamente embriones humanos es laxa en compa-



Estructura de un complejo de CRISPR de RNA unido a su ADN objetivo. Imagen de Boghog, 2018 ©

ración con los marcos jurídicos de Europa y Estados Unidos. El científico editó el genoma de embriones humanos con el propósito de eliminar el receptor CCR5, involucrado en la entrada en células humanas del virus de inmunodeficiencia humana, conocido como VIH.

Aunque en principio la propuesta suena razonable, el problema estriba en que no se conocen todas las funciones del CCR5 en los seres humanos, por lo que eliminarlo definitivamente podría acarrear a largo plazo efectos secundarios desconocidos. Muchos reportes demuestran que cuando la tecnología de los CRISPR se usa en células de mamíferos, la modificación no sólo ocurre en el fragmento de ADN para la que fue diseñada, sino también en otras regiones de la secuencia genética. Esto supone un problema grave, ya que podría actuar en zonas del ADN asociadas con funciones fisiológicas importantes y afectar también la maquinaria celular, con serias consecuencias.

Este fenómeno, conocido como *off-target*, es el principal problema técnico del sistema.

He Jiankui y su equipo reclutaron parejas infectadas con VIH con la promesa de generar inmunidad para sus hijos si aceptaban entrar en el estudio clínico. Aparentemente, los documentos de consentimiento que firmaron los participantes tenían información sesgada e incompleta y no fueron aprobados previamente por ningún comité de ética. Si bien el objetivo del científico era lograr que las hermanas Lulu y Nana fueran inmunes al VIH (aunque sus padres portaran el virus), existen protocolos confiables para lograrlo que involucran procedimientos mucho más simples que una innecesaria edición genética. Una investigación del gobierno chino determinó que el científico falsificó algunas de las formas de autorización aprobadas y contravino los lineamientos internacionales para hacer estudios clínicos en humanos. El procedimiento técnico realizado an-

tes del nacimiento de Lulu y Nana no se conoce ya que, tras el anuncio en YouTube y la presentación parcial de sus resultados en un congreso internacional, al menos dos revistas arbitradas de alto impacto se negaron a publicar el trabajo debido a serias faltas éticas en el estudio.

Lo que sabemos, basados en la presentación de He en ese congreso, es que su trabajo involucra una versión de CRISPR diseñada por su grupo, que editaría sin errores secundarios (los *off-targets*) secuencias genéticas no sólo en cultivos celulares, sino también en ratones e incluso chimpancés. Tras el supuesto triunfo en modelos animales, habría decidido probarlo en embriones humanos. Según He, Lulu y Nana

la Universidad de Ciencia y Tecnología del Sur de China y, después de un proceso judicial, se le impusieron 18 meses de prisión, así como una multa de 70 mil dólares por la falsificación de documentos.

## GOOGLE Y GATTACA

En 2019 la empresa estadounidense Verve Therapeutics anunció la recaudación de 60 millones de dólares para probar CRISPR en humanos adultos, con la finalidad de prevenir enfermedades cardíacas. El principal inversionista es Alphabet, el conglomerado dueño de Google, lo cual muy posiblemente siente las bases para el próximo escenario genético mundial: todo

## *Estaríamos frente a los primeros humanos de la historia modificados genéticamente.*

no tendrían modificaciones secundarias en su genoma, por consiguiente quedaría demostrado que su metodología tuvo éxito. Estaríamos frente a los primeros humanos de la historia modificados genéticamente.

Por cuestiones de privacidad, las verdaderas identidades de Lulu y Nana estarán resguardadas por un periodo indefinido, aunque las autoridades chinas se comprometieron a monitorear su salud hasta que alcancen los treinta años de edad. No existe manera de revisar o corroborar los datos y dichos de He Jiankui debido al veto mundial impuesto a su investigación. Yo abogaría por la liberación de los detalles experimentales, ya que esto permitiría analizar de forma objetiva su trabajo y supondría la culminación de una historia científica única. Tras el escándalo, He fue despedido de

apunta a que la guerra científica entre China y Estados Unidos se expandirá al terreno privado, donde los recursos pueden fluir casi ilimitadamente. Las empresas que logren modificaciones genéticas exitosas mediante CRISPR en humanos adultos (¡o en embriones!) podrán ofrecer esta tecnología para la gente que quiera (y pueda) acceder a ella. Es probable que veamos en el corto plazo medicina personalizada que mejore la salud, o que resuelva problemas genéticos hereditarios, y así sea posible ofrecer soluciones definitivas a enfermedades que antes eran incurables. ¿Será que los acaudalados podrán mejorar su salud y esperanza de vida, separándose aún más de quienes no pueden hacerlo? ¿Es posible que la cinta *Gattaca* haya logrado prever este escenario? Retomemos el tema dentro de diez años. **U**