CÁTEDRA INTERNACIONAL DE BIOÉTICA JÉRÔME LEJEUNE

Informe sobre el uso de la edición genética de la Trisomía 21 mediante la técnica CRISPR/Cas9

Madrid | 27 de marzo de 2025

Índice

I. El estudio
II. Las etapas
III. La técnica CRISPR/Cas9
IV. Desafíos técnicos y éticos
V. El posicionamiento de la Fundación Jérôme Lejeune y de la Cátedra Internacional de Bioética Jérôme Lejeune

El estudio

Un equipo de investigadores de varias instituciones japonesas, liderado por Ryotaro Hashizume[1], ha desarrollado un método innovador para eliminar el cromosoma extra de la Trisomía 21, característica de las personas con Síndrome de Down, utilizando el sistema CRISPR/Cas9. Aparentemente este avance, publicado en *PNAS Nexus* en febrero 2025, representa un hito en la investigación de esta condición genética.

La Trisomía 21 es una anomalía genética que afecta a uno de cada 700 niños nacidos vivos y es la causa de una discapacidad intelectual que puede ir acompañada de otras alteraciones funcionales, no necesariamente graves, de los sistemas nervioso, cardiaco, digestivo e inmunológico, entre otros[2].

El primer intento experimental de intervención genética sobre esta trisomía se realizó con células trisómicas obtenidas de tejidos de una persona con Trisomía 21. El estudio fue descrito en 2013 por el grupo dirigido por la Dra. Jeanne B. Lawrence[3], quien descubrió que el tránsito XIST (un ARN largo que, en situaciones fisiológicas, inactiva uno de los dos cromosomas X presentes en las células femeninas) también era capaz de silenciar uno de los tres cromosomas 21 cuando se inyectaba adecuadamente en una célula con Trisomía 21.

[1] Cfr. Hashizume, R., Wakita, S., Sawada, H., Takebayashi, S., Kitabatake, Y., Miyagawa, Y., Hirokawa, Y.S., Imai, H., Kurahashi, H. "Trisomic rescue via allele-specific multiple chromosome cleavage using CRISPR-Cas9 in trisomy 21 cells". *PNAS Nexus*, Vol. 4, Issue 2, February 2025, pgaf022. https://academic.oup.com/pnasnexus/article/4/2/pgaf022/8016019

[2] Cfr. Jouve, N., Tudela, J., "¿Es posible silenciar un cromosoma 21 en el síndrome de Down?", Observatorio de Bioética UCV, 4 marzo, 2025. https://www.observatoriobioetica.org/2025/03/es-posible-silenciar-el-cromosoma-21-en-el-sindrome-de-down/10003647

[3] Cfr. Fundación Iberoamericana Down21, Flórez, J., "La tecnología CRISPR-Cas9 anula el tercer cromosoma 21 extra en células trisómicas", 3 marzo 2025. https://www.down21.org/noticias/4377-la-tecnologia-crispr-cas9-anula-el-tercer-cromosoma-21-extra-en-celulas-trisomicas.html

C/ Esparteros 11, 1º | 28012 (Madrid) | T. (+34) 919 541 740 | www.fundacionlejeune.es

Por otra parte, el método desarrollado por el equipo japonés para eliminar el cromosoma 21 supernumerario utiliza el método de edición genómica CRISPR/Cas9 para identificar varias decenas de guías de ARN y actuar sobre muchos segmentos de uno de los 3 cromosomas 21, y siempre el mismo, procedentes de fibroblastos de la piel de un paciente bebé con Trisomía 21.

El segmento debe ser modificado mediante la guía de la molécula ARN (ácido ribonucleico) especialmente diseñada para guiar una enzima hacia una secuencia determinada del ADN. La enzima Cas9 se une al ARN y juntos funcionan como tijeras moleculares para destruir el ADN en el lugar elegido. A continuación, la célula modificada conserva únicamente dos copias del cromosoma 21, una de cada progenitor, corrigiendo así la Trisomía[4].

El objetivo del modelo desarrollado es intentar destruir el cromosoma concreto de más, tras haber detectado si este pertenece al padre o a la madre, lo que constituye una de las principales dificultades experimentales del trabajo, ya que los tres cromosomas 21 tienen los mismos genes, aunque porten alelos diferentes. Para ello, dado el funcionamiento de la tecnología CRISPR/Cas9 que comporta la acción de decenas de ediciones génicas independientes y simultáneas a múltiples loci del mismo cromosoma 21, es necesario ejercer su acción sobre "alelos específicos"[5] de ese cromosoma sin afectar a los otros dos[6].

Las etapas

El estudio concreto, objeto de este informe, consta de varias etapas: en primer lugar, se identifica el origen del tercer cromosoma 21 presente en las células: si es materno (lo más frecuente) o paterno. De hecho, aunque ambos son muy similares en la composición y secuencia de sus genes, puede haber pequeñas diferencias entre ellos. El objetivo es eliminar una de las duplicaciones, ya sea la materna o la paterna.

En segundo lugar, una vez conocido el origen de la duplicación, se utiliza la técnica CRISPR/Cas9 dirigiéndola hacia uno de los cromosomas duplicados. De esta forma, el cromosoma 21 extra se corta en numerosos fragmentos hasta su completa destrucción.

Finalmente, el objetivo que se persigue es restablecer la normalidad cromosómica en las células trisómicas, conservando solo dos cromosomas 21, uno materno y otro paterno.

El estudio demostró que la técnica empleada no sólo es útil para destruir el cromosoma 21 extra en células troncales pluripotentes, sino también en células diferenciadas[7], tanto durante la división celular como en reposo[8].

La técnica CRISPR/Cas9

El sistema CRISPR/Cas9 es una herramienta para la edición del genoma. Esta técnica utiliza la ruptura de la doble cadena de ADN (DSB[9]) en lugares específicos. Las células reparan de forma

[4] Cfr. *Ibid*. https://www.down21.org/noticias/4377-la-tecnologia-crispr-cas9-anula-el-tercer-cromosoma-21-extra-en-celulas-trisomicas.html
[5] Variantes de un mismo gen que se encuentran en posiciones específicas en los cromosomas.
[6] Cfr. Jouve, N., Tudela, J. 2025. https://www.observatoriobioetica.org/2025/03/es-posible-silenciar-el-cromosoma-21-en-el-sindrome-de-down/10003647
[7] Células que se convierten en otro tipo celular más especializado.
[8] *Cfr*. Fundación Iberoamericana Down21, 2025. https://www.down21.org/noticias/4377-la-tecnologia-crispr-cas9-anula-el-tercer-cromosoma-21-extra-en-celulas-trisomicas.html
[9] Ruptura de Doble Hebra (*Double Strand Break*).

C/ Esparteros 11, 1º | 28012 (Madrid) | T. (+34) 919 541 740 | www.fundacionlejeune.es

natural estas rupturas mediante recombinación homóloga (HEJ) o unión de extremos no homólogos (NHEJ), procesos en los que intervienen enzimas reparadoras como las polimerasas y las ligasas, influidas por el estado de la cromatina y la fase del ciclo celular[10].

Para lograr la eliminación completa del cromosoma (en lugar de su reparación), los investigadores del estudio alteraron los mecanismos de reparación del ADN utilizando ARN anti-sentido para bloquear la actividad de los genes reparadores. Al impedir la reparación e inducir múltiples cortes en el cromosoma diana, aumentaron significativamente su frecuencia de eliminación[11].

La técnica CRISPR/Cas9 puede ser utilizada en distintos niveles: en la línea somática, en la línea germinal y la embrionaria. El experimento en cuestión se realizó en células pluripotentes inducidas de la línea somática cultivadas *in vitro* y obtenidas de fibroblastos de la piel de un bebé con Trisomía 21. El nivel de acción (somático, germinal o embrionario) es importante a la hora de valorar la ética de la intervención, así como los posibles riesgos para la salud e integridad física del ser humano sobre el que se realice la intervención. El uso de CRISPR/Cas9 en la línea germinal y embrionaria no es ético y está prohibido, en primer lugar, porque supone la investigación con embriones humanos y, en segundo lugar, por razones de seguridad, ya que podría producir efectos *off-target* desconocidos pudiendo generar alteraciones en la descendencia. En el caso concreto objeto del estudio se ha trabajado mediante CRISPR/Cas9 en la línea somática, pero eliminando completamente el cromosoma extra. Desconocemos por completo cuáles pueden ser las consecuencias de su eliminación y aplicación futura a un humano, lo que ha de llevarnos a la prudencia y a la responsabilidad en su uso y aplicación.

CRISPR/Cas9 también puede ser utilizado con finalidad terapéutica (como es este caso) o mejorativa, para aumentar capacidades o incluir caracteres que no se tenían hasta ese momento. La valoración bioética también varía según la finalidad, pudiendo la segunda, la finalidad mejorativa, incluir capacidades hasta ahora inéditas en la estirpe humana, cuyos efectos son desconocidos y que podría generar desigualdades.

Desafíos técnicos y éticos

Los hallazgos del estudio japonés, sin lugar a duda, abren nuevas perspectivas y, aunque se encuentren todavía en una fase temprana de investigación, plantean ya cuestiones técnicas y bioéticas que no pueden pasar desapercibidas.

Ante todo, desde el punto de vista estrictamente técnico, el proceso de modificación genética de células *in vitro* (por ejemplo, en cultivos de laboratorio) difiere significativamente de la edición genómica *in vivo* (por ejemplo, intervenciones en cigotos), donde las alteraciones pueden propagarse por todas las células del futuro organismo, lo que hace de esta técnica algo imprevisible. Esto remite a la prudencia y precaución en su uso.

De momento, y mediante Diagnóstico Genético Preimplantatorio, no se puede confirmar la existencia de la Trisomía 21 hasta que el embrión posea al menos 6-8 células[12]. Si este mismo

[10] Doudna, J. A., & Charpentier, E., 2014. "The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9". Science, 346(6213), 1258096. https://www.science.org/doi/10.1126/science.1258096
[11] Cfr. Jouve, N., Tudela, J. 2025. https://www.observatoriobioetica.org/2025/03/es-posible-silenciar-el-cromosoma-21-en-el-sindrome-de-down/10003647
[12] *Cfr*. Jouve, N., Tudela, J. 2025. https://www.observatoriobioetica.org/2025/03/es-posible-silenciar-el-cromosoma-21-en-el-sindrome-de-down/10003647

estudio se realizara sobre embriones humanos se estaría experimentando sobre ellos, suponiendo perdida de embriones humanos. La posición de la Cátedra Internacional de Bioética Jérôme Lejeune y de la Fundación Jérôme Lejeune es contraria a la experimentación en embriones humanos por considerar que esta práctica puede dañar su integridad física y su vida, significa hacer un uso instrumental del ser humano y, además, en este caso, con efectos completamente desconocidos.

Si bien es verdad que el estudio en cuestión se ha realizado en células somáticas[13] obtenidas de la piel de un bebé con Trisomía 21, lo que resulta menos problemático desde el punto de vista ético porque los cambios realizados no serán hereditarios, desconocemos de qué manera podría afectar al mismo bebé si estas células "ya curadas" se volvieran a aplicar sobre él. Deben considerarse cuidadosamente cuáles podrían ser los beneficios para el bebé o posibles riesgos desconocidos que se pudieran causar. Tampoco sabemos qué efectos podría tener una terapia de este tipo en la alteración de la identidad del sujeto sobre el que se realiza la experimentación.

Sin lugar a duda, conforme al principio de no maleficencia, *primum non nocere*, esta técnica no debería utilizarse en la línea germinal o embrionaria, lo que supondría experimentación en embriones humanos. Además, las consecuencias y los efectos *off-target* permanecen desconocidos e imprevisibles. Debería pasar antes por ética de la investigación preclínica en animales y descartar en varias generaciones daños posibles. Sin ánimo de ser pesimistas en su uso, pero sí realistas, podemos decir que esta se podría utilizar en la línea somática tras haber realizado la misma experimentación previamente en animales y haber descartado todo daño posible al menor y al adulto portador de Trisomía 21. En el caso hipotético de aplicación futura de esta técnica a embriones o células germinales (lo que provocaría cambios hereditarios) se plantean serias preocupaciones éticas por la alteración del genoma humano y los efectos no deseados que se puedan transmitir a las generaciones futuras.

El estudio comenta que: "en futuras investigaciones, nos enfocaremos en comprender mejor el mecanismo de pérdida de los cromosomas tratados con CRISPR/Cas9, así como en evaluar las posibles consecuencias a largo plazo de que estas modificaciones persistan en el genoma"[14]. Es decir, los mismos investigadores son conscientes de los posibles riesgos que entraña la técnica y que estos deben ser estudiados.

Es importante considerar también la cuestión del acceso a esta técnica, a saber, en estos momentos es todavía una tecnología médica avanzada, y existe el riesgo de que esta tecnología no esté disponible para todos, lo que podría aumentar las desigualdades sanitarias existentes.

Por último, la posibilidad de intervenir genéticamente para corregir la Trisomía 21 puede reforzar las actitudes negativas hacia las personas con esta discapacidad intelectual y provocar una mayor estigmatización y discriminación. La disponibilidad de esta tecnología puede también influir en las decisiones de carácter eugenésico relacionadas con el aborto si su aplicación resulta no ser tan exitosa.

[13] Células no reproductivas.
[14] Cfr. Hashizume, R., Wakita, S., Sawada, H., Takebayashi, S., Kitabatake, Y., Miyagawa, Y., Hirokawa, Y.S., Imai, H., Kurahashi, H., 2025, p.10. https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgaf022

Según Elise Saunier-Vivar, Directora de Investigación de la Fundación Jérôme Lejeune en Paris, que se dedica a la investigación y atención de personas con Trisomía 21 y otras discapacidades intelectuales con base genética, este estudio es interesante e innovador pero todavía está muy lejos del objetivo clínico, y su seguridad es todavía un reto científico[15].

Desde la Cátedra Internacional de Bioética Jérôme Lejeune consideramos que el desarrollo de nuevas tecnologías destinadas al tratamiento de las personas con discapacidad intelectual con base genética ha de tener siempre en el centro el valor intrínseco de dicho ser humano, su dignidad y el bien de la persona desde el momento de su concepción. Estas técnicas, todavía en un estadio muy temprano de desarrollo, pueden servir de forma positiva para ampliar el conocimiento y sensibilizar a la sociedad sobre la importancia del cuidado de la vida humana vulnerable a pesar de su discapacidad.

Consideramos que es un avance en conocimiento, pero hacemos un llamamiento a la prudencia y a la responsabilidad en el uso de este tipo de investigaciones, para no generar falsas expectativas en las familias de los pacientes y no promover un posible daño a seres humanos portadores de Trisomía 21.

Asimismo, y por esta razón, consideramos que debe evitarse el uso de CRISPR/Cas9 en la línea germinal y embrionaria por ser todavía inseguro, de efectos *off-target* y consecuencias imprevisibles.

Por último, consideramos ético promover estudios a nivel somático siempre y cuando se garantice la salud y la seguridad del paciente, en este caso un bebé con Trisomía 21 a corto, medio y largo plazo. Teniendo en cuenta que también en la línea somática se podrían producir efectos *off-target*[16], todo estudio posterior debe ser precedido previamente de estudios preclínicos en animales y debe ser garantizada su seguridad y beneficio durante y posteriormente al mismo.

[15] Cfr. Gènéthique magazine, 26 febrero 2025. https://www.genethique.org/trisomie-21-des-chercheurs-suppriment-le-3e-chromosome-in-vitro/

[16] Cfr. Observatorio de Bioetica UCV, 2020. https://www.observatoriobioetica.org/2020/06/una-investigacion-combina-los-avances-en-edicion-genetica-con-el-potencial-terapeutico-de-las-celulas-madre/33468

C/ Esparteros 11, 1º | 28012 (Madrid) | T. (+34) 919 541 740 | www.fundacionlejeune.es