

2034, GENÉTICA

APRENDIENDO A USAR LAS TIJERAS MOLECULARES

EL DESCUBRIMIENTO DEL SISTEMA CRISPR HA REVOLUCIONADO LA BIOLOGÍA. SUS APLICACIONES EN BIOMEDICINA, BIOTECNOLOGÍA, AGRICULTURA Y GANADERÍA NO HAN HECHO MÁS QUE EMPEZAR

años desde que las investigadoras Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier sugirieran que el sistema CRISPR podría utilizarse para editar genes con eficacia y precisión.

Las CRISPR no son las únicas herramientas de edición genética que conocemos, pero sí son las más simples, eficaces, asequibles y versátiles. Todas ellas cortan el ADN en lugares precisos y, con ello, promueven cambios específicos, mutaciones, en el genoma. Son como el ratón del ordenador con el que llevamos el cursor a la palabra que tenemos que corregir. Borrarnos las letras erróneas e introducimos las correctas. Esta es la relevancia de la tecnología de edición genética, capaz de localizar y promover el cambio en secuencias determinadas del genoma.

La edición genética mediada por CRISPR, las tijeras moleculares por excelencia, ha sido una verdadera revolución en biología. Son numerosas las aplicaciones de la edición genética en biomedicina, en biotecnología, en agricultura (plantas con nuevas características o mejor adaptadas), en ganadería (animales resistentes a enfermedades), en diagnóstico, en el control de enfermedades infecciosas diseminadas por insectos... Por lo tanto, es lícito decir que el futuro de la edición genética ya está aquí, y sus consecuencias estamos empezando a constatarlas. Ahora bien, podemos preguntarnos si hemos conseguido ya todos los beneficios que cabría esperar del uso de estas herramientas. Evidentemente, la respuesta es no. A continuación describo lo que podrán ser algunos aspectos del futuro de la edición genética y sus consecuencias.

Existen millones de bacterias. Muchas de ellas poseen sistemas de defensa CRISPR, potencial-

mente distintos. Sin embargo, prácticamente todas las aplicaciones conocidas de las herramientas CRISPR en animales provienen del sistema que posee una sola bacteria: *Streptococcus pyogenes*, que utiliza la proteína Cas9. Para la edición genética de plantas, por el contrario, se usa la proteína Cpf1, derivada de las bacterias *Prevotella* y *Francisella*. Apenas unas pocas herramientas están aportando las herramientas para todos los experimentos de edición genética. Es lógico pensar que en los próximos años los microbiólogos aislen y caractericen otros sistemas CRISPR de otras bacterias, con características distintas, más adecuadas, menos propensas a detectar secuencias parecidas en el genoma, o con un menor riesgo de ediciones inesperadas y con mayor seguridad para su uso. Las bacterias han tenido miles de millones de años para evolucionar, inventando innumerables soluciones que apenas ahora empezamos a descubrir.

Es en el campo biomédico donde las herramientas CRISPR han suscitado las mayores expectativas. Si podemos usar estos sencillos experimentos de edición genética para reproducir, en modelos celulares y animales, las mismas mutaciones que diagnosticamos en pacientes con alguna enfermedad congénita, entonces seremos capaces de investigar mejor el origen de estas patologías y de explorar posibles tratamientos que les curen o alivien. De nuevo, esto ya es una realidad. Los ratones avatar, que portan exactamente la misma mutación genética diagnosticada en una persona, se han convertido en una de nuestras grandes esperanzas en la investigación, por ejemplo, en enfermedades raras, que globalmente impactan en millones de personas.

Si podemos reproducir mutaciones en modelos experimentales, ¿por qué no aplicar el procedimiento inverso, por qué no corregirlas en las personas afectadas? El uso de las herramientas de edición genética en procedimientos de terapia génica somática (en personas nacidas ya con una determinada enfermedad congénita) es la siguiente aplicación de las CRISPR que se espera llegue pronto a la clínica. Hace casi 30 años que la terapia génica viene prometiendo ser la solución para muchas patologías causadas por alteraciones genéticas. Pero muy pocos han sido los resultados conseguidos. El problema principal ha sido cómo conseguir llevar a la célula adecuada el cambio genético necesario para restaurar la función génica perdida o alterada. Experimentos recientes en células y

animales permiten augurar esperanzas de que las herramientas CRISPR pueden jugar un papel importante a la hora de imaginar la próxima generación de métodos de terapia génica. Incorporando estas herramientas CRISPR en partículas virales que sean capaces de llevar su carga hasta diferentes partes del cuerpo podemos fomentar la edición genética en las células diana deseadas. Pero todavía no controlamos estas herramientas CRISPR como quisiéramos. Son demasiado eficientes, promueven demasiados cortes y reparaciones del gen a corregir, generando múltiples correcciones del mismo, no todas beneficiosas. Y pueden cortar también en secuencias genéticas relativamente parecidas, algo no deseable. Si lográramos reducir, controlar la actividad CRISPR aumentaríamos la seguridad y eficacia de estos experimentos que podrían ser la solución para múltiples patologías.

Finalmente, aunque hoy por hoy sea ilegal en muchos países, como el nuestro, habrá quien se plantee usar la edición genética no para corregir mutaciones en personas afectadas sino para modificar características genéticas en embriones humanos, para generar personas con genes modificados a voluntad. Hoy por hoy se me ocurren muy pocos casos en los que la edición genética de embriones pudiera estar justificada (por ejemplo, en parejas afectadas por una enfermedad causada por mutaciones en el mismo gen en las que todos sus hijos estuvieran predestinados a desarrollar la misma enfermedad), que no pudieran abordarse con sistemas de diagnóstico genético preimplantacional. Acabamos de conocer un primer experimento de edición genética, realizado en embriones humanos en EEUU, en los que se ha corregido una mutación que causa muerte súbita en deportistas jóvenes. Este ensayo, pionero, se ha hecho de forma experimental. Ningún embrión editado ha sido implantado para su desarrollo, la siguiente línea roja que algún día se cruzará. Sin embargo, si progresamos en nuestra capacidad de controlar las herramientas de edición genética, en seguridad y eficacia, y si fuera posible, con ellas, impedir el desarrollo de determinados tipos de cáncer o de enfermedades neurodegenerativas con base genética conocida, ¿por qué deberíamos prohibir su uso? Se abre un debate que supera la realidad científica y requerirá incorporar en la discusión diferentes grupos de la sociedad, desde médicos, filósofos, bioeticistas o políticos, para acordar hasta dónde queremos llevar las posibilidades, y también las consecuencias, de la edición genética de nuestro genoma. ●

El campo biomédico es el que ha suscitado más expectativas, también el que plantea más dificultades técnicas e incertidumbres éticas

LLUÍS MONTOLIU
Investigador del
Centro Nacional de
Biotecnología (CNB-
CSIC) y CIBERER-ISCI

@LluísMontoliu

Imaginemos una proteína que fuera capaz de identificar un fragmento concreto de ADN y cortarlo, propiciando con ello que la maquinaria de reparación de daños genéticos que tenemos en todas nuestras células se encargara de restaurar la continuidad del cromosoma y, con ello, indujera la aparición de mutaciones específicas en ese mismo lugar del genoma. No hace falta imaginarlo, esa proteína ya existe en la actualidad, la conocemos como la endonucleasa Cas9. Esta proteína es el elemento fundamental de un sistema que utilizan las bacterias para defenderse del ataque de los virus que les acechan, conocido como CRISPR-Cas o, simplemente, CRISPR, descubierto por el microbiólogo español Francisco JM Mojica, de la Universidad de Alicante, hace 25 años. En breve se cumplirán apenas cinco