

UNA REVOLUCIÓN LLAMADA CRISPR

Sirve para todo, es barata, rápida y de fácil uso. Tanto que está al alcance de cualquier laboratorio de genética, sea médico, académico o industrial. Mientras se anuncia una inminente revolución, la técnica crece en aplicaciones y se extiende por el mundo como una mancha de aceite. Las alarmas éticas ya han saltado y en círculos económicos se especula abiertamente sobre las consecuencias de un cambio propiciado por la eficaz edición de genomas. La revolución se llama CRISPR.

Xavier Pujol Gebelli

Si *Microsoft Word* es hoy por hoy el editor de textos universal, *CRISPR/Cas9* promete ser el gran editor de genomas, desde los más simples de origen vírico o bacteriano, hasta los más complejos como el humano. Ambos editores, salvando las distancias, comparten su facilidad de uso, su aplicabilidad universal y un coste razonablemente económico, lo que sin duda es clave para su expansión. Y como ocurre con casi todo, ambos tienen sus respectivos antecedentes. Diversos editores de texto probaron fortuna antes de la irrupción de uno de los productos estrella de la factoría de Bill Gates. Y este no se detuvo con el lanzamiento, sino que periódicamente introduce nuevas versiones y mejoras.

Poco más o menos, es lo mismo con CRISPR. Existían y existen otros editores de genomas, aunque más caros, menos fiables y más laboriosos. Y de esta técnica, descubrimiento del año para *Science* en 2015, se esperan en el futuro nuevas y más asequibles versiones. Pero a diferencia del popular *Word*, su trascendencia es infinitamente mayor: está destinada a la manipulación genética dada su capacidad de cortar-pegar genes con enorme precisión.

La llegada de CRISPR, aunque no es nueva, se consolida en este pasado 2015 gracias a tres trabajos que exponen su enorme potencial: la manipulación del genoma del mosquito *Anopheles*, causante de la malaria; la eliminación de genes que limitaban el xenotrasplante de órganos de cerdo a humanos; y la manipulación de un embrión humano. Son tres exponentes de las múltiples puertas sobre la modificación genética que se abrían en 2000 con la publicación del primer borrador del genoma humano. Tras ellas, sueños científicos de todo tipo, una más que previsible explosión de empresas biotecnológicas y una exigible regulación internacional con marcado acento bioético. Aunque todo sea posible, no todo debiera estar permitido, clama una proporción cada vez mayor de la comunidad científica.

«TRABAJANDO PRIMERO EN CULTIVOS CELULARES Y POSTERIORMENTE CON MODELOS ANIMALES, BÁSICAMENTE RATÓN, ZHANG Y OTROS PIONEROS HABÍAN HALLADO LA FÓRMULA PARA REVERTIR IN VITRO CARACTERES DE ANEMIA FALCIFORME, FIBROSIS QUÍSTICA Y DISTROFIA MUSCULAR»

fue en 2012 que las publicaciones en revistas de impacto empezaron a relatar de forma creciente las bondades de CRISPR, relata Heidi Ledford en *Nature*, quien no duda en establecer un claro paralelismo con la eclosión de la PCR, técnica que condujo a un salto cualitativo en Ciencias de la Vida a partir de mediados de los 80 del siglo pasado, cuando fue descubierta.

El impacto, sin embargo, se prevé mucho mayor, por cuanto de la innovadora técnica se espera que los investigadores puedan usarla para “ajustar genes humanos” con la finalidad de eliminar enfermedades, crear vegetales mucho más resistentes a las condiciones ambientales o reforzar el sistema inmunológico para combatir una variedad mayor de patógenos, entre otras muchísimas aplicaciones. La innovación, que ha reducido los costes del experimento en un 300% respecto de otras técnicas, se explica con al menos media docena de nombres propios, aunque

tan solo dos han alcanzado gran notoriedad mundial. Son Jennifer Doudna, de la Universidad de California en Berkeley, y Emmanuelle Charpentier, actualmente en el Instituto Max Planck de Biología de la Infección, en Berlín. A ellas se debe el perfeccionamiento de una técnica que se basa en la capacidad de las bacterias para reconocer virus patógenos a partir de su material genético, un mecanismo que sugiere algo así como un sistema inmunológico bacteriano.

El sistema parte de dos componentes básicos. De un lado, un fragmento de ARN que actúa a modo de guía para identificar el segmento de ADN que se quiere editar; del otro, un enzima (el más frecuente es Cas9) que lo corta con la precisión de un bisturí. El sistema emula así al de origen bacteriano.

Feng Zhang, investigador del *Broad Institute* de Harvard y del MIT, es el tercer nombre. A este joven y precoz bioingeniero se debe el origen de TALE, el precursor inmediato de CRISPR, al tiempo que un claro competidor de otra técnica: los dedos de zinc. Cuando Zhang empieza a trabajar con CRISPR como región genética palindrómica (se lee igual en ambas direcciones de escritura) ya había sido descrita pero se desconocía tanto su significado biológico como, por supuesto, su potencial como herramienta. Su mérito fundamental fue dar con

UNA PARA TODOS

Aunque no es hasta 2015 que la técnica eclosiona y se populariza en los laboratorios biomédicos de todo el mundo,

LA TECNOLOGÍA CRISPR muestra a todo el mundo su verdadera dimensión. Y lo hace en forma de trabajos publicados que llaman poderosamente la atención.

el enzima Cas9 y decidir, que es la que en realidad actúa como un certero bisturí, tras haber partido la técnica en sus dos componentes.

Trabajando primero en cultivos celulares y posteriormente con modelos animales, básicamente ratón, Zhang y otros pioneros habían hallado la fórmula para revertir in vitro caracteres de anemia falciforme, fibrosis quística y distrofia muscular. A esos primerísimos trabajos se añadiría pronto una investigación innovadora en sida y distintos trabajos en genética vegetal. También algunas formas de cáncer merecieron la atención de los investigadores.

Pese a los trabajos pioneros de Zhang, fueron Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, las primeras en demostrar y publicar que CRISPR podía editar ADN purificado. Su trabajo se publicó en junio de 2012 y justo en enero de 2013 Zhang y George Church, profesor de la *Harvard Medical School*, publicaban que CRISPR se podía usar para editar células humanas. La guerra por la patente se había declarado. Aún no está resuelta.

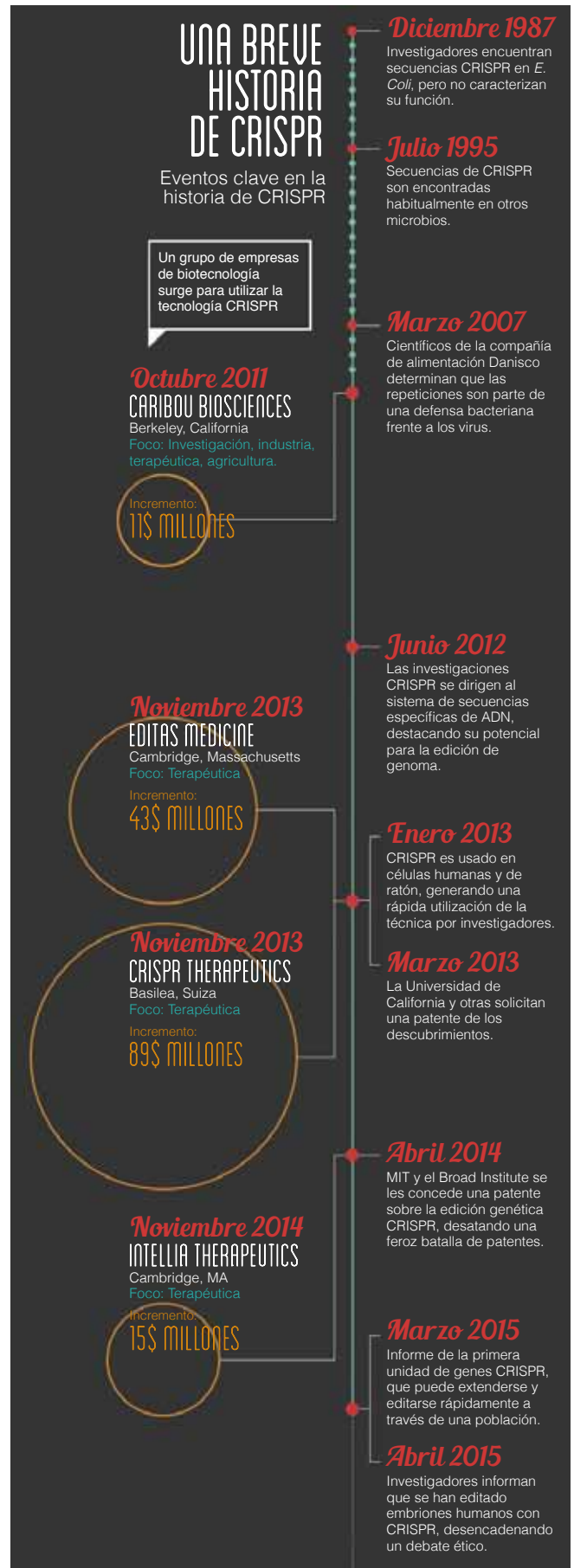
Entre otras razones porque otros investigadores podrían reclamarla. Entre ellos, científicos del Instituto de Investigación de Enfermedades Microbianas de Osaka, en Japón, quienes en 1987 describieron la presencia de secuencias palindrómicas sin saber cual era su significado biológico.

El misterio permaneció inalterado hasta 2005. Francisco Mojica, microbiólogo de la Universidad de Alicante, fue el primero en determinar cómo esas secuencias desconocidas podían hallarse en el ADN de un gran número de organismos y que parecían ser de origen vírico, lo que sugería algo parecido a un recordatorio para activar el sistema inmune.

Un par de años más tarde, en 2007, microbiólogos de Danisco, empresa alimentaria danesa, habían observado secuencias CRISPR en bacterias para la producción industrial de yogur. El círculo se iba cerrando a la espera de los logros de Zhang, Church, Doudna y Charpentier.

HITOS PARA UN NOBEL

Tras el revuelo alcanzado en 2012, es a lo largo de 2015 que la tecnología CRISPR muestra a todo el mundo su verdadera dimensión. Y lo hace en forma de trabajos publicados que llaman poderosamente la atención. Este es el caso de un mosquito modificado genéticamente para impedir la transmisión de la malaria. Dado que las modificaciones genéticas pueden insertarse en las líneas germinales y pueden transmitirse de generación en generación, como describieron científicos de la Universidad de California en Irvine, cabe la posibilidad de liberar al medio insectos modificados. De su apareamiento con individuos salvajes saldría una generación de mosquitos >>>



EL TRABAJO NO SOLO no pasó desapercibido por haber vulnerado un acuerdo internacional. También destacó por la demostración de concepto, trabajar con células humanas, y plantear abiertamente la posibilidad de modificar genéticamente embriones...

incapaces de transmitir la malaria. Quedaría por ver si los cambios introducidos queda fijados en el genoma de las sucesivas generaciones.

Un segundo trabajo destacado es el relativo a mejoras en órganos de cerdo destinados a trasplante en humanos, lo que se conoce habitualmente como xenotrasplante. Estos órganos suelen fracasar cuando se emplean como injertos debido a un fenómeno de rechazo agudo provocado en buena medida por la presencia de retrovirus. Un equipo de la *Medicine School* de Harvard publicó en 2015 la eliminación de hasta 62 retrovirus en órganos de cerdo, lo que acerca esta técnica a una nueva realidad experimental. En el futuro se vislumbra la disponibilidad de órganos animales para trasplante.

Un tercero, que es el que abre la puerta a un polémico debate por sus implicaciones éticas y económicas, procede de China con réplica en el Reino Unido. Pese al acuerdo tácito de no manipular genéticamente embriones humanos, un laboratorio chino abrió la caja de pandora en 2015 para validar la tecnología CRISPR en un embrión claramente inviable. El equipo de investigadores asiáticos obtuvo éxito en su investigación, corregir un gen defectuoso. El trabajo no solo no pasó desapercibido por haber vulnerado un acuerdo internacional. También destacó por la demostración de concepto, trabajar con células humanas, y plantear abiertamente la posibilidad de modificar genéticamente embriones con el fin de intervenir sobre enfermedades monogénicas. La mayoría de ellas engrosan la larga lista de enfermedades raras, unas cinco mil registradas. Reino Unido, junto con Estados Unidos y China, encabezan un debate en el que priman los intereses éticos y económicos.

Las claves del debate

Más allá de si la tecnología CRISPR puede dar o no motivos para una patente, acreditada como está la existencia de una paternidad múltiple, el interés se centra en sus aplicaciones biotecnológicas. Al amparo de una técnica que crece exponencialmente en usos, como así queda reflejado en las publicaciones científicas que citan su participación, iniciativas empresariales de todo tipo están viendo la luz estos tres últimos años. Aplicaciones médicas basadas en el diagnóstico, el diseño de fármacos o distintas variantes de la terapia génica, comandan el grueso del pelotón. Pero hay más: la industria agroalimentaria también ha entrado en juego, bien sea para mejorar la producción de cosechas, bien para aumentar su lista particular de nuevos alimentos. Para un futuro nada descabellado queda la posibilidad de una profunda transformación del sector de los transgénicos con fines alimentarios, sean vegetales o animales.

