

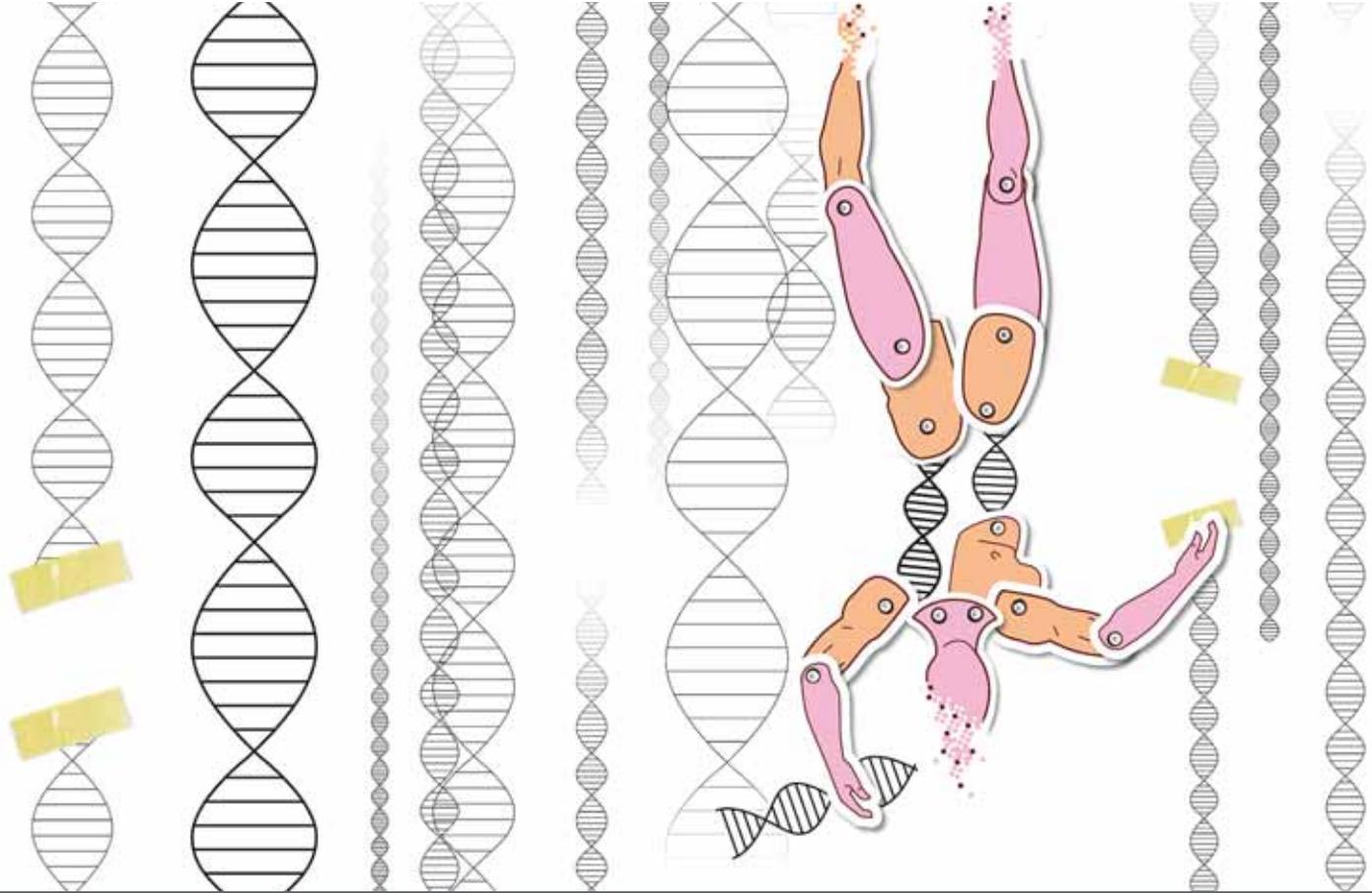
LO SEÑALAN COMO EL PRÓXIMO CANDIDATO AL NOBEL: **CRISPR**.
PROMETE **CURAR ENFERMEDADES** O CREAR BEBÉS
DE DISEÑO. Y ES TAN SENCILLO Y BARATO QUE LO PODRÍA
APLICAR UN 'BIOHACKER' EN SU GARAJE

ADN

TEXTO MICHELE CATANZARO

ILUSTRACIÓN FRANCINA CORTÉS

DE CORTAR Y PEGAR



LA PRIMERA MODIFICACIÓN GENÉTICA de embriones humanos –que dieron a conocer investigadores chinos en la primavera del año pasado– disparó todas las alarmas. Un equipo de la Universidad de Guangzhou había intentado, aunque con escaso éxito, eliminar de unos embriones un gen responsable de la enfermedad de la talasemia. Una modificación de este tipo está prohibida en una cuarentena de países por abrir la puerta al “diseño” de bebés. ¿Qué pasaría, por ejemplo, si se usara para producir niños de piel más clara o con más memoria?

Este escenario, relegado un tiempo a la ciencia ficción más distópica, ha ido adquiriendo visos de realidad desde el 2013, cuando se descubrió una técnica para *editar* ADN con una facilidad sin precedentes. En el 2015, la invención fue declarada “avance científico del año” por *Nature* y *Science*, y sus creadoras recibieron el Premio Princesa de Asturias. Pero en diciembre expertos de las principales academias científicas del mundo se reunieron en Washington para identificar sus potenciales peligros.

La técnica, llamada CRISPR (un enrevesado nombre debido a un científico español) es una especie de cirugía genética que permite cortar y

pegar ADN. Por ejemplo, se puede cortar un gen que causa una enfermedad o genera una característica del organismo y sustituirlo por otro gen que no genere ese problema o que modifique ese rasgo. Todo esto con un coste y una rapidez impensables con las técnicas anteriores.

“Es una verdadera revolución, como hacía tiempo que no se veía en biología. Es probable que se reconozca con un premio Nobel en los próximos años”, afirma Lluís Montoliu, investigador del Centro Nacional de Biotecnología en Madrid, el principal apóstol de la técnica en España. El año pasado, se empezaron a ver resultados espectaculares. La técnica, por ejemplo, consiguió parar el avance de la distrofia muscular de Duchenne en ratas. “Hasta ahora, la terapia génica solo ha conseguido curar a unos pocos niños burbuja y poco más. Pero el CRISPR deja vislumbrar un avance explosivo”, comenta Montoliu, que cita también resultados preliminares en fibrosis quística, VIH y anemia de células falciformes.

La edición del genoma se usó el año pasado también para *limpiar* el ADN de cerdos de los genes que producirían rechazo si se llevara a cabo un trasplante de órganos de animal a huma-→



Arriba, las descubridoras del sistema CRISPR: Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna. Junto a estas líneas, el español que puso nombre a la técnica: Francisco Mójica.



→ no. También se empleó para producir transgénicos: por ejemplo, ovejas más musculadas de las que se podría sacar más carne. En diciembre se editó el ADN de mosquitos que transportan la malaria para que produjeran un anticuerpo contra el parásito.

El rango de aplicaciones imaginables es infinito. Incluyendo las más excéntricas, como editar el ADN de un elefante con genes de mamut para convertir el uno en el otro. O modificarse el genoma para estar más musculado. O producir minicerdos para vender como mascotas (algo que el centro chino BGI ya ha conseguido con una técnica de edición de ADN más rudimentaria). Encima, el CRISPR es tan fácil y barato

que algunas de las aplicaciones más sencillas se podrían llevar a cabo en el garaje trasero de un *biohacker* bien equipado.

LA TÉCNICA APROVECHA UN MECANISMO presente de manera natural en las bacterias, que lo usan para defenderse de los virus. Cuando son atacadas, activan una *tijera* molecular (la más común es la enzima Cas9) que corta la cadena de material genético del virus y así lo inactiva. Más en detalle, la bacteria produce una pequeña molécula (un ARN) que contiene la *dirección* de la secuencia viral que hay que cortar. Este ARN se engancha a la *tijera* y la guía hacia la secuencia donde se produce el corte. Todo este mecanismo se pone en marcha a partir de unas instrucciones escritas en ciertas porciones del ADN de la bacteria, llamadas CRISPR (“cortas repeticiones palindrómicas agrupadas y espaciadas regularmente”, según las iniciales en inglés).

Todo esto era un mero conocimiento técnico reservado a expertos en bacterias hasta el 2013, cuando se destapó su aplicación revolucionaria. Las primeras en publicarlo fueron las investigadoras Jennifer Doudna, de la Universidad de Berkeley (EEUU), y Emmanuelle Charpentier, de la Sociedad Max Planck (Alemania). La idea era dirigir las *tijeras* no contra el material genético de un virus, sino contra el ADN de cualquier orga-

nismo, para producir un corte en un determinado gen y reemplazarlo con otra secuencia. En este caso, el mecanismo es el siguiente: se fabrican en laboratorio los ARN-guías que contienen la *dirección* del gen que se quiere modificar. Luego se introducen estos ARN y las *tijeras* moleculares en las células, junto con las secuencias que se quieren insertar. Cuando se produce el corte, la maquinaria celular se activa para repararlo, pero aprovecha las secuencias insertadas para reemplazar las cortadas.

“Es una gran herramienta, sobre todo porque es rápida y barata”, comenta Montoliu. Fabricar ARN es una operación rutinaria. Con los métodos anteriores, había que esperar hasta dos años para conseguir un ratoncito con una modificación genética deseada (por ejemplo, para comprobar si ciertos genes influyen en el cáncer). Ahora se tardan pocos meses o incluso semanas. Además, la

CRISPR ha ido planteando cada vez más preguntas. ¿Qué pasa si se corta en el lugar equivocado? ¿El *corta y pega* genético tiene efectos colaterales? ¿Qué impacto tienen los organismos modificados con el ecosistema? ¿La técnica se va a aplicar para curar a las personas o para mejorarlas? ¿A quién pertenece esta tecnología? ¿Todo el mundo podrá acceder a ella o solo los ricos?

El debate se ha centrado sobre todo en la modificación de embriones humanos. Los investigadores chinos usaron embriones descartados de procesos de fecundación in vitro que nunca habrían sido viables. No obstante, enseguida empezó a circular la idea de prohibir esta aplicación.

ESTA OPCIÓN QUEDÓ DESCARTADA en la Cumbre sobre Edición Genética convocada en diciembre en Washington por las academias de ciencias de EEUU, Reino Unido y China. Las conclusiones del encuentro apuntan que “es irresponsable proceder a todo tipo de uso clínico de la edición de la línea germinal” (es decir, del ADN de embriones, espermatozoides u óvulos). Sin embargo, se considera éticamente aceptable si se hace en un contexto de investigación y si no conduce al nacimiento de una persona. Las conclusiones llaman también a revisar periódicamente estas líneas rojas en función de los avances científicos.

No todo el mundo está satisfecho con este enfoque. “Nos preocupa que toda la atención se centre en la seguridad, dando por descontado que si la técnica es segura es aceptable, más que en las implicaciones sociales y éticas”, afirma una carta abierta en apoyo de la prohibición, firmada por decenas de investigadores en ciencia y humanidades y promovida por el Centro para la Genómica y la Sociedad, una organización sin ánimo de lucro de Estados Unidos.

“Hay una cuarentena de países en los que se prohíbe la modificación de la línea germinal por ley. También la prohíbe la Convención de Derechos Humanos y Biomedicina aprobada por el Consejo de Europa en 1997. Sin embargo, hay países, entre ellos los que convocaron la cumbre, que tienen normas menos restrictivas. “Las conclusiones dejan una puerta abierta”, observa Marcy Darnovsky, directora ejecutiva del Centro para la Genómica y la Sociedad. “Hay que ir con cuidado, pero eso se acabará haciendo en los ➔

EL NOMBRE CRISPR SE LO INVENTÓ FRANCISCO MÓJICA. HAY QUIEN OPINA QUE MERECE RÍA COMPARTIR EL NOBEL

técnica permite modificar más de un gen a la vez. “Aprovechamos millones de años de evolución de las bacterias”, afirma el investigador.

EL NOMBRE CRISPR TIENE MARCA ESPAÑOLA.

Lo inventó Francisco Mójica, un investigador de la Universidad de Alicante que hizo hallazgos fundamentales en bacterias. Entre los científicos españoles, hay quienes opinan que Mójica merecería compartir un eventual premio Nobel para el CRISPR. Pero el investigador es modesto. “Yo soy microbiólogo, no se me había ocurrido lo de la edición”, explica.

Saludado inicialmente con entusiasmo, el

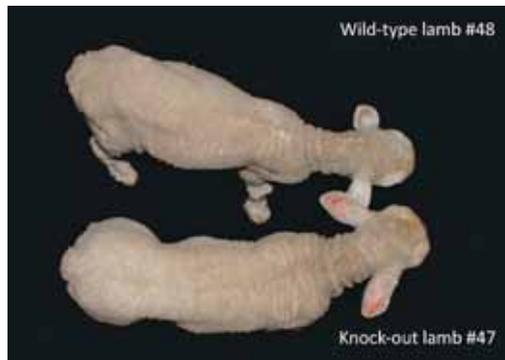
→ países donde es legalmente posible, nos guste o no”, reconoce Montoliu.

Lo que alarma a los críticos son las ideas de “humanos transgénicos” y de “bebés de diseño”. Según la carta abierta, es imposible distinguir las aplicaciones terapéuticas de las de *mejora*. Por ejemplo: “Quiero un hijo con ojos azules” o “quiero ser más alto”. “Además, la dinámica comercial prevalecería, generando nuevas desigualdades entre los que pueden permitirse las modificaciones y los que no”, destaca Darnovsky. “Aunque los niños modificados no fueran realmente mejores, sencillamente con la percepción de ser genéticamente superiores el efecto sería lo mismo”, añade.

LOS ASPECTOS COMERCIALES del asunto ya han quedado más que evidenciados con una enconada batalla sobre la propiedad de la tecnología. Esta enfrenta a golpe de juicios y artículos en revistas científicas a Doudna y Charpentier con Feng Zhang, un investigador del Instituto Tecnológico de Massachusetts que publicó resultados sobre CRISPR después que las dos científicas, pero patentó la tecnología antes que ellas. De la batalla campal ha quedado excluido el grupo de Virginijus Siksnys, un investigador de la Universidad de Vilnius (Lituania) que descubrió la tecnología en paralelo a las dos investigadoras, pero la presentó en una revista que publicó el trabajo meses después.

El argumento más contundente de los críticos: que casi todas las ventajas terapéuticas de la modificación de embriones se pueden conseguir con las técnicas actuales de cribado de embriones no modificados antes de implantarlos en el útero (diagnóstico genético pre-implante). “Es cierto que el universo de potenciales beneficiarios es reducido”, admite Montoliu. “Además, con el proceso actual de edición genómica no podemos saber si todos los embriones están corregidos de la misma forma: es decir, igualmente habría que hacer un cribado después de la edición”, añade Gemma Marfany, profesora de genética y miembro del Observatorio de Bioética y Derecho de la Universitat de Barcelona (UB).

Sin embargo, Montoliu destaca situaciones donde ambos o incluso solo uno de los padres tienen una afección genética (como un subconjunto de los casos de sordera congénita, hemofilia, albinismo, fibrosis quística, enfermedad



Superanimales. Un perro posa al lado de otro cuyos genes editaron en China con el sistema CRISPR para que tuviera más músculos. En Uruguay hicieron lo mismo con ovejas (debajo). El ADN de uno de los ratones de la foto inferior se modificó en España para simular el albinismo. Los macacos nacieron de embriones cuyos genes fueron cambiados con CRISPR en China.

de Huntington, enanismo, etcétera). En algunos de estos casos, todos los embriones pueden heredar los genes de la enfermedad. “El diagnóstico genético pre-implante no sería una opción para estas parejas –admite Darnovsky–, sin embargo, podrían tener hijos sanos utilizando óvulos o espermia donados”.

MÁS ALLÁ DE LA CIRUGÍA GENÉTICA de embriones, hay otra aplicación del CRISPR que pide mucha cautela, según todos los expertos consultados: su acoplamiento con otra técnica, llamada *gene drive*. Esta consiste en hacer modificaciones genéticas con una capacidad extraordinaria de transmitirse en herencia y que en pocas generaciones se extiendan a toda una especie. Según las clásicas reglas de los guisantes de Mendel, los hijos heredan los rasgos genéticos de ambos progenitores. Sin embargo, las modificaciones genéticas que se realizan en uno de los padres con *gene drive* se imponen también en la parte heredada del otro.

UNA APLICACIÓN PODRÍA EXTENDER UNA MUTACIÓN GENÉTICA A TODA UNA ESPECIE EN POCAS GENERACIONES

Esta tecnología era muy ineficiente, hasta que se combinó con el CRISPR, alcanzando un éxito inesperado. Se aplicó, por ejemplo, en el estudio en el que se editó el ADN de mosquitos para que produjeran anticuerpos contra la malaria. En solo tres generaciones, más del 98% de los descendientes de esos mosquitos habían heredado la modificación: la variante no modificada había desaparecido prácticamente. Con técnicas anteriores, se había llegado como mucho a una tercera parte.

“Las aplicaciones buenas hay que seguir explorándolas. Pero ¿qué pasaría si se difundiera accidentalmente una mutación que promueve el desarrollo de un cáncer, por ejemplo?”, comenta Montoliu. Una vez introducidas en una especie, estas

alteraciones proliferarían indefinidamente. “Hay un potencial de cambio del ecosistema, de eliminación de la diversidad genética en una dirección específica”, observa Marfany.

La sencillez del CRISPR lo hace asequible a los *biohackers*, activistas que se dedican a la experimentación biológica fuera de las instituciones oficiales. “Desconozco si alguien lo utiliza en la comunidad, pero seguro que lo hay”, afirma Álvaro Jansà, uno de los *biohackers* más activos de Barcelona. Un kit para aplicarlo en bacterias y levaduras se puede comprar en internet por unos 150 euros. “Cultivar células de mamífero no está al alcance de un laboratorio de *biohacking* normal. Solo conozco un caso en EEUU, una persona que compró la maquinaria de una empresa *biotech* que había cerrado”, explica. Jansà dice que se podría utilizar más bien para proyectos como Open Source Insulin, un esfuerzo colectivo de la comunidad *biohacker* para producir insulina de forma sencilla y barata. “Herramientas como esta van asentando los cimientos de una nueva revolución. El problema no es la tecnología en sí, es el uso que se le da”, afirma.

EN SU CORTA VIDA, el CRISPR ha dado pasos de gigante. Al principio, producía muchas mutaciones indeseadas, más allá de las programadas. “En esto, hemos mejorado muy rápidamente”, asegura Montoliu. No obstante, “es prudente recordar que se necesita mucho más trabajo básico antes de aplicar estas tecnologías para tratar enfermedades humanas”, subraya Juan Valcárcel, investigador del Centre de Regulació Genòmica de Barcelona.

Sin embargo, hay una cautela aún más profunda a tener en cuenta. “Los genes no lo determinan todo: solo son un punto de partida. Otros elementos, desde las proteínas hasta los factores sociales, juegan un papel muy importante”, destaca Miguel García-Sancho, historiador de la ciencia experto en genética de la Universidad de Edimburgo. “En las enfermedades poligénicas, con muchos factores de riesgo, es obvio que editar genes no aporta demasiada ayuda”, coincide Montoliu. Marfany recuerda también que la tecnología da muchas vueltas: por ejemplo, la clonación terapéutica que planteó tantos miedos y esperanzas ha pasado a un segundo plano tras descubrir que se pueden obtener células madre pluripotentes (que se pueden convertir en cualquier tejido) sin recurrir a embriones. Todo el bien y todo el mal que hoy se atribuye al CRISPR tendrá que pasar la prueba de los hechos. **DOM**