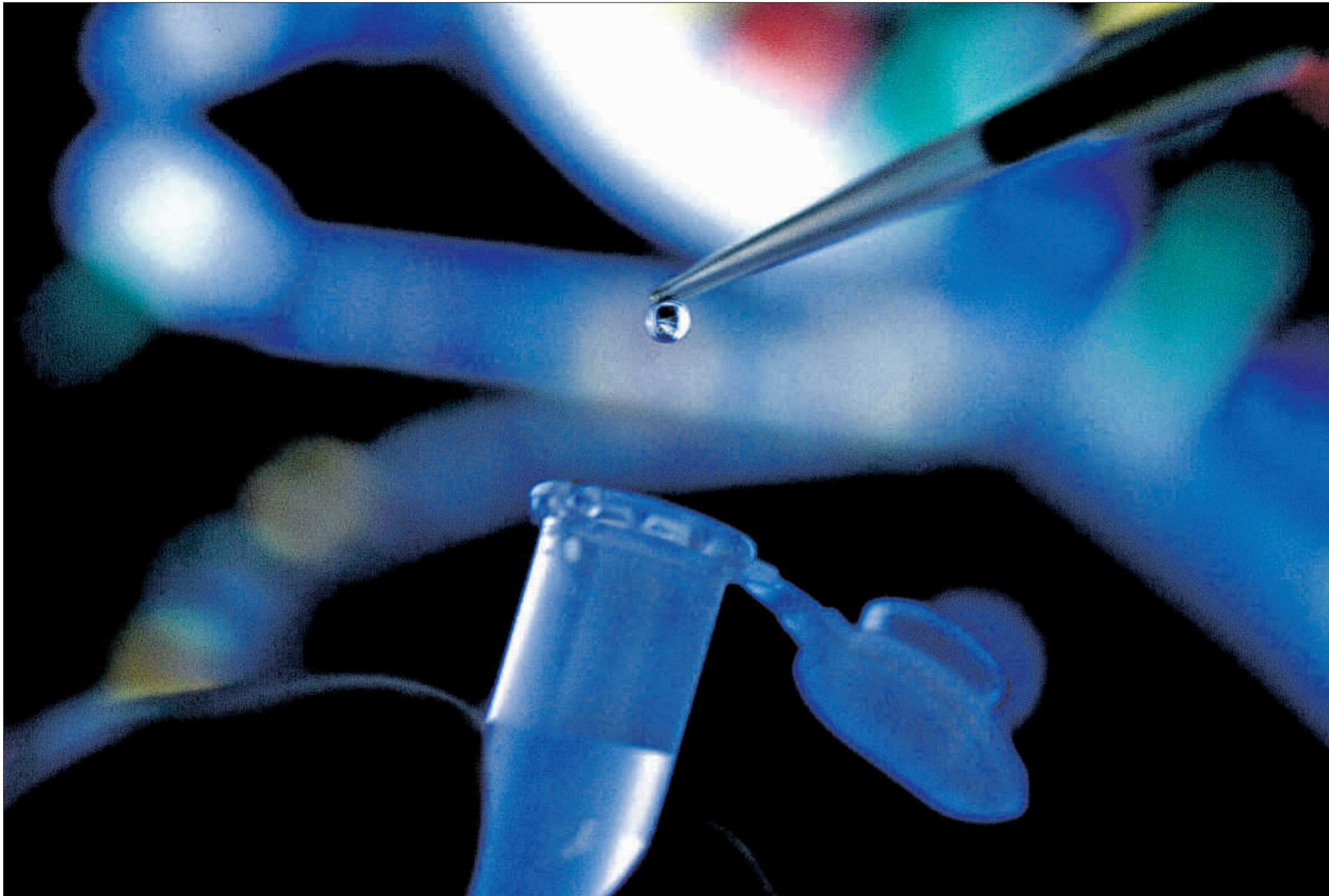


Tendencias

Un avance científico de gran impacto social



Modificar el ADN de las células a voluntad nunca había sido tan sencillo como desde la introducción de la nueva técnica CRISPR

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Científicos de la Universidad de California en Irvine (EE.UU.) presentaron el 23 de noviembre un mosquito modificado genéticamente para que no pueda transmitir la malaria. Si mosquitos de este tipo se liberan en regiones donde la malaria es endémica, se aparearían con mosquitos silvestres y transmitirían el gen de resistencia a la infección a las generaciones siguientes, con lo que los casos de malaria podrían reducirse de manera drástica.

En el Reino Unido, un equipo científico ha solicitado autorización para modificar genéticamente embriones humanos, no para que nazcan bebés de diseño, sino en el marco de una investigación sobre el desarrollo embrionario.

En China, otro equipo científico ha ido un paso más allá y ya ha modificado el ADN de un embrión humano, aunque se ha apresurado a aclarar que se trataba de un embrión inviable y por lo tanto no hubiera podido dar lugar al nacimiento de una persona.

Regresamos a EE.UU. Investigadores de la Escuela de Medicina de Harvard han eliminado genes dañinos de cerdos con el objetivo de trasplantar los órganos de los animales a personas.

Personas, mosquitos y cerdos. En Estados Unidos, el Reino Unido y China. Pero todas estas noticias tienen algo en común. Todas se basan en una nueva técnica de edición genética llamada CRISPR (pronunciar *crisper*). Y todas se han producido este año.

“Es una técnica con un potencial enorme, se está extendiendo muy rápido”, declara Stephen Forrow, uno de los primeros investigadores que la ha adoptado en el Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona.

Las aplicaciones incluyen curar enfermedades, mejorar cosechas, modificar animales de granja, diseñar flores de colores... Cualquier aplicación en la que pueda ser útil eliminar o añadir un gen. Y, por supuesto, también modificar óvulos, espermatozoides y embriones humanos para prevenir enfermedades o alterar cualquier otra característica.

“Es una revolución porque, con CRISPR, modificar el genoma se ha vuelto mucho más fácil”, declara

CRISPR

La nueva revolución genética

La técnica edita el ADN de manera fácil, rápida y barata

ra Luis Serrano, director del Centre de Regulació Genòmica (CRG) en Barcelona. “Tenemos otras técnicas de edición genética desde hace años. La diferencia es que CRISPR es rápida, barata y fácil de utilizar”.

Precisamente porque está al alcance de cualquier laboratorio, han surgido las primeras voces que han alertado sobre un uso inadecuado de la técnica después de que científicos chinos anunciaran en abril que habían editado el ADN de un embrión humano.

El comité de bioética de la Unesco reclamó en octubre una moratoria para no aplicar por ahora la edición genética a óvulos, espermatozoides y embriones humanos, dado que las alteraciones se transmitirían a las generaciones siguientes y la técnica podría tener consecuencias indeseadas. La Unesco defendió en un informe que la “ingeniería del genoma es prometedora”, pero que “las intervenciones sobre el genoma deberían autorizarse únicamente por motivos de prevención, diagnóstico y terapia, y sin que implique modificaciones para la descendencia”.

Pero no todos los investigadores están de acuerdo con una moratoria como la que propone la Unesco.

LAS PIONERAS DE LA TÉCNICA CRISPR/CAS9

Jennifer Doudna
Nacida en EE.UU. en 1964, es profesora de la Universidad de California en Berkeley.

Realizó la investigación pionera sobre CRISPR/Cas9 junto a Charpentier en el 2012



Emmanuelle Charpentier

Nacida en Francia en 1968, hizo la investigación cuando trabajaba en la Universidad de

Umea (Suecia). Ahora dirige el Instituto Max Planck de Biología de Infecciones en Berlín



reunión ha estado coorganizada por las Academias Nacionales de Ciencias y de Medicina de EE.UU., la Academia Nacional de Ciencias de China y la Sociedad Real del Reino Unido, lo que indica la voluntad de alcanzar un acuerdo entre los tres países más activos en el uso de CRISPR.

“Estamos cerca de poder modificar la herencia humana. Esto es algo a lo que la gente debe prestar atención”, afirmó el martes en la jornada inaugural David Baltimore, premio Nobel del Instituto de Tecnología de California y principal organizador de la reunión, en declaraciones recogidas por Associated Press.

La fiebre por CRISPR empezó en el 2012 cuando la investigadora estadounidense Jennifer Doudna y la francesa Emmanuelle Charpentier demostraron, en una investigación conjunta, que la técnica

GRAN POTENCIAL
La edición del ADN permitirá curar enfermedades y mejorar cultivos

ca puede emplearse para editar el ADN humano. En origen, CRISPR es un mecanismo de defensa de las bacterias frente a los virus. Dado que algunos virus insertan sus genes en el ADN de las bacterias, y de este modo se aprovechan de ellas para fabricar nuevos virus, algunas bacterias han aprendido a identificar y eliminar los genes invasores que les han entrado en el genoma.

Lo hacen mediante unas herramientas genéticas que identifican al enemigo acoplándose al ADN procedente del virus. Se las llama CRISPR porque son las iniciales, en inglés, de “repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente intercaladas”. Pero el nombre no es importante. Lo que importa es que las CRISPR actúan como guías que encuentran los genes indeseables. Y que, una vez los han encontrado, las bacterias utilizan unas proteínas llamadas Cas9, que actúan como tijeras, para cortar el ADN y eliminarlos.

Cortar y pegar: así funciona la técnica

Buscar

1. Para cortar un fragmento de ADN del genoma, primero es necesario encontrar el trozo que se desea cortar

CADENA DE ADN SEPARADA



2. Para ello, se fabrica en el laboratorio una secuencia de ARN que actúa como guía

3. El ARN encuentra el fragmento del genoma que se quiere cortar y se fija a él

Cortar

4. Al mismo tiempo, el ARN se une a una proteína llamada Cas9 que actúa como unas tijeras genéticas...

CADENA SEPARADA



5. ...y corta las dos hélices de la molécula de ADN a la misma altura

CADENA SEPARADA Y CORTADA

Reparar

Si se quiere insertar nueva información genética, por ejemplo, para curar una enfermedad...

CADENA REPARADA



Nueva información genética

...se puede guiar para que encuentre el punto correcto donde debe integrarse

Eliminar

Si se quiere eliminar un gen que causa una enfermedad...

CADENA UNIDA



Información extirpada

...se puede cortar el genoma en dos puntos y extirpar el gen, y la cadena se vuelve a unir

FUENTE: Elaboración propia

Raúl Camañas / LA VANGUARDIA

Del martes al jueves de esta semana se ha celebrado en Washington la Cumbre Internacional de Edición Genética Humana, en la que investigadores de más de veinte países han debatido si la técnica CRISPR debe regularse y cómo. La

FAIRFAX MEDIA / GETTY

Doudna y Charpentier tuvieron la gran idea de diseñar guías genéticas, similares a las CRISPR de las bacterias, pero adaptadas al ADN humano. Y de equiparlas con la proteína Cas9 para cortar el ADN en el lugar adecuado.

En realidad, estas nuevas guías desarrolladas por Doudna y Charpentier ya no son secuencias como las de las bacterias. Son, simplemente, guías genéticas diseñadas en laboratorio. Pero se las sigue llamando CRISPR por el mecanismo biológico en el que se inspiran.

La técnica aún debe perfeccionarse, según reconocen los investigadores que trabajan con ella y las compañías que ya se han creado para explotarla comercialmente. Aunque tiene una alta precisión, no es infalible, y puede crear mutaciones en lugares equivocados del genoma –las llamadas mutaciones *off target*, porque no dan en la diana–.

Esta es una de las razones principales por las que algunos científicos

son contrarios a la edición genética de óvulos, espermatozoides y embriones humanos por ahora. Entre ellos se encuentra Emmanuelle Charpentier: “Mientras [las herramientas] no estén a punto, pienso que es bueno tener una prohibición de editar la línea germinal

DEBATE BIOÉTICO
Científicos de más de veinte países se han reunido para acordar los usos de la técnica

humana”, declaró el miércoles en Washington a la agencia Reuters.

Otros investigadores, como Jennifer Doudna, defienden una posición menos drástica: “Una prohibición total no es práctica teniendo en cuenta la accesibilidad y la facilidad de uso de CRISPR/Cas9”, afirma en un artículo publicado ayer en *Nature*. También ayer, el

Comité de Bioética del Consejo de Europa hizo pública una declaración en la que defiende la técnica para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, pero se pronuncia en contra de “cualquier modificación genética de embriones que se vaya a transmitir a próximas generaciones”.

Esta opinión es compartida por el Gobierno de EE.UU. La modificación genética en reproducción asistida “es una línea que no debería cruzarse en este momento”, ha declarado John Holdren, representante de la Casa Blanca, en la reunión de Washington. Pero cualquier acuerdo que se adopte debería ser internacional porque, según Holdren, la técnica se está extendiendo tan rápido que lo que se haga en un país “tendrá consecuencias en otros”.

SIGA LA ACTUALIDAD DEL MUNDO DE LA CIENCIA EN EL CANAL 'BIG VANG' www.lavanguardia.com/ciencia

LA CONSULTA



¿Debe autorizarse la manipulación genética de embriones?

La posible utilización de la tecnología de CRISPR/Cas9 en la línea germinal, y por lo tanto la transmisión de la modificación genética a las generaciones futuras, constituye un tema de discusión tanto desde el punto de vista técnico como ético. El grupo de expertos en células madre de la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (Eshre) ha revisado las indicaciones de esta técnica y sus implicaciones éticas en medicina reproductiva.

La indicación principal para usos reproductivos sería la corrección de mutaciones responsables de enfermedades monogénicas como la fibrosis quística. La finali-

dad sería conseguir la producción de ovocitos o espermatozoides libres de la mutación. Actualmente, las parejas afectadas de patologías de este tipo disponen de la técnica de diagnóstico genético preimplantacional, que permite la selección de los embriones libres de la enfermedad.

La utilización de CRISPR/Cas9 para modificar genéticamente condiciones no médicas conllevaría una dificultad metodológica añadida. Rasgos como la inteligencia o las habilidades para el deporte están ligadas a un número indeterminado de genes y dependen en gran manera de la interacción del genoma con el entorno. No se conocen las bases moleculares de la

herencia de estas características, por lo tanto, la edición genética no se debería plantear y sería probablemente peligrosa para estas indicaciones. La discusión de los límites aceptables para considerarla en indicaciones no médicas debe llevarse a cabo a nivel global, implicando a los expertos científicos, los expertos en bioética y la sociedad que debe ser informada.

Se visualizan tres categorías de posibles beneficios del uso del CRISPR/Cas9 en el área de la reproducción: conocimiento de los procesos del desarrollo y función genética, corrección de defectos que causan infertilidad y corrección de defectos en la futura progenie. Esta técnica aumentaría, por tan-

to, la autonomía reproductiva de las parejas tratadas. Hay que tener en cuenta que en numerosos países la modificación de la línea germinal está prohibida, aunque no existe un consenso internacional.

Otro aspecto por considerar es la seguridad de la propia técnica y sus posibles consecuencias en la salud de la descendencia. Existe unanimidad en la comunidad científica en que la utilización de CRISPR/Cas9 para finalidades reproductivas es prematura e inaceptable en este momento y hasta que no se resuelvan las dificultades técnicas actuales. La investigación en embriones humanos, tanto los sobrantes de los procesos de fecundación in vitro como los

creados específicamente para ello, debe permitir alcanzar niveles de seguridad y eficacia adecuados para plantear una futura aplicación clínica. El grupo de expertos de la Eshre aboga por promover una investigación transparente y de amplio alcance que permita resolver los problemas técnicos existentes. La aplicación clínica para la prevención del nacimiento de descendencia afecta de enfermedades deberá considerarse cuando se trate de una técnica segura y cuando las técnicas actualmente disponibles no aporten los resultados esperables.

ANNA VEIGA

Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona / Hospital Quirón Dexeus