

COMPLEJO DE EDICIÓN DE GENES
CRISPR/CAS9. LA PROTEÍNA CAS9
CORTA UN LUGAR ESPECÍFICO DE LA
CADENA DE ADN, LO QUE MODIFICA
EL GEN. SE USA EN INGENIERÍA
GENÓMICA Y TERAPIA GENÉTICA.

ESTO LO CAMBIA TODO

De las 4,000 enfermedades hereditarias que se conocen actualmente, al menos la mitad se origina por un “error” en los genes. En 2012, el sistema CRISPR/Cas9 llegó como una esperanza para curarlas. Hoy representa un mercado potencial de 2,000 millones de dólares del cual México podría ser parte, pero antes necesita abrir el debate y dar más oportunidades a la investigación.

POR RODRIGO PÉREZ ORTEGA

Una revolución en la ingeniería genética comenzó en 2012. Un año antes, Emmanuelle Charpentier, microbióloga francesa de la Universidad de Umeå, en Suecia, había estudiado cómo las bacterias se defienden de los bacteriófagos, virus que las infectan al introducir en ellas su material genético. Las bacterias cuentan con estrategias especializadas para evitar que el virus se apodere de ellas. Una de esas estrategias es el sistema llamado CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas, por sus siglas en inglés). Este sistema es capaz de reconocer el material genético del bacteriófago y cortarlo en sitios específicos —como si fuera una tijera de precisión—, para de esta forma inactivarlo. El sistema era, al parecer, un simple descubrimiento más de la microbiología; sin embargo, Charpentier veía un potencial mayor: ¿sería posible sacarle provecho para cortar otros tipos de ADN? ¿Funcionaría en células animales y en células humanas? Se trataba de darle un empujón a lo que el ADN ya hacía por sí solo, pero esta vez con fines muy específicos.

Para poner a prueba sus inquietudes, Charpentier se acercó a Jennifer Doudna, bioquímica de la Universidad de California en Berkeley, durante un congreso de microbiología en Puerto Rico. Charpentier y Doudna comenzaron a trabajar juntas para desarrollar un sistema capaz de modificar el material genético de una bacteria. Entonces descubrieron que la pieza que faltaba en el rompecabezas era una proteína, a la que llamaron Cas9. Con esta proteína podían diseñar un fragmento de ARN que dirigía la maquinaria de CRISPR hacia donde se encontraba el espacio del gen indicado. La proteína Cas9 funcionaría como una tijera que se encargaría de cortar un lugar específico de la cadena de ADN, lo que modificaría el gen. Prácticamente, su sistema trabajaba de manera similar a un editor de documentos: podía modificar cada una de las letras del código genético con alta precisión.

Hoy día, científicos de todo el mundo han empezado a utilizar este sistema, conocido como CRISPR/Cas9, para todo tipo de fines, desde mejorar enzimas que se utilizan para la degradación de

papel hasta la producción de combustibles. También podría ser una solución para la agricultura, ya que podría modificar el material genético de ciertos productos para que sean más resistentes a sequías y plagas, sin necesidad de introducir genes de otras especies, como se hace actualmente con los productos transgénicos. Hasta hace dos años se estimaba que el mercado de la ingeniería genética era de 2,000 millones de dólares y se esperaba que se duplicara en los siguientes cinco años.

Con la llegada de CRISPR/Cas9 se empezó a abrir un sinfín de nuevas oportunidades. En la actualidad se conocen alrededor de 4,000 enfermedades hereditarias, de las cuales la mitad se origina a partir de un “error” en un solo gen. Hasta hace unos años, padecer una enfermedad hereditaria podía llegar a significar una vida llena de obstáculos, retos e incluso mucho dolor. Aunque hay medicamentos para esas enfermedades, casi todos buscan eliminar las molestias y calmar el dolor. Actualmente no existen curas. CRISPR/Cas9 ha llegado a cambiar esta visión y ofrecer una esperanza para las personas que padecen algún desorden genético.

La doctora Diana Escalante Alcalde, especialista en desarrollo embrionario e investigadora del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, opina que la ventaja más grande de esta técnica es, sin duda, lo barata y eficiente que resulta. Lo que antes se lograba en años, ahora CRISPR/Cas9 lo hace en cuestión de días. “Es una técnica bastante eficiente y relativamente sencilla”, menciona.

Una promesa

En abril de 2015, una noticia sacudió al mundo: un grupo de científicos chinos de la Universidad Sun Yat-Sen anunció que habían logrado reparar el gen causante de la talasemia —un desorden genético de la sangre que destruye los glóbulos rojos— utilizando CRISPR en embriones humanos no viables. Aunque este estudio no tenía como objetivo que los embriones se desarrollaran, condujo a un dilema que los expertos no esperaban, al menos no tan pronto: la modificación *ad hoc* de nuestra especie.

De inmediato, la comunidad científica internacional reaccionó y pidió una moratoria a este tipo de experimentos hasta que se llegara a un consenso respecto a este uso.

La discusión ya había ocurrido antes, pues si bien es cierto que la edición de genes en la línea germinal —espermatozoides y óvulos— y en embriones humanos podría ayudar a eliminar enfermedades causadas por un solo gen defectuoso, como algunos tipos de cáncer, la hemofilia o la distrofia muscular de Duchenne, también se podría utilizar para modificar el color de la piel y de los ojos, incluso la estatura. “En la ausencia de una vigilancia o regulación adecuadas, se podrían ofrecer tratamientos clínicos que utilicen la edición genómica antes de que haya pruebas de eficacia y seguridad”, advierte la doctora María de Jesús Medina Arellano, especialista en bioética y medicina legal, investigadora del Instituto de Investigaciones Jurídicas de la UNAM y miembro del Colegio de Bioética, A.C.

Debido al rápido avance de la tecnología CRISPR/Cas9 y de otras herramientas de edición genética, varios países alrededor del mundo se han visto en la necesidad de regular todo tipo de actividades relacionadas con la reproducción asistida y la investigación en células embrionarias humanas.

Pero éste no es el caso de México, donde las regulaciones en cuanto a ingeniería genética hasta ahora se han concentrado en los organismos genéticamente modificados, como el maíz y otros granos. Las leyes en lo que respecta a usar la tecnología en humanos apenas “están formuladas de una manera amplia y, por lo tanto, la estructura nacional regulatoria permanece poco clara”, menciona la doctora Medina Arellano, quien también considera que los retos éticos, prácticos y regulatorios que debemos abordar como país, en los próximos años, deben incluir la prevención de “tratamientos charlatanes”, supuestamente basados en la edición genética. También se debe considerar cómo evitar, dentro de lo posible, aplicaciones prematuras de esta tecnología y sus consecuencias sociales si esto llegara a ocurrir.

Desde que se utilizó Cas9 como la enzima clave en el sistema CRISPR, se han encontrado otras enzimas más pequeñas y eficientes, como la llamada Cpf1. Estas enzimas han hecho al sistema CRISPR más flexible, más económico y con menos errores.

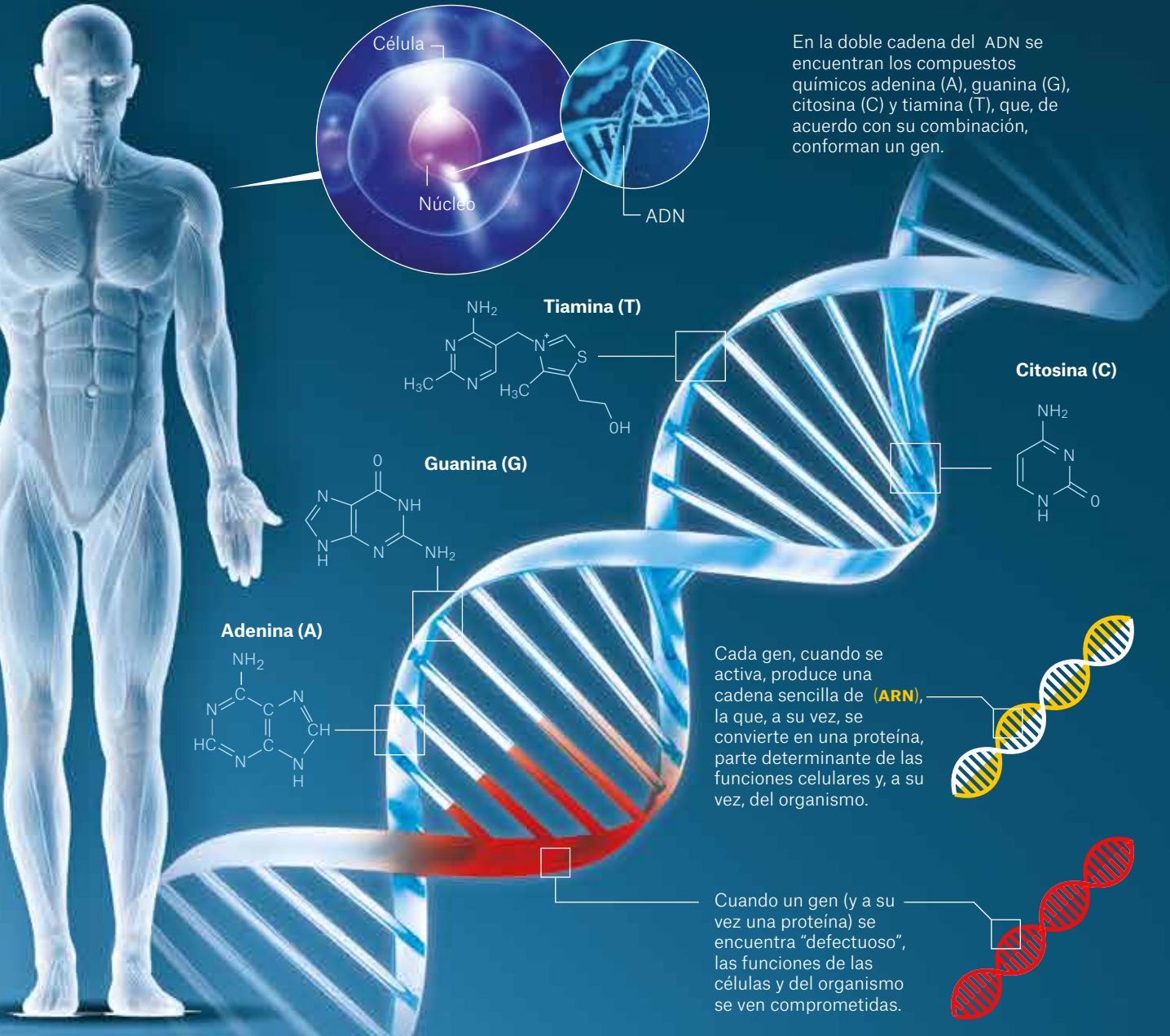
Sin previa discusión ciudadana ni científica, en septiembre de 2016 se presentó una iniciativa de ley en la Cámara de Diputados en materia de reproducción asistida, la cual evita, entre otras cosas, la investigación en México con embriones humanos, incluso si se trata de embriones no viables. Así, de aprobarse esta iniciativa, sería imposible realizar cualquier tipo de investigación y desarrollar algún tipo de terapia con CRISPR/Cas9 para avanzar en la cura de enfermedades hereditarias, algo que sin duda ha provocado reacciones negativas en la comunidad científica mexicana.

Aunque en México aún no se utiliza CRISPR/Cas9 en células humanas, sí se emplea de manera frecuente en laboratorios de investigación básica, labor que se vería afectada enormemente si dicha iniciativa se aprobara. “Se tiene que aplicar un esquema regulatorio específico para no afectar el desarrollo de la investigación en México”, dice la doctora Escalante Alcalde.

Por su parte, la doctora Medina Arellano agrega que los “obstáculos regulatorios rigurosos podrían desincentivar el desarrollo biotecnológico entre científicos e inversionistas, y amenazar con irse a otros lugares, donde existen regulaciones más relajadas”.

¿CÓMO FUNCIONA CRISPR/Cas9?

El cuerpo humano se compone de células, las cuales contienen ADN en su núcleo.



En la doble cadena del ADN se encuentran los compuestos químicos adenina (A), guanina (G), citosina (C) y tiamina (T), que, de acuerdo con su combinación, conforman un gen.

Cada gen, cuando se activa, produce una cadena sencilla de **(ARN)**, la que, a su vez, se convierte en una proteína, parte determinante de las funciones celulares y, a su vez, del organismo.

Cuando un gen (y a su vez una proteína) se encuentra "defectuoso", las funciones de las células y del organismo se ven comprometidas.

CON LA TÉCNICA CRISPR SE PUEDEN CORREGIR ESTOS ERRORES:



Se diseña un tramo de ADN que funciona como guía para identificar el gen que se quiere modificar y trasladar la maquinaria de CRISPR/Cas9 al sitio.

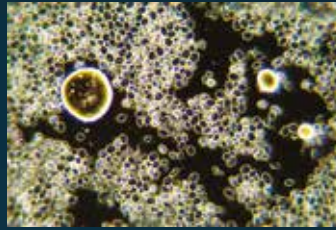
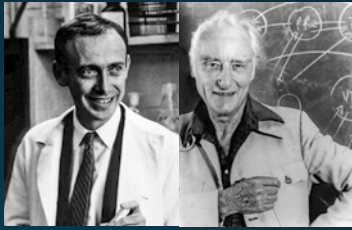


Cuando esta guía identifica el gen, la enzima (proteína) Cas9 corta un tramo en la región deseada, como una tijera de precisión.



Con este corte, se puede inactivar el gen. Introducir algún gen que reemplace al gen inactivado.

LÍNEA DEL TIEMPO



ANTES DE CRISPR

1953:

Crick, Watson y Franklin descubren la estructura del ADN.

1979:

Se reemplaza un gen en una célula de levadura.

1986:

Se edita el primer gen humano.

2005:

Luciano Marraffini descubre que los CRISPR cortan el ADN.



2010:

Se utiliza la tecnología TALEN para editar el genoma, pero aún es tardada y no muy específica.

2011:

Se determina que la Cas9 es la pieza clave de la técnica CRISPR.

2012:

Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna utilizan CRISPR para editar eficientemente un gen en bacterias y publican su descubrimiento en la revista *Science* (28 de junio).

DESPUÉS DE CRISPR

2013:

Se emplea CRISPR para editar genes en células de ratón y células humanas.

2014:

En China nacen los primeros monos con dos genes editados con CRISPR/Cas9.

La edición genética se usa en un estudio clínico para proteger humanos contra el VIH.



2015:

El 3 de diciembre un grupo importante de científicos establece que la técnica CRISPR (así como cualquier otra tecnología) no deberá usarse para editar el genoma de embriones humanos durante el embarazo.

Se aprueba el uso de un pollo generado mediante CRISPR, cuyos huevos contienen una droga para tratar las enfermedades causadas por el colesterol.

2016:

En enero científicos del Reino Unido obtienen una licencia gubernamental para editar genes en embriones humanos, con la condición de que destruyan los embriones después de siete días de fecundados.

Comienzan las pruebas para editar los genomas de los mosquitos responsables de transmitir enfermedades como malaria y dengue.

Primeros experimentos para revivir al mamut y la paloma pasajera, especies extintas.

En noviembre científicos chinos editan células sanguíneas humanas y las inyectan de nuevo a los pacientes como terapia contra un cáncer agresivo de pulmón. Los resultados aún se desconocen.



JENNIFER DOUDNA, PIONERA EN LA HERRAMIENTA DE EDICIÓN DE GENES CRISPR, EN EL CENTRO LI KA SHING DE LA UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA EN BERKELEY.



RECIENTEMENTE HAN SURGIDO VARIAS COMPAÑÍAS QUE BUSCAN UTILIZAR CRISPR/CAS9 PARA OFRECER MEDICINA PERSONALIZADA A PACIENTES CON DESÓRDENES GENÉTICOS O ENFERMEDADES MORTALES.

Las primeras pruebas

Más allá del debate acerca de la utilización de CRISPR/Cas9 en la línea germinal humana, la tecnología tiene gran potencial para curar a algunos de los pacientes que ya sufren un desorden genético o tienen alguna enfermedad mortal. Recientemente han surgido varias compañías que buscan utilizar CRISPR/Cas9 para ofrecer medicina personalizada a estos pacientes. Por ejemplo, Editas Medicine, compañía fundada por Feng Zhang y respaldada por Bill Gates, cuya sede está en Cambridge, Massachusetts, y que actualmente realiza experimentos para eliminar un gen defectuoso ligado a la amaurosis congénita de Leber, una enfermedad de la retina que ocasiona la pérdida de la vista en recién nacidos. Otro ejemplo es CRISPR Therapeutics, compañía fundada por Emmanuelle Charpentier y con sede en Basilea, Suiza, en la cual la farmacéutica Bayer anunció que invertirá 335 millones de dólares.

En octubre de 2016, CRISPR/Cas9 se probó por primera vez en un humano. El oncólogo Lu You y sus colaboradores de la Universidad de Sichuan, en Chengdú, China, recolectaron células sanguíneas de un paciente con un tipo muy agresivo de cáncer de pulmón, como parte de un ensayo clínico. Posteriormente, utilizaron CRISPR/Cas9 para deshabilitar un gen que impedía que las células del sistema inmune atacaran el tumor e inyectaron estas células modificadas de vuelta al paciente. Al cierre de esta edición se desconoce si el tratamiento funcionó. Sin embargo, el doctor You planeaba inyectar a 10 personas más como parte del primer paso del estudio.

El sistema CRISPR/Cas9 también figura como una tecnología que puede llegar a “curar” el sida. El VIH utiliza una proteína llamada CCR5, la cual se encuentra en las células del sistema in-

munológico, para anclarse a ellas y atacarlas. En 2008 se trasplantaron células de un individuo con esta mutación a Timothy Brown, un paciente con VIH. Luego del experimento, Brown no presentó rastros del virus en su cuerpo y se le declaró el primer paciente “curado” de VIH.

Un estudio de 2014, en el que se introducía esa mutación protectora en las mismas células de pacientes con VIH, mostró que, después de un tiempo, la mayoría de los pacientes presentaba considerablemente menos ADN viral. En 2016, investigadores chinos de la Universidad Médica de Guangzhou lograron introducir esta mutación en embriones humanos no viables utilizando CRISPR/Cas9 como una manera de demostrar que, en un futuro, se podría explotar esta tecnología para disminuir la posibilidad de contraer el VIH.

Recientemente, investigadores de la Universidad de Stanford lograron utilizar la tecnología CRISPR/Cas9 para corregir en un paciente una mutación en el gen de la hemoglobina causante de su talasemia. Después, implantaron las células en ratones y confirmaron que éstas funcionaran correctamente. Aunque complicado, el paso siguiente sería implantar estas células “corregidas” de vuelta en el paciente de quien se obtuvieron.

Las terapias genéticas que utilizan CRISPR/Cas9 y otras tecnologías “se están aplicando en ensayos clínicos, no como tratamientos aprobados —dice la doctora Escalante Alcalde—. Van a pasar muchos años para ver si pasan las diferentes fases de los ensayos clínicos y saber si son seguras y eficientes”.

QUEREMOS INVITARLO AL DEBATE SOBRE LAS IMPLICACIONES DE USAR ESTA TECNOLOGÍA DE EDICIÓN GENÉTICA. ESPERAMOS SUS ARGUMENTOS EN EL CORREO: CARTAAEDITOR@CITIBANAMEX.COM