

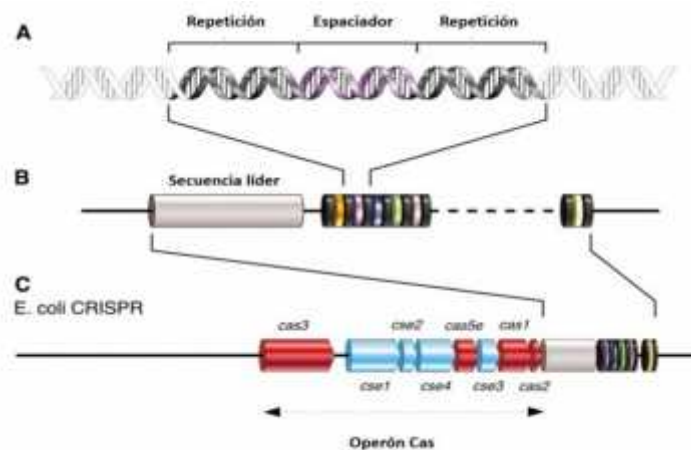
El siguiente paso: *Crisp*

¿Uno qué se esperaría de estos dos adorables gemelos? El 30 de enero de 2014 se publicaba en la revista *Nature* el nacimiento de dos monos a partir de embriones editados genéticamente con la técnica basada en el sistema inmune CRISPR/Cas de las procariotas.

Ahora, la pregunta es: ¿qué significa este nuevo mecanismo? ¿Cuál es su importancia?

Hemos investigado durante años el mecanismo de defensa de las bacterias contra los fagos, en la lucha por mantener la integridad de su material genético las bacterias han desarrollado una técnica capaz de detectar, recortar y finalmente editar el material genético infectado por el fago. Las repeticiones (CRISPR) y los genes asociados a ellas (Cas) forman un sistema defensivo presente en la mayoría de las procariotas que les daba la facultad de asimilar nuevas secuencias genéticas incluyendo material genético exógeno procedente de los virus atacantes.

Es un mecanismo del sistema inmune de las bacterias por el que son capaces de detectar la secuencia genética que el fago ha infectado, cortarla y sustituirla por fragmentos de ADN sanos y operativos, que por otra parte pueden dejarlos en herencia mediante ARNt a la siguiente generación. Este ADN exógeno que han incorporado les sirve de guía para evitar futuras invasiones, por lo que sus hijas también quedarán inmunizadas contra el ataque de los fagos patógenos.



Este hecho, tan importante como revolucionario, no fue documentado hasta el año 1987 por el científico Yoshizumi Ishino, que publicó un artículo con respecto a la bacteria *E. coli*, donde se descubrió que alguna de las secuencias de su ADN se repetían una y otra vez, separadas por otras secuencias a las que se denominaron espaciadores. A partir de ese momento el tema quedó en un limbo

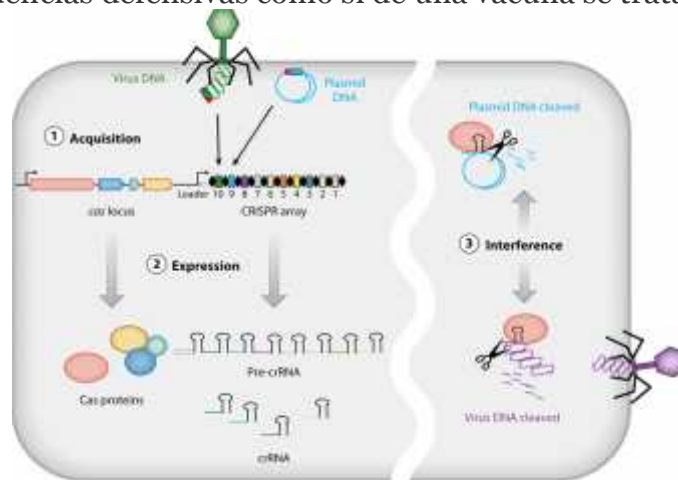
hasta que en el año 2010 una avalancha de nuevos artículos científicos volvió a tomar el testigo del equipo de Ishino.

Las CRISPR/Cas han dado el salto a la primera línea mediática siendo uno de los temas principales el 24 de enero de este mismo año en el Foro IGI de Bioética, en Napa, California, organizado por la Innovative Genomics Initiative (IGI) de la Universidad de California, donde el premio Nobel David Baltimore resumía las declaraciones de los múltiples participantes de la siguiente forma: “La promesa de la llamada *medicina de precisión* viene impulsada por la sinergia entre dos poderosas tecnologías”. La primera: el desarrollo y abaratamiento de la secuenciación del genoma, que aporta la información esencial sobre las deficiencias genéticas que estimulan el desarrollo de enfermedades; y la segunda, la llamada comúnmente *crisp*.

❖ ¿Qué haría *crisp*?

La *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, probada en animales, se comporta como un nano-ingeniero capaz de incorporar genes extraños, como los de un virus, y ser utilizada por los genetistas como vehículo para sustituir, corregir o modificar el genoma de cualquier animal.

Es decir, al igual que hacen las bacterias contra la actividad patógena de los fagos, ¿podríamos sustituir las secuencias conflictivas en nuestro propio genoma para implantar aquellas que sean correctas? Muchas enfermedades de origen genético consisten en alteraciones a lo largo del DNA, así que, de esta forma se podría dar cabida a la solución génica de las mismas; así como para incorporar secuencias defensivas como si de una vacuna se tratara.



❖ El terreno de la epigenética.

La epigenética (“*encima de los genes*”) es la doctrina que estudia aquellas modificaciones que no están en la secuencia del ADN, sino en los grupos más simples de química orgánica (como metilaciones) que afectan a las proteínas histonas. Son heredables a lo largo de las divisiones celulares y fundamentales para mantener activados o reprimidos genes a lo largo de la secuencia del ADN. Por ello, el equipo de Charles Gersbach de la Universidad de Duke ha presentado un trabajo en la *Nature Biotechnology* acerca de la aplicación de *crisp*.

En ella se deja intacta la secuencia del ADN, y lo que se hace es intercambiar la enzima que corta el DNA por otra que modifica a las histonas, modificando de esta forma su epigenética. El objetivo es aclarar en qué repercuten estas marcas epigenómicas, sobre todo aquellas secuencias relacionadas con enfermedades y

que finalmente podrían servir para corregir esos errores en los pacientes a través de terapia génica. O también se baraja la idea de la conversión de células madre en neuronas, linfocitos o cualquier otro tipo celular que sirva para la reconstrucción de nuestro cuerpo.

Por lo tanto, el llamado epigenoma es tan importante como el propio ADN para determinar la función celular en la salud y la enfermedad; en donde la técnica *crisp* supondría un gran desarrollo para su conocimiento y experimentaciones.



❖ ¿Y el genoma mitocondrial?

Esta vía de investigación relacionada con el genoma mitocondrial, que debido a que se hereda por vía materna y posee tantas copias como mitocondrias tenga la célula, es una de los mecanismos más difíciles de corregir. Mientras que para el genoma nuclear se puede utilizar el diagnóstico preimplantacional con la consiguiente obtención de embriones que pueden ser elegidos para la fecundación *in vitro*, libres de mutaciones que acarreen enfermedades con un éxito relativamente alto; para el genoma mitocondrial la utilización de *crisp* podría ser efectiva y poco costosa ya que rápidamente se sustituirían por secuencias sanas aquellas partes del DNA mitocondrial dañadas.

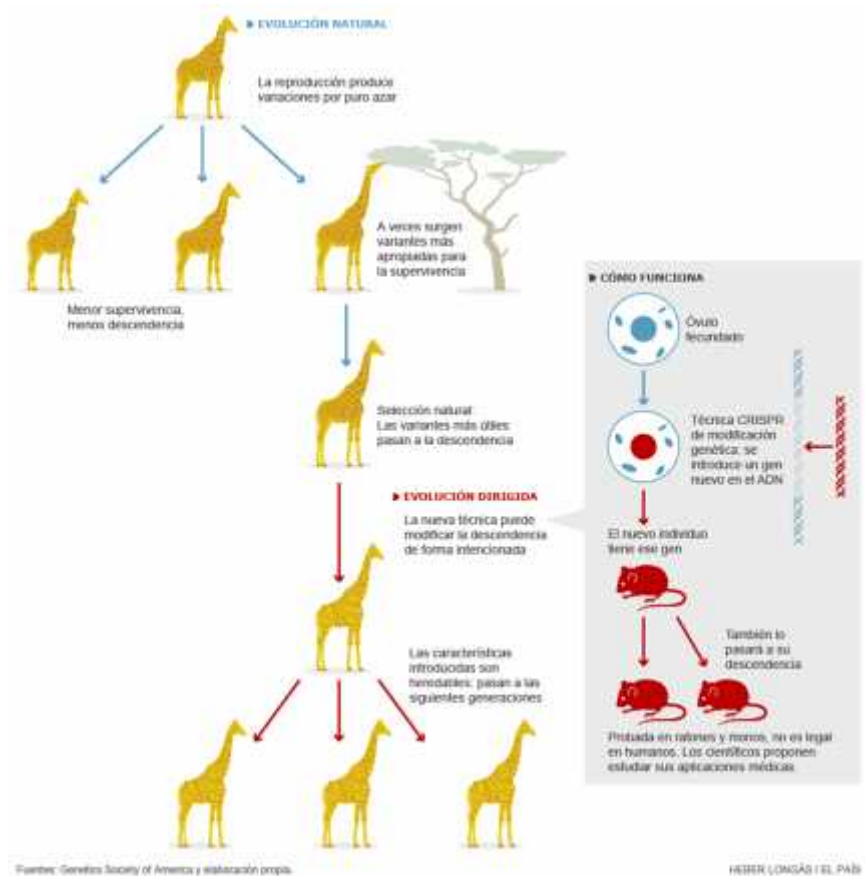
Sin embargo, hoy en día la técnica *crisp* aún no tiene aplicación en humanos aunque ya se haya visto su beneficioso resultado en animales. Llegamos a una época genómica donde los alcances de la ciencia parecen no dejar de avanzar e impresionarnos con su propia brillantez.

La cuestión ineludible es esta: somos capaces de controlar la evolución. Capaces de poder modificar nuestros propios patrones genéticos y biológicos para dar continuidad a una serie de individuos libres de enfermedades que en primera instancia no sufrirían ni dejarían como herencia a las siguientes generaciones que le sucedieran. Sus aplicaciones son múltiples y ambiciosas, llenas de incredulidad que despiertan la desconfianza en nuestros semejantes ya

que estamos increpando a nuestra propia esencia. Solo en Estados Unidos se llevarán a cabo los experimentos, donde es posible trabajar con embriones con fines de investigación siempre que no sea con dinero público.

Esta palabra: *crisp*, sinónimo de papas fritas en inglés, encierra en sí misma pasos agigantados en los avances biomédicos y biotecnológicos que se realicen de aquí a los próximos años. ¿Seremos capaces de afrontar los nuevos retos que proponen sus cuestiones?

Ahora solo toca esperar al siguiente movimiento.



Carla Rivero
2014/2015

Artículos mencionados:

- Helen Shen. *First monkeys with customized mutations born.* 2014. *Nature*. http://www.nature.com/articles/nbt.3199.epdf?referrer_access_token=k8VtYISgLQEjDWNgOj5-4dRgN0jAjWel9jnR3ZoTv002JNDYLVeSDwxgdWLhHnTqEdSb6yshLdvANebllmME_SX4fLSf307BsG8Ppc6cx14zN6VoKXo61lpbV1y09dn8bxSS1M_Gs7WSXrI2M0Mkw_09R50p-lA3pdNc8TXKCpa7_2zNWk0dwrxa86H5Gx5zo&tracking_referrer=elpais.com
- Charles A. Gersbach. *Epigenome editing by a CRISPR-Cas9-based acetyltransferase activates genes from promoters and enhancers.* 2015. *Nature*. <http://www.nature.com/news/first-monkeys-with-customized-mutations-born-1.14611>