

‘Es más difícil de lo que pensábamos’: las CRISPR cumplen 10 años y los científicos siguen aprendiendo a editar el código de la vida



Tiempo de lectura: 12 min.

[Carl Zimmer](#)

Vie, 01/07/2022 - 18:38

Esta semana se cumplen diez años desde que Jennifer Doudna y sus colegas publicaron los resultados de un experimento realizado en un tubo de ensayo con genes bacterianos. Cuando el estudio se publicó en la revista especializada Science

el 28 de junio de 2012, no fue noticia. De hecho, durante las siguientes semanas, no se habló de eso.

En retrospectiva, Doudna se preguntó si la falta de atención tuvo que ver con el extraño título que ella y sus colegas eligieron para el estudio: “Una endonucleasa de ADN programable y guiada por el ARN en la inmunidad bacteriana adaptativa”.

“Supongo que si hoy escribiera ese artículo, elegiría otro título”, dijo Doudna, bioquímica de la Universidad de California en Berkeley, en una entrevista.

Lejos de ser un hallazgo arcano, el descubrimiento apuntaba a un nuevo método para editar el ADN que incluso podría permitir cambiar los genes humanos.

“Recuerdo que pensé con toda claridad que cuando publicáramos este artículo, sería como dar el disparo de salida de una carrera”, comentó.

En solo una década, las CRISPR (acrónimo en inglés de Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats o Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas) se han convertido en uno de los inventos más célebres de la biología moderna. Esta tecnología está cambiando con rapidez el modo en que los investigadores médicos estudian las enfermedades: los biólogos del cáncer utilizan el método para descubrir las vulnerabilidades ocultas de las células tumorales y los médicos la están utilizando para editar genes que causan enfermedades hereditarias.

“La era de la edición genética humana no está por venir, ya está aquí”, afirmó David Liu, biólogo de la Universidad de Harvard.

Pero la influencia de las CRISPR va más allá de la medicina. Los biólogos evolutivos están usando esta tecnología para estudiar los cerebros de los neandertales y para investigar cómo fue que nuestros ancestros simios dejaron de tener cola. Los biólogos botánicos han editado semillas para producir cultivos con nuevas vitaminas o con la capacidad de resistir enfermedades. Algunos de esos cultivos podrían llegar a los anaqueles del supermercado en los próximos años.

El impacto de las CRISPR ha sido tan grande que Doudna y su colaboradora, Emmanuelle Charpentier de la Unidad Max Planck para la Ciencia de los Patógenos en Berlín, ganaron el Premio Nobel de Química. El comité que otorga los premios elogió su estudio de 2012 por ser “un experimento que marcó una época”.

Desde el principio, Doudna reconoció que las CRISPR plantearían una serie de cuestiones éticas complicadas y, tras una década de su desarrollo, esas dudas son más urgentes que nunca.

¿La próxima ola de cultivos modificados con CRISPR alimentará al mundo y ayudará a los agricultores pobres o solo enriquecerá a los gigantes de la agroindustria que inviertan en esta tecnología? ¿La medicina basada en CRISPR mejorará la salud de las personas vulnerables de todo el mundo o tendrá un precio millonario?

La cuestión ética más profunda sobre las CRISPR es cómo podrían utilizar la tecnología las generaciones futuras para alterar embriones humanos. Esta noción era apenas un experimento mental hasta 2018, cuando He Jiankui, un biofísico chino, editó un gen en embriones humanos para conferirles resistencia al VIH. Tres de los embriones modificados fueron implantados en mujeres de la ciudad china de Shenzhen.

En 2019, un tribunal condenó a He a prisión por “prácticas médicas ilegales”. La publicación MIT Technology Review informó en abril que había sido liberado recientemente. Poco se sabe de la salud de los tres embriones, que ahora son niños pequeños.

Los científicos todavía no conocen a nadie más que haya seguido el ejemplo de He. Pero a medida que las tecnologías CRISPR sigan mejorando, la edición de embriones humanos podría convertirse en un tratamiento seguro y eficaz para diversas enfermedades.

Entonces, ¿será aceptable, o incluso rutinario, reparar en el laboratorio los genes causantes de enfermedades en un embrión? ¿Y si los padres quisieran insertar rasgos que les resultaran más deseables, como los relacionados con la altura, el color de los ojos o la inteligencia?

Françoise Baylis, bioeticista de la Universidad de Dalhousie, Nueva Escocia, cree que la gente aún no está preparada para lidiar con estas cuestiones.

“Soy escéptica sobre el grado de comprensión de lo que está en juego”, dijo. “Hay una diferencia entre mejorar a las personas y hacerlas mejores personas”.

Estar a la altura

Doudna y Charpentier no inventaron el método de edición de genes desde cero; tomaron prestadas las herramientas moleculares de las bacterias.

En la década de 1980, los microbiólogos descubrieron en las bacterias unos extraños tramos de ADN, que posteriormente se denominaron repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas o CRISPR. Otras investigaciones revelaron que las bacterias utilizaban estas secuencias CRISPR como armas contra los virus invasores.

Las bacterias convirtieron estas secuencias en material genético, llamado ARN, que podía adherirse con precisión a un tramo corto de los genes de un virus invasor. Estas moléculas de ARN llevan consigo proteínas que actúan como tijeras moleculares, ya que cortan los genes virales y detienen la infección.

Cuando Doudna y Charpentier investigaron las CRISPR, se dieron cuenta de que el sistema podría permitirles cortar una secuencia de ADN de su propia elección. Todo lo que tenían que hacer era fabricar un trozo de ARN a la medida.

Para probar esta revolucionaria idea, crearon un lote de piezas idénticas de ADN. A continuación, crearon otro lote de moléculas de ARN y las programaron para que se situaran en el mismo punto del ADN. Por último, mezclaron el ADN, el ARN y las tijeras moleculares en tubos de ensayo. Descubrieron que muchas de las moléculas de ADN se habían cortado en el punto correcto.

Durante meses, Doudna supervisó una serie de experimentos a todas horas para ver si las CRISPR podían funcionar no solo en un tubo de ensayo sino en células vivas. Presionó mucho a su equipo, ya que sospechaba que otros científicos también buscaban lo mismo. Esa corazonada pronto resultó ser correcta.

En enero de 2013, cinco equipos de científicos publicaron estudios que utilizaban con éxito las CRISPR en células vivas animales o humanas. Doudna no ganó esa carrera; los dos primeros trabajos publicados procedían de dos laboratorios de Cambridge, Massachusetts: uno del Instituto Broad del Instituto Tecnológico de Massachusetts y Harvard y el otro de Harvard.

‘¿CRISPRaste eso?’

Lukas Dow, un biólogo del cáncer de Weill Cornell Medicine, recuerda muy bien haber descubierto el potencial de CRISPR. “Cuando leí los artículos, me pareció

sorprendente”, recordó.

Dow y sus colegas no tardaron en descubrir que el método cortaba de manera confiable piezas de ADN en las células cancerosas humanas.

“Se convirtió en un verbo. Muchos decían: ‘¿CRISPRreaste eso?’”, recordó Dow.

Los biólogos que estudian el cáncer comenzaron a alterar de manera sistemática las células cancerosas con el fin de identificar cuáles eran importantes para la enfermedad. Por ejemplo, los investigadores de KSQ Therapeutics, también en Cambridge, utilizaron la tecnología CRISPR para descubrir un gen esencial para el crecimiento de ciertos tumores y el año pasado iniciaron el ensayo clínico de un medicamento que bloquea el gen.

Caribou Biosciences, cofundada por Doudna, y CRISPR Therapeutics, cofundada por Charpentier, están llevando a cabo ensayos clínicos de tratamientos con CRISPR que combaten el cáncer de otra manera: editando las células inmunitarias para que ataquen los tumores con mayor agresividad.

Estas empresas, y otras, también están usando CRISPR para intentar revertir enfermedades hereditarias. El 12 de junio, investigadores de CRISPR Therapeutics y Vertex, una empresa de biotecnología con sede en Boston, presentaron en una reunión científica los nuevos resultados de su ensayo clínico en el que participaron 75 voluntarios que padecían anemia de células falciformes o beta talasemia. Estas enfermedades deterioran la hemoglobina, una proteína en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno.

Los investigadores aprovecharon el hecho de que los humanos tienen más de un gen de hemoglobina. Una copia, llamada hemoglobina fetal, generalmente solo está activa en los fetos y se apaga unos meses después del nacimiento.

Los investigadores extrajeron células sanguíneas inmaduras de la médula ósea de los voluntarios. Luego usaron CRISPR para cortar el interruptor que normalmente apagaría el gen de la hemoglobina fetal. Al devolver las células editadas a los pacientes, podían desarrollar glóbulos rojos repletos de hemoglobina.

En una conferencia de hematología, los investigadores informaron que de 44 pacientes tratados con talasemia beta, 42 ya no necesitaban transfusiones de sangre regulares. Ninguno de los 31 pacientes con anemia falciforme experimentó

caídas dolorosas de oxígeno que normalmente los habrían enviado al hospital.

CRISPR Therapeutics y Vertex esperan, antes de fin de año, poder solicitar a los reguladores gubernamentales que aprueben el tratamiento.

Otras empresas están inyectando moléculas CRISPR directamente en el cuerpo. Intellia Therapeutics, con sede en Cambridge y también cofundada por Doudna, se asoció con Regeneron, con sede en el condado de Westchester, Nueva York, para iniciar un ensayo clínico con el fin de tratar la amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina, una enfermedad poco común en la que una proteína hepática dañada se vuelve letal al acumularse en la sangre.

Los médicos inyectaron moléculas CRISPR en el hígado de los voluntarios para desactivar el gen defectuoso. En una conferencia científica celebrada el pasado viernes, los investigadores de Intellia informaron que una sola dosis del tratamiento produjo un descenso significativo en el nivel de la proteína en la sangre de los voluntarios durante un año.

La misma tecnología que permite a los investigadores médicos manipular células humanas es la que les permite a los científicos agrícolas alterar los genes de los cultivos. Cuando apareció la primera ola de estudios sobre CRISPR, Catherine Feuillet, experta en trigo, que entonces trabajaba en el Instituto Nacional de Investigación Agrícola de Francia, percibió de inmediato el potencial que tenía para su propio trabajo.

“Dije: ‘Dios mío, tenemos una herramienta’. Podemos poner en esteroides el cultivo”, dijo.

En Inari Agriculture, una empresa en Cambridge, Feuillet está supervisando los esfuerzos para usar CRISPR con el fin de hacer variedades de soya y otros cultivos que usan menos agua y fertilizantes. Fuera de Estados Unidos, investigadores británicos han utilizado CRISPR para crear un tomate que puede producir vitamina D.

Kevin Pixley, un científico de plantas del Centro Internacional de Mejoramiento de Maíz y Trigo en Ciudad de México, dijo que CRISPR es importante para el fitomejoramiento no solo porque es poderoso, sino también porque es relativamente barato. Incluso los laboratorios pequeños pueden crear yuca resistente a enfermedades o plátanos resistentes a la sequía, lo que podría beneficiar a las

naciones pobres pero no interesaría a las empresas que buscan grandes ganancias financieras.

Debido al uso de CRISPR para tantas industrias diferentes, su patente ha sido objeto de una larga disputa. Los grupos liderados por el Instituto Broad y la Universidad de California presentaron patentes para la versión original de la edición de genes basada en CRISPR-Cas9 en células vivas. El Instituto Broad ganó una patente en 2014 y la Universidad de California respondió con una demanda judicial.

En febrero de este año, la Junta de Apelaciones y Juicios de Patentes de EE. UU. emitió lo que probablemente sea la última palabra sobre esta disputa. Fallaron a favor del Instituto Broad.

Jacob Sherkow, experto en patentes biotecnológicas de la Facultad de Derecho de la Universidad de Illinois, predijo que las empresas que hayan obtenido la licencia de la tecnología CRISPR de la Universidad de California deberán respetar la patente del Instituto Broad.

“Las compañías CRISPR de gran valor, las que están más avanzadas en los ensayos clínicos, seguramente tendrán que hacerle un cheque por una suma bien grande al Instituto Broad”, dijo.

Las CRISPR principales

El sistema CRISPR original, conocido como CRISPR-Cas9, tiene mucho margen de mejora. Las moléculas cortan sin dificultad el ADN, pero no son tan efectivas para insertar las nuevas piezas en su lugar. En ocasiones, CRISPR-Cas9 falla en su objetivo, ya que corta el ADN en el lugar equivocado; incluso cuando las moléculas hacen su trabajo correctamente, las células pueden cometer errores al reparar los cabos sueltos de ADN existentes.

Varios científicos han inventado nuevas versiones de CRISPR que superan algunas de estas dificultades. Por ejemplo, en Harvard, Liu y sus colegas han utilizado las CRISPR para hacer una muesca en una de las dos hebras del ADN, en vez de romperla por completo. Este proceso, conocido como edición de bases, les permite cambiar con precisión una sola letra genética del ADN con mucho menos riesgo de daño genético.

Liu ha cofundado una empresa llamada Beam Therapeutics para crear medicamentos de edición de bases. A finales de este año, la empresa probará su primer medicamento en personas con anemia falciforme.

Liu y sus colegas también han unido moléculas CRISPR a una proteína que los virus utilizan para insertar sus genes en el ADN de su huésped. Este nuevo método, denominado edición principal, podría permitir que CRISPR altere tramos más largos de material genético.

“Los editores principales son una especie de procesadores de texto de ADN”, dijo Liu.

Rodolphe Barrangou, experto en CRISPR de la Universidad Estatal de Carolina del Norte y fundador de Intellia Therapeutics, predijo que la edición principal es una especie de procesador de textos de ADN. Pero por ahora, dijo, la técnica sigue siendo demasiado compleja para utilizarse de manera generalizada. “Todavía no está preparada para estar en el horario principal, si me permiten el juego de palabras”, comentó Barrangou.

Bebés editados genéticamente

Avances como la edición principal aún no existían en 2018, cuando He se dispuso a editar embriones humanos en Shenzhen. Usó el sistema CRISPR-Cas9 estándar que Doudna y otros investigadores habían desarrollado años antes.

Esperaba dotar a los bebés de resistencia al VIH cortando un trozo de un gen llamado CCR5 del ADN de los embriones. Las personas que naturalmente portan la misma mutación rara vez se infectan con el VIH.

En noviembre de 2018, He anunció que habían nacido un par de gemelas con sus ediciones genéticas. El anuncio tomó por sorpresa a muchos científicos como Doudna, y lo condenaron rotundamente por poner en peligro la salud de los bebés con procedimientos no probados.

Baylis, la investigadora de la Universidad de Dalhousie, criticó a He por la forma en que supuestamente presentó el procedimiento a los padres, minimizando el experimento radical que estaban a punto de emprender. “No podía obtener un consentimiento informado, a menos que fuera irresponsablemente optimista. Nadie lo había hecho nunca”, dijo.

En los casi cuatro años transcurridos desde el anuncio de He, los científicos han seguido utilizando CRISPR en embriones humanos. Pero solo han estudiado embriones cuando son pequeños grupos de células para encontrar pistas sobre las primeras etapas de desarrollo. Estos estudios podrían conducir potencialmente a nuevos tratamientos para la infertilidad.

Bieke Bekaert, estudiante de posgrado en biología reproductiva en la Universidad de Ghent en Bélgica, dijo que el uso de las CRISPR en embriones humanos sigue siendo un desafío. Romper el ADN en estas células puede provocar reordenamientos drásticos en los cromosomas. “Es más difícil de lo que pensábamos”, dijo Bekaert, autora principal de una revisión reciente del tema. “Realmente no sabemos lo que está pasando”.

Sin embargo, Bekaert mantuvo la esperanza de que la edición principal y otras mejoras en las CRISPR podrían permitir que los científicos realizaran cambios precisos y confiables en los embriones humanos. “Cinco años es demasiado pronto, pero creo que puede suceder durante mi vida”, dijo.

30 de junio 2022

NY Times

<https://www.nytimes.com/es/2022/06/30/espanol/crispr-edicion-genetica.html>

[ver PDF](#)

[Copied to clipboard](#)