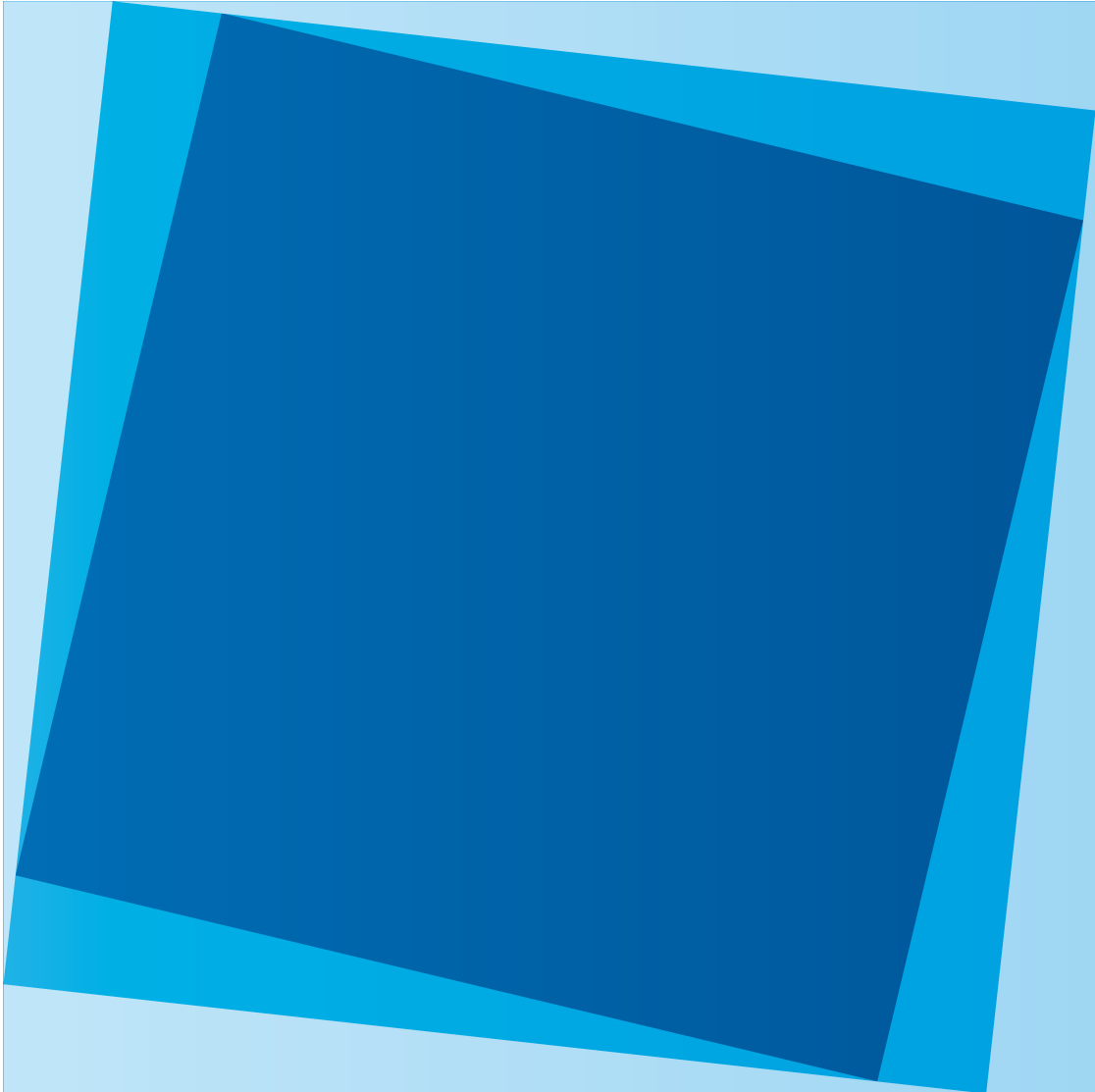


# ¿Hacia una nueva Ilustración? Una década trascendente



**La revolución biológica  
de la edición genética con  
tecnología CRISPR**

Samuel H. Sternberg



**Samuel H. Sternberg**  
Columbia University

El doctor Samuel H. Sternberg dirige un laboratorio de investigación en la Universidad de Columbia, donde es profesor asociado del Departamento de Bioquímica y Biofísica Molecular. Se graduó *summa cum laude* en Bioquímica por la Universidad de Columbia en 2007 y se doctoró en Química en la Universidad de California Berkeley en 2014. Ha sido becario de la National Science Foundation y del Departamento de Defensa, y receptor de los premios Scaringe Award y Harold Weintraub Graduate Student Award. Su investigación se centra en el mecanismo de identificación de ADN diana por parte de sistemas inmunes bacterianos guiados por RNA (CRISPR-Cas) y el desarrollo de estos sistemas para la ingeniería genética. Además de publicar en las principales revistas científicas, recientemente ha coeditado, con Jennifer Doudna, un libro de divulgación científica titulado *A Crack in Creation: The Unthinkable Power to Control Evolution* sobre el descubrimiento, desarrollo y aplicaciones de la tecnología de edición de genes CRISPR.

Libro recomendado: Doudna, J. A. y Sternberg, S. H. (2017): *A Crack in Creation: Gene Editing and the Unthinkable Power to Control Evolution* [Una grieta en la Creación. Edición de genes y el poder de controlar la evolución], Nueva York, Houghton Mifflin Harcourt.

**Pocos descubrimientos transforman una disciplina de un día para otro, pero hoy los científicos tienen la capacidad de manipular las células de maneras antes inimaginables gracias a una peculiar tecnología llamada CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas). A partir de elegantes estudios que descifraron cómo funciona CRISPR en las bacterias, los investigadores enseguida descubrieron el potencial biológico de Cas9, una enzima de ARN guía que se adhiere al ADN empleado para editar genes. Hoy esta capacidad se está usando en una amplia gama de ambiciosas aplicaciones, incluida la mejora de cultivos, la eliminación de enfermedades infecciosas y la medicina en seres humanos. La tecnología CRISPR puede, de hecho, lograr curar determinadas enfermedades genéticas y el cáncer, pero también emplearse para introducir cambios genéticos en embriones humanos. ¿Qué elegiremos hacer con algo tan poderoso?**



Desde el descubrimiento del ADN como portador de la información genética de la célula, los científicos se han dedicado incansablemente a descodificar letra a letra la secuencia del genoma humano y a desarrollar herramientas que permitan manipular y modificar el código genético. El primer genoma viral se secuenció entero en 1976 y, en los años transcurridos desde entonces, se ha descodificado un número creciente de genomas cada vez más complejos, un proceso que culminó con el primer borrador del genoma humano, publicado en 2001. Hoy, las personas pueden encargar test genéticos y averiguar cosas sobre sus antepasados y su vulnerabilidad a enfermedades mediante el envío de muestras de saliva por correo, y cada vez son más las empresas que hacen uso de enormes bases de datos procedentes de millones de individuos para dar pasos de gigante en el campo de la genómica humana.

Al mismo tiempo, las herramientas para construir moléculas sintéticas de ADN en el laboratorio se han expandido de manera considerable, empezando con la revolución del ADN recombinante en la década de 1970. En 2010, los investigadores del Verner Institute lograron crear la primera célula sintética fabricando un genoma bacteriano completo partiendo de cero, y desde entonces otros han construido cromosomas enteros —las estructuras celulares que contienen el ADN— en levadura.

Y, sin embargo, hasta muy recientemente, las herramientas para modificar el ADN, y para hacerlo directamente en células vivas estaban muy atrasadas, sobre todo para organismos más complejos, como plantas, animales y humanos. A la luz de nuestro creciente conocimiento de gran número de enfermedades asociadas con, o causadas por, mutaciones genéticas —la anemia drepanocítica, la enfermedad de Huntington o el Alzheimer, por nombrar solo unas cuantas— la herramienta de manipulación de ADN ideal permitiría reparar las mutaciones directamente en su origen. Pero el volumen y la complejidad de nuestro genoma, compuesto de 3.200 millones de letras de ADN aportadas por cada uno de los 23 pares de cromosomas que heredamos de nuestra madre y nuestro padre, condenaban el sueño de la edición genómica de precisión a un futuro distante. Hasta que llegó la tecnología CRISPR (siglas en inglés de «repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas»).

Hoy, los científicos pueden usar CRISPR para manipular el genoma de maneras apenas imaginables antes: corregir mutaciones genéticas, eliminar secuencias patógenas de ADN, insertar genes terapéuticos, activar o desactivar genes y más. A diferencia de las tecnologías que la precedieron, CRISPR ha democratizado la ingeniería genómica porque es fácil de utilizar y barato. Y CRISPR funciona en un número impresionante de tipos de células y organismos distintos —que van desde el maíz hasta el mono, pasando por el ratón—, por lo que constituye un conjunto de herramientas científicas de amplia aplicación con las que abordar un gran espectro de desafíos biológicos.

## **Los científicos pueden usar la tecnología CRISPR para manipular el genoma de maneras apenas imaginables antes: corregir mutaciones genéticas, eliminar secuencias patógenas de ADN, insertar genes terapéuticos, activar o desactivar genes y más**

¿Qué es CRISPR y cómo funciona? ¿En qué consiste la edición de genes? ¿Están los tratamientos para enfermedades genéticas basados en CRISPR a la vuelta de la esquina? ¿Cómo puede usarse la tecnología CRISPR para mejorar la agricultura mediante la edición genética

de plantas y animales? ¿Podría CRISPR ayudar a erradicar enfermedades patógenas como la malaria? Y, quizá lo más importante, ¿podrá usarse algún día la tecnología CRISPR para reescribir el ADN de embriones humanos, editando así el código genético de maneras que afectarían a muchas generaciones futuras?



## Los orígenes de CRISPR

Por muy revolucionaria que haya sido la tecnología CRISPR para la ciencia biomédica, su descubrimiento partió de la curiosidad científica básica sobre una cuestión biológica muy alejada de la medicina. Para comprender de dónde procede CRISPR, necesitamos profundizar en uno de los conflictos genéticos más antiguos de la Tierra: la implacable carrera armamentística entre las bacterias y los virus que infectan bacterias (o virus bacterianos) (Rohwer *et al.*, 2014).

Todo el mundo sabe qué son las bacterias, esos molestos microorganismos que pueden hacernos enfermar — pensemos en el estreptococo, que causa la infección de garganta y la neumonía, o en la salmonelosis causada por la intoxicación alimentaria —, pero que también son indispensables para el funcionamiento humano normal (dependemos de un vasto ejército de bacterias que, juntas, conforman nuestro microbioma y ayudan a descomponer la comida, producir vitaminas y realizar otras muchas funciones esenciales). Pocos fuera de la comunidad científica, sin embargo, seguramente son conscientes de la ubicuidad de los virus bacterianos, también conocidos como «bacteriófagos» (comedores de bacterias). De hecho, los bacteriófagos son, con mucho, la forma de vida más abundante de nuestro planeta: se estima que, con una población de diez millones de billones de billones, superan a las bacterias por 10 a 1. ¡Hay aproximadamente un billón de virus bacterianos por cada grano de arena en el mundo y diez millones de virus en cada gota de agua de mar (Keen, 2015)!

Los virus bacterianos evolucionaron para infectar a las bacterias y se les da muy bien. Poseen estructuras tridimensionales exquisitamente preparadas para acoplarse a la superficie externa de células bacterianas y, una vez adheridas a ellas, inyectan su material genético dentro de la bacteria huésped usando una presión similar a la de una botella de champán descorchada. Una vez el genoma viral se abre camino dentro de la bacteria, secuestra la maquinaria de su huésped para replicar su código genético y construir más virus, destruyendo la célula en el proceso. Entre el 20% y el 40% de las bacterias del océano son eliminadas cada día por estas infecciones víricas, alterando notablemente el sistema marino al provocar que se liberen carbono y otros nutrientes en el medioambiente.

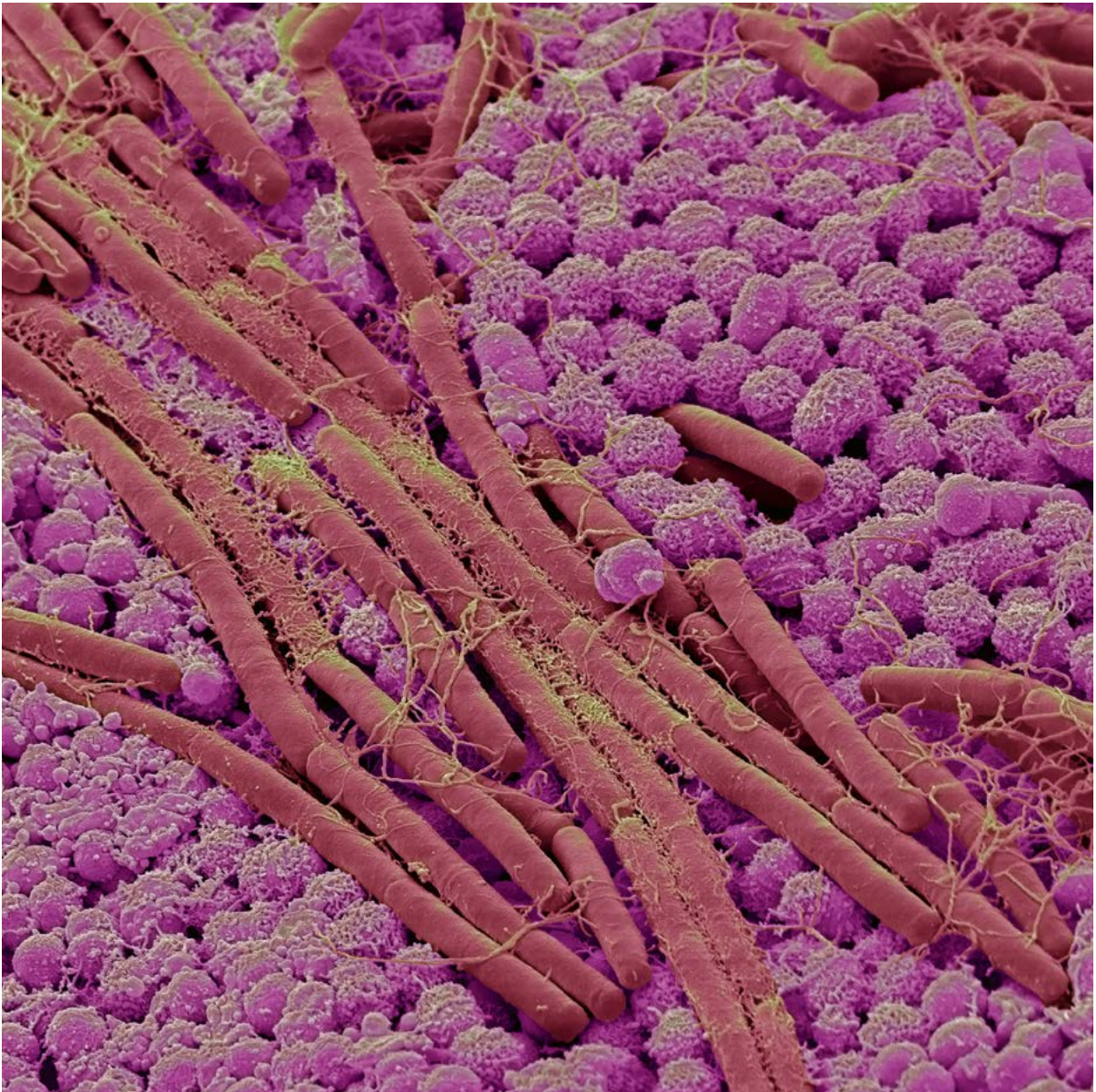
Sin embargo, las bacterias no se quedan pasivas ante semejante ataque, más bien al contrario. Una bacteria posee numerosos sistemas inmunes para combatir los virus en múltiples etapas del ciclo vital viral, que los microbiólogos llevan muchas décadas estudiando. Cuando comenzó el siglo XXI, el paradigma vigente sostenía que, aunque diversos, estos sistemas inmunes no eran más que una respuesta innata a la infección. A diferencia de organismos vertebrados multicelulares, que poseen sistemas inmunes innatos junto con otros colaborativos más complejos, capaces de crear y almacenar memoria inmunológica, las bacterias no tenían la capacidad de adaptarse a nuevas amenazas.

Hasta que llega CRISPR. Detectado por primera vez en 1987 en la bacteria *Escherichia coli* (Ishino *et al.*, 1986), CRISPR es, por explicarlo de manera sencilla, un conjunto de secciones repetidas de ADN bacteriano que pueden tener miles de letras de longitud. Aunque al principio CRISPR se recibió como una extrañeza, una casualidad de la naturaleza, a principios de la década de 2000 los investigadores habían detectado CRISPR en docenas de otras especies bacterianas (Mojica *et al.*, 2000).





Microscopía electrónica de barrido (MEB) coloreada de bacterias en la superficie de una lengua humana. Ampliación: 10.000/10 cm de ancho





Estas estructuras que se repiten se describieron inicialmente usando una serie de acrónimos distintos y confusos, así que, en 2002, investigadores holandeses simplificaron su clasificación con el acrónimo sencillo (y pegadizo) que seguimos usando hoy (Jansen *et al.*, 2002).

A pesar de la constatación creciente de que CRISPR abundaba en la naturaleza, al haberse encontrado en los genomas de un tercio de todas las bacterias y casi todas las arqueas (otro grupo de microorganismos unicelulares), su función biológica siguió siendo un misterio hasta 2005, cuando aparecieron las primeras pistas que vinculaban CRISPR a la inmunidad a los virus (Mojica *et al.*, 2005). Usando análisis bioinformáticos, los investigadores comprobaron con asombro que había secuencias de ADN viral enterradas en esas secciones repetidas de ADN, como si las bacterias hubieran robado el código genético vírico a la manera de memoria molecular. ¿Permitiría esta información reconocer y destruir ADN viral en el curso de una infección?

La evidencia en la que apoyar esta hipótesis provino de elegantes experimentos conducidos en una compañía de yogures (Barrangou *et al.*, 2007). Los científicos de allí buscaban regenerar cepas resistentes a los virus de la bacteria *Streptococcus thermophilus*, el principal ingrediente industrial usado para fermentar la leche de manera que se convierta en yogur y otros productos lácteos, y repararon que, al igual que el *E. coli*, sus cepas de *S. thermophilus* también contenían CRISPR. Al infectar de manera intencionada sus cepas con un conjunto de virus distintos y analizando luego el ADN de esas bacterias que se volvían inmunes, los investigadores demostraron que CRISPR confería inmunidad adaptativa. Casi de un día para otro, la idea tradicional de que las bacterias y las arqueas poseían unas defensas comparativamente simples contra patógenos virales quedó desmontada. En lugar de ello, estos microorganismos simples empleaban sistemas inmunes tanto innatos como adaptativos no menos notables ni versátiles que los sistemas innatos y adaptativos encontrados en los organismos multicelulares.

## **A pesar de la constatación creciente de que CRISPR abundaba en la naturaleza, al haberse encontrado en los genomas de un tercio de todas las bacterias y casi todas las arqueas, su función biológica siguió siendo un misterio hasta 2005, cuando aparecieron las primeras pistas que vinculaban CRISPR a la inmunidad a los virus**

Después de este hallazgo, correspondía a genetistas y bioquímicos determinar cómo funcionan los sistemas inmunes CRISPR, en concreto, qué enzimas participaban y cómo eran capaces de reconocer con precisión rasgos únicos de ADN viral durante una infección. A partir del trabajo de innumerables investigadores de todo el mundo, empezó a surgir una comprensión nueva y unificada: las bacterias y las arqueas usan moléculas de ácido ribonucleico o RNA —el primo molecular del ADN— para identificar secuencias coincidentes de ADN en el genoma viral, junto con una o más proteínas codificadas por genes asociados a CRISPR para fragmentar el ADN (Klompe y Sternberg, 2018).

CRISPR eran en realidad unas tijeras moleculares de precisión, con la asombrosa capacidad de actuar sobre secuencias específicas de ADN y neutralizarlas, cortando ambos filamentos de la doble hélice. Y el actor estrella de este proceso era una proteína llamada Cas9 (CRISPR proteína asociada 9) (Gasiunas *et al.*, 2012; Jinek *et al.*, 2012).



Deducir la función molecular de los sistemas CRISPR-Cas9 no solo ayudó a resolver una cuestión clave sobre los sistemas inmunes antivirales. También reveló de inmediato un potencial inmenso para un campo distinto y en apariencia no relacionado de la biotecnología: la edición de genes (Urnov, 2018).

La edición genética hace referencia a una técnica en la que secuencias de ADN se modifican o «editan» directamente en el genoma de las células vivas. Aunque disponemos de herramientas eficaces para editar genes en las bacterias desde hace décadas, la capacidad de editar ADN en células eucariotas, que albergan el genoma en una estructura separada llamada núcleo, iba muy retrasada. Pero en la década de 1990 apareció una nueva técnica de edición de genes de elevada eficacia: si se podía inducir un corte de ADN en el gen que se buscaba modificar, entonces la capacidad de editarlo crecía enormemente (Rouet *et al.*, 1994). Por paradójico que pareciera, el daño localizado al ADN podría servir de estímulo a la reparación del ADN.

¿Cómo era posible? Nuestras células sufren constantemente daños en su ADN, ya sea por la acción de carcinógenos o por exposición a radiaciones ionizantes, y por tanto han desarrollado mecanismos para reparar lesiones. La detección de daños en el ADN lleva a reclutar enzimas endógenas que las reparen y, con los años, los investigadores llegaron a la conclusión de que este proceso natural podía aprovecharse para instalar procesos de edición personalizados durante el proceso de reparación. El cuello de botella para desarrollar todo el potencial de este enfoque, por tanto, era diseñar herramientas para introducir roturas de ADN en lugares específicos del genoma.

La herramienta ideal sería probablemente una «nucleasa programable», una enzima que corta ácidos nucleicos como ADN (de ahí lo de «nucleasa», que los científicos podrían programar de manera rápida y sencilla para reconocer e introducir roturas en secuencias específicas de ADN dentro de la célula; Chandrasegaran y Carroll, 2016). Las primeras herramientas de este tipo se desarrollaron en la década de 1990 y principios de la de 2000, pero eran poco manejables, poco fiables y caras. Un investigador tenía que elegir entre dedicar meses a construir una nucleasa programable y gastarse decenas de miles de dólares encargando el trabajo a una empresa para luego encontrarse con que la herramienta apenas era útil. En resumen, la edición de genes, aunque validada como tecnología, no podía desarrollar todo su potencial porque las nucleasas programables eran demasiado difíciles de desarrollar.

El descubrimiento de los CRISPR-Cas9 brindaba la solución perfecta. En lugar de tratar de reinventar la rueda, ¿por qué no adaptar las nucleasas programables ya esculpidas por la naturaleza a lo largo de miles de millones de años de evolución? Si las bacterias empleaban CRISPR-Cas6 para introducir cortes de ADN en genomas virales para prevenir infecciones, quizá los científicos podrían emplear CRISPR-Cas9 para introducir roturas de ADN en genomas eucariotas, y así editar genes. La misma propiedad que hacía tan efectivos los CRISPR-Cas9 para la inmunidad adaptativa, su capacidad de actuar sobre el ADN diana usando un RNA «guía», podría transformar la capacidad de los investigadores de programar nucleasas para romper dianas específicas de ADN y marcarlas para su reparación.

### Empieza la fiebre CRISPR

En junio de 2012, Doudna, Charpentier y sus colegas publicaron el primer artículo que describía los componentes esenciales de los CRISPR-Cas9 y detallaban su utilidad para la edición de genes (Jinek *et al.*, 2012). Seis meses después aparecieron los primeros informes que





demostraban la notable eficacia de los CRISPR-Cas9 para editar genes tanto en ratones como en células humanas (Cong *et al.*, 2013; Mali *et al.*, 2013). A los pocos meses de aquello se crearon los primeros ratones editados genéticamente con CRIPSR, a lo que siguió una rápida sucesión de experimentos de tipo prueba de concepto en arroz, ratas, maíz, monos y una vertiginosa variedad de otros organismos tanto vegetales como animales. Se había desatado la fiebre CRISPR (Pennisi, 2013).

Junto con la ampliación del número de especies cuyos genomas podían ahora modificarse con CRISPR, en 2013 también se vivió una eclosión de los tipos de cambios de ADN que podían conseguirse mediante la tecnología CRISPR. Además de corregir pequeñas erratas del genoma, como las mutaciones responsables de enfermedades genéticas, CRISPR podía usarse para desactivar o borrar genes enteros, invertir o insertar genes y hacer cambios en múltiples genes de manera simultánea. El uso de una versión no cortante de CRISPR-Cas6 dio lugar, por su parte, a toda una categoría distinta de aplicaciones cuyo objetivo era transferir otras cargas a genes específicos con el fin de activarlos o desactivarlos, aumentar o reducir su actividad. Alterando la expresión genética sin cambiar la secuencia de ADN, los investigadores podían empezar a controlar las señales moleculares que dan instrucciones a las células para que se conviertan en los distintos tejidos del cuerpo, todas usando el mismo código genético como base.

## **En 2013 se vivió una eclosión de los cambios de ADN que podían conseguirse con la tecnología CRISPR. Además de corregir pequeñas erratas del genoma, CRISPR podía usarse para desactivar o borrar genes enteros, invertir o insertar genes y hacer cambios en múltiples genes de manera simultánea**

El desarrollo tecnológico no tardó en ampliar el kit de herramientas CRISPR, lo que atrajo a más investigadores al campo de la edición genética. Más importante incluso para la adopción generalizada de CRISPR que su utilidad misma era, sin embargo, su fácil acceso para neófitos. En primer lugar, la facilidad de desarrollar CRISPR para modificar nuevas áreas del genoma implicaba que científicos con una comprensión básica de biología molecular podían ahora acceder a lo que en otro tiempo había sido una tecnología avanzada que requería años de experiencia. De hecho, algunos estudiantes de enseñanza media hoy hacen experimentos con CRISPR en clase (Yu, 2017). En segundo lugar, los reactivos necesarios para editar genes podían adquirirse a un cómodo precio por organizaciones sin ánimo de lucro como Addgene, que distribuye herramientas CRISPR a investigadores académicos por solo sesenta dólares (Kamens, 2015). El resultado ha sido una diseminación rápida y mundial de la tecnología.

Hoy, CRISPR abarca un conjunto fundamental de técnicas en las que los científicos biomédicos deben estar versados con independencia de su área específica de investigación, de su organismo modelo o de sus destrezas. La tecnología CRISPR se ha vuelto imprescindible para la investigación punta y podemos afirmar, sin temor a equivocarnos, que la biología ya nunca volverá a ser la misma.

Tampoco la sociedad. De hecho, armados con el poder de reescribir de manera sencilla y precisa el código genético, científicos y no científicos amenazan con subvertir el orden natural, remodelando el proceso evolutivo mismo al sustituir la mutación aleatoria —el proceso azaroso, sinuoso de la selección natural a lo largo de eones— por una mutación definida y personalizada por el usuario, introducida a voluntad usando la tecnología CRISPR. El resultado: una nueva manera de controlar la dirección en la que va la vida misma.





**Los productos editados genéticamente han sido manipulados en el laboratorio, pero, a diferencia de los OGM, no contienen ni pizca de ADN ajeno en el genoma ni cicatrices de la intervención científica**

Bandeja con granos de maíz genéticamente modificado en el stand de Monsanto Co. durante la feria agrícola al aire libre más importante de Estados Unidos, la Farm Progress de Illinois, agosto de 2017



**La tecnología CRISPR se ha vuelto imprescindible para la investigación punta y podemos afirmar, sin temor a equivocarnos, que la biología nunca volverá a ser la misma**

El primer cerdo clonado en China, disecado y expuesto en el Beijing Genomics Institute, en Shenzhen, julio de 2010. Según el Banco Mundial, la población china pasará de 1.330 millones en 2009 a 1.440 millones en 2030, y Pekín está a la caza de tecnología punta que ayude a alimentar a sus habitantes y mejorar la calidad de la comida



Imaginemos un mundo futuro en que podamos clonar al perro que se nos ha muerto, a la vez que instalar mutaciones de ADN que confieran hipermusculatura; o cultivar supercepas de tomates que siguen maduros mucho después de haberse recolectado, champiñones que no se vuelven marrones después de un almacenamiento prolongado y vides inmunes a las plagas de hongos. En el campo, en los pastos de los agricultores hay nuevas razas de ganado lechero que conservan la misma valiosa genética resultado de cientos de años de cría selectiva, pero que, gracias a CRISPR, ya no tienen cuernos. Los cerdos que pastan cerca tienen mutaciones especiales que los hacen resistentes a los virus y les permiten desarrollar músculos con menor contenido en grasa. En el hospital de la ciudad más cercana, otros cerdos contienen genomas «humanizados» manipulados selectivamente de manera que los animales puedan ser un día donantes para seres humanos. Por increíble que parezca, todos estos inventos en apariencia ficticios ya se han logrado con la ayuda de tecnología CRISPR, y la lista es mucho más larga (Doudna y Sternberg, 2017).

Los botánicos ya están entusiasmados con la posibilidad de convertir nuevos rasgos genéticos en cultivos comerciales con un procedimiento que es más seguro y más efectivo que los métodos de mutagénesis aleatoria de la segunda mitad del siglo XX, y menos invasivos que las técnicas que suelen usarse para crear organismos genéticamente modificados u OGM. Los OGM son el producto de un empalme génico mediante el cual secuencias de ADN exógeno se integran en el material genético del organismo a modificar. Aunque no hay pruebas creíbles de que los OGM sean menos seguros que las plantas sin modificar, siguen siendo objeto de intenso escrutinio público y críticas apasionadas.

Así pues, ¿cómo reaccionará el público a organismos editados genéticamente que podrían llegar a los supermercados en cuestión de años (Bunge y Marcus, 2018)? Al igual que los OGM, estos productos han sido manipulados en el laboratorio con el objetivo de mejorar su rendimiento, su resistencia a las plagas, su sabor o su perfil nutricional. A diferencia de los OGM, sin embargo, no contienen ni pizca de ADN ajeno en el genoma ni cicatrices de la intervención científica. De hecho, las correcciones genéticas introducidas quirúrgicamente no son distintas de las mutaciones de ADN que podrían haberse dado por azar. ¿Deberíamos ver de forma distintas los alimentos vegetales cuando los humanos les han provocado una mutación determinada que cuando esta se produce por «causas naturales»? A pesar de las a menudo estridentes protestas contra productos de biotecnología que terminan en la mesa, existen razones legítimas para practicar de forma agresiva la edición genética en productos agrícolas si estos esfuerzos sirven para paliar hambrunas, deficiencias nutricionales o problemas en los cultivos debidos a los futuros efectos del cambio climático.

El tiempo dirá si grupos activistas o regulaciones en exceso restrictivas obstaculizarán la innovación en este sector. Una cosa parece clara: las diferentes culturas y actitudes de partes del mundo serán fundamentales a la hora de conformar la dirección futura de las aplicaciones CRISPR. En Estados Unidos, por ejemplo, el Departamento de Agricultura decidió en 2018 que las plantas desarrolladas mediante edición genética no serían objeto de regulaciones especiales, siempre que hubieran podido ser desarrolladas mediante métodos de cultivo tradicionales. En cambio, el Tribunal de Justicia de la Unión Europea decidió, más o menos por la misma fecha, que los cultivos con genes editados estarían sujetos a la misma regulación que los OGM. Mientras tanto, la aplicación de CRISPR en agricultura ha aumentado en China, que es el primer productor agrícola mundial.

En la industria alimentaria también hay entusiasmo por las posibilidades que brinda la tecnología de edición de genes en animales. El diseño de mutaciones de ADN puede aumentar





el contenido muscular, reducir enfermedades y crear animales y también ofrece soluciones tecnológicas a problemas a menudo resueltos mediante técnicas más despiadadas. Haría posible, por ejemplo, en lugar de matar polluelos macho al día siguiente de salir del cascarón porque se prefieren las hembras, que solo nacieran hembras. De modo similar, la notable hazaña de una empresa llamada Recombinetics para «descornar» genéticamente el ganado supone una alternativa mucho más humana a la práctica cruel y generalizada de descorne por cauterización. La edición de genes incluso podría llegar a producir gallinas que pusieran huevos hipoalergénicos, cerdos que no necesiten tantos tratamientos antibióticos y ovejas con lana de color alterado naturalmente.

Luego están las aplicaciones CRISPR que rozan la ciencia ficción. En lugar de utilizar la tecnología de edición de genes para crear organismos nunca vistos sobre la tierra, algunos científicos pretenden hacer lo contrario: resucitar animales extintos que vivieron hace mucho tiempo. Por desgracia, los dinosaurios que imaginó Michael Crichton en *Parque jurásico* no son una opción —el ADN se deteriora demasiado rápido para reconstruir el genoma de ninguna especie de dinosaurio—, pero sí lo es el mamut. Usando muestras de tejido congelado extremadamente bien preservadas, los genetistas han conseguido descifrar la secuencia de letras completa del genoma del mamut y compararlo con el del elefante actual, su pariente más próximo. Ahora, George Church y sus colegas están usando CRISPR para convertir genes específicos de células de elefante en sus primos, los peludos mamuts, priorizando aquellos genes implicados en funciones como la sensación térmica, la producción de tejido graso y el desarrollo de pelo y de piel. Organizaciones como Long Now Foundation confían en usar la corrección genética para recuperar especies extintas, con especial atención en la paloma migratoria, el alca gigante y la rana incubadora gástrica (*Rheobatrachus silus*), todas ellas erradicadas directa o indirectamente del planeta por efecto de las acciones humanas. ¿Seremos capaces de revertir algunos de los impactos negativos que han tenido los humanos en la biodiversidad usando la biotecnología? ¿O en lugar de ello deberíamos concentrar nuestros esfuerzos en preservar la biodiversidad que aún queda, trabajando más por frenar el cambio climático, contener la caza furtiva y limitar el desarrollo urbanístico excesivo?

## Hay aplicaciones CRISPR que rozan la ciencia ficción. En lugar de utilizar la tecnología de edición de genes para crear organismos nunca vistos sobre la tierra, algunos científicos pretenden hacer lo contrario: resucitar animales extintos que vivieron hace mucho tiempo

Hay una aplicación adicional de CRISPR en animales que merece ser mencionada: una tecnología de potencial revolucionario conocida como genética dirigida (Regalado, 2016). Los detalles científicos son complejos y tienen que ver con esquivar las leyes fundamentales de la herencia descubiertas por Gregor Mendel en el curso de sus experimentos con guisantes. La genética dirigida basada en CRISPR permite a los bioingenieros romper esas leyes «dirigiendo» nuevos genes, junto con sus rasgos asociados, a poblaciones de especies animales a una velocidad sin precedentes. Quizá el ejemplo más prometedor del mundo real tenga que ver con el mosquito, que causa más sufrimiento humano que cualquier otra criatura de la tierra por su extraordinaria habilidad de servir de vector para innumerables virus (dengue, Nilo Occidental, zika, etcétera) y para el parásito de la malaria. Imaginemos que mosquitos genéticamente modificados, manipulados de manera que no puedan transmitir la malaria, fueran



liberados en la naturaleza para que esparcieran sus genes. Mejor aún, ¿qué tal un linaje de mosquitos genéticamente modificados que diseminaran la esterilidad femenina, evitando así la reproducción y eliminando poblaciones enteras de especies? Ambas cosas ya se han logrado en experimentos de prueba de concepto conducidos en laboratorios altamente aislados y en la actualidad se busca determinar cuándo será esta tecnología lo bastante segura para hacer ensayos de campo. La erradicación de especies enteras puede parecer un arma demasiado peligrosa y las preocupaciones que pueda suscitar son legítimas, pero, si las enfermedades causadas por los mosquitos se convirtieran en algo del pasado y se salvaran así un millón de vidas humanas al año, ¿no estaría el riesgo justificado?

### Hacer realidad la promesa de la edición genética para tratar enfermedades

A pesar de los numerosos y emocionantes avances en su aplicación a plantas y animales, es probable que la gran promesa de la tecnología CRISPR sea la cura de enfermedades genéticas en pacientes humanos (Stockton, 2017). Las enfermedades genéticas monogénicas son resultado de una o más mutaciones de un único gen, y los científicos calculan que hay más de 10.000, que afectan aproximadamente a 1 de cada 200 nacimientos. Muchas enfermedades genéticas como la de Tay-Sachs son mortales a edad temprana, otras, como la fibrosis quística, pueden tratarse, pero también conducen a una reducción significativa de la esperanza de vida. Luego hay otras que tienen consecuencias devastadoras a edades más avanzadas, como el deterioro físico, mental y comportamental inevitable en los pacientes de Huntington.

## A pesar de los numerosos y emocionantes avances en su aplicación a plantas y animales, es probable que la gran promesa de la tecnología CRISPR sea la cura de enfermedades genéticas en pacientes humanos

Los científicos llevan soñando con la panacea para las enfermedades genéticas desde que se vincularon por primera vez las mutaciones de ADN con enfermedades hereditarias y con los años se han dado pasos de gigante. Por ejemplo, después de más de veinticinco años de ensayos clínicos, la Food and Drug Administration de Estados Unidos aprobó en 2017 el primer tratamiento farmacológico con terapia génica, en el cual pacientes que sufren una enfermedad ocular llamada distrofia retiniana reciben genes sanos que se implantan en el ojo mediante un virus genéticamente modificado. Otras enfermedades pueden tratarse con efectividad usando medicamentos de pequeñas moléculas o, en los casos más graves, trasplantes de médula ósea. Sin embargo, todos estos enfoques tratan la enfermedad de manera indirecta en lugar de atacar directamente la mutación de ADN que la causa. El tratamiento ideal curaría la enfermedad de modo permanente reparando la mutación misma, editando las secuencias de ADN patógenas y devolviéndoles la salud.

CRISPR hace posible este tratamiento. En docenas de estudios de prueba de concepto ya publicados, los científicos han logrado aplicar el editor CRISPR a células humanas cultivadas para erradicar las mutaciones que causan la anemia drepanocítica, beta-talasemia, hemofilia, distrofia muscular de Duchenne, ceguera y muchos otros desórdenes genéticos. Se ha inyectado CRISPR a ejemplares de ratones y caninos de la enfermedad humana y conseguido revertir de manera duradera y efectiva los síntomas de la enfermedad. Y los médicos





Un investigador pone en práctica un proceso CRISPR-Cas9 en el Centro de Medicina Molecular Max-Delbrueck de Berlín, Alemania, 22 de mayo de 2018





ya han testado los primeros tratamientos basados en edición génica en pacientes, aunque es demasiado pronto para saber si han sido o no eficaces.

En una senda paralela e igualmente apasionante de investigación, la tecnología CRISPR se está combinando con una nueva modalidad (premiada con el Nobel) de tratamiento de cáncer, conocida como inmunoterapia. En ella, se mejoran células humanas inmunes mediante manipulación genética, dotándolas de unas moléculas especializadas que pueden detectar los marcadores específicos de cáncer y, a continuación, eliminar células cancerosas del cuerpo. En una notable primicia, Layla Richards, una paciente de un año de edad de Londres que sufría leucemia linfoblástica aguda, el tipo de cáncer infantil más común, se curó en 2015 mediante una combinación de células inmunes editadas y trasplante de médula ósea. Desde entonces, científicos chinos han puesto en marcha ensayos clínicos en docenas de otros pacientes usando células inmunes corregidas genéticamente para tratar el cáncer y también hay ensayos inminentes en Estados Unidos y Europa.

Sin duda son muchos los obstáculos para que el potencial de los tratamientos de enfermedades basados en CRISPR se desarrolle por completo. En primer lugar, está el problema de la administración: cómo introducir CRISPR en el cuerpo y editar suficientes células de los cuarenta billones que tiene un paciente adulto de modo que los efectos sean duraderos y no haya efectos adversos. Además, las correcciones han de introducirse con un grado de precisión extremo, para evitar perturbar otros genes mientras se está reparando la mutación asociada a la enfermedad. Informes tempranos incidieron en el riesgo de los llamados efectos fuera del objetivo, en los que CRISPR indujo mutaciones no intencionadas y, dada la naturaleza permanente de los cambios de ADN, las exigencias para una terapia génica segura deben ser muy altas.

## **La tecnología CRISPR se está combinando con la inmunoterapia, un nuevo tratamiento del cáncer que permite mejorar células humanas inmunes mediante manipulación genética, dotándolas de unas moléculas especializadas que pueden detectar los marcadores específicos de cáncer y eliminar células cancerosas del cuerpo**

A pesar de los riesgos y de los obstáculos aún en el camino, las posibilidades parecen ilimitadas. Se están publicando, de media, más de cinco estudios al día y los inversores han dado miles de millones de dólares a las compañías que trabajan en terapias basadas en CRISPR. Puede que la época en que las enfermedades genéticas y el cáncer pasen de ser enfermedades incurables a problemas médicos con solución no esté muy lejana.

### **La controversia ética sobre la edición de embriones**

Pero ¿cuándo debe empezar a aplicarse esa solución? Aunque la mayoría de investigadores están centrados en usar CRISPR para tratar a pacientes que conviven con enfermedades, un número pequeño pero creciente de científicos se dedica a explorar el uso de CRISPR para *prevenir* la enfermedad no en pacientes vivos, sino en individuos futuros. Reparando las mutaciones de ADN directamente en embriones humanos concebidos en un laboratorio a partir de la fusión de un óvulo y un espermatozoide mediante fertilización in vitro (FIV), estos científicos aspiran a crear ediciones génicas heredables que puedan copiarse en todas las células del humano en desarrollo y transmitirse a toda su descendencia futura.



Corregir genes en embriones constituye una forma de edición de genes sobre la línea germinal, es decir, sobre las células germinales cuyo genoma puede ser heredado por generaciones futuras. La edición de línea germinal se practica de forma rutinaria en la cría animal porque es la manera más efectiva de crear animales modificados genéticamente y, de hecho, los métodos para inyectar CRISPR en embriones de ratones se han perfeccionado en los últimos cinco años. Sin embargo, la idea de realizar experimentos similares en embriones humanos suscita alarma, no solo por el miedo a que se introduzcan mutaciones heredables, sino también por las ramificaciones éticas y societales de una tecnología que podría alterar el genoma humano durante generaciones.

En 2015, cuando quedó claro que CRISPR convertiría la edición de la línea germinal en una posibilidad clara, científicos y no científicos publicaron innumerables informes llamando la atención sobre este preocupante avance tecnológico. Sin embargo, en una sincronía casi perfecta, un grupo de investigadores chinos publicó un artículo según el cual, por primera vez en la historia, se había sometido a embriones humanos a edición genética de precisión. Los embriones resultantes no se implantaron para dar lugar a embarazos, y aquellos experimentos iniciales no tuvieron especial éxito a la hora de conseguir las correcciones deseadas, pero, en cualquier caso, se había cruzado la línea roja. Desde entonces se han publicado estudios adicionales y en uno de los artículos más recientes, de Estados Unidos, se demostró que la técnica era mucho más segura y mucho más efectiva también. Muchos temen que los primeros humanos nacidos con mutaciones controladas en el ADN estén a la vuelta de la esquina.

En los medios de comunicación abundan las predicciones apocalípticas de un futuro con bebés de diseño con inteligencia, fuerza o belleza superhumanas, y es importante subrayar lo equivocado de estas reacciones alarmistas. La gran mayoría de rasgos humanos solo son parcialmente atribuibles a la genética y suelen ser el resultado de miles y miles de variantes de genes, cada uno de los cuales tiene solo un impacto pequeño y fugaz a la hora de determinar ese rasgo. Los panoramas futuristas de ciencia ficción que pintan películas como *Gattaca* o libros como *Un mundo feliz* van a seguir siendo eso: ciencia ficción.

## **En 2015, por primera vez en la historia, se sometió a embriones humanos a edición génica de precisión. Los embriones resultantes no se implantaron para dar lugar a embarazos, y aquellos experimentos iniciales no tuvieron especial éxito, pero se había cruzado la línea roja**

No obstante, la aparición de una tecnología práctica y potente de edición de genes puede cambiar nuestra manera de pensar en la reproducción, en especial cuando hay en juego mutaciones altamente penetrantes y asociadas a enfermedades. Si es posible erradicar una mutación antes de nacer, eliminando las posibilidades de que un niño desarrolle una enfermedad concreta o de que transmita esa mutación asociada a una enfermedad a sus hijos, ¿no deberíamos hacer esa intervención? Pero ¿cómo cambiará esa intervención la percepción que tiene la sociedad de los individuos que ya viven con enfermedad? ¿Quién tendría acceso a esas intervenciones? Y ¿se ofrecerían de manera igualitaria? ¿Y podría el uso de CRISPR para eliminar mutaciones asociadas a enfermedades ser solo el primer paso por la procelosa senda de utilizar la edición de genes para mejorar la genética?



Son preguntas de difícil respuesta, preguntas que han de discutirse y debatirse y no solo entre científicos, sino con las partes interesadas, aquellas a las que afectará la tecnología de edición genética: pacientes y grupos de defensa del paciente, bioéticos, filósofos, líderes religiosos, defensores de personas con discapacidades, legisladores y miembros de la sociedad en general. Además debemos esforzarnos por superar diferencias culturales y buscar el consenso internacional, para evitar una carrera armamentística genética potencial en que los países compitan entre sí por innovar más deprisa que los demás.

Hay riesgos reales asociados a la práctica incontrolada de edición de la línea germinal humana, pero ello no debe impedir el desarrollo de la tecnología CRISPR para mejorar nuestra sociedad de otras maneras. Pocas tecnologías son inherentemente malas o buenas: lo crucial es el uso que hagamos de ellas. El poder de controlar el futuro genético de nuestra especie es, a la vez, aterrador y maravilloso, y debemos ser capaces de decidir cuál es el mejor uso que podemos darle.

### A modo de conclusión

Hace diez años solo un puñado de científicos conocía el término CRISPR. Hoy raro es el día en que no leemos una noticia sobre las asombrosas posibilidades de esta tecnología, y «edición genética» se está convirtiendo en una expresión de uso habitual. La tecnología CRISPR ha sido la estrella en un taquillazo hollywoodense, protagonista en numerosas series de televisión, objeto de debate de agencias gubernamentales de todo el mundo y llegará un momento en que pueda comprarse en línea como si fuera un kit de bricolaje. De aquí a diez años, CRISPR influirá lo que comemos, los medicamentos que tomamos y sin duda seguirá siendo instrumental en nuestra comprensión del mundo natural que nos rodea.

También seguirá evolucionando nuestra comprensión de la tecnología CRISPR. Porque el campo de la inmunidad bacteriana adaptativa está en ebullición, y los nuevos descubrimientos se suceden a medida que los investigadores siguen profundizando en el conflicto de miles de millones de años de antigüedad entre bacterias y virus. Ahora sabemos que los sistemas CRISPR-Cas9 son una de las muchas notables máquinas moleculares que han desarrollado los microbios para contrarrestar el ataque continuo de patógenos extraños, y los científicos continúan inventando aplicaciones innovadoras para este tesoro biológico. ¿Quién habría imaginado que la curiosidad científica y las investigaciones básicas podían revelar un campo tan prometedor de exploración biotecnológica?

El físico estadounidense Leonard Susskind escribió: «Las sorpresas inesperadas en la ciencia son la regla, no la excepción». Veamos de dónde viene el próximo descubrimiento.

## Agradecimientos

Agradezco a Abigail Fischer su ayuda con las primeras versiones de este capítulo. Siento que las limitaciones de espacio me hayan impedido comentar más en profundidad las investigaciones de mis muchos colegas y animo a los lectores interesados a consultar la bibliografía incluida a continuación para un análisis más detallado.

## Bibliografía

- Barrangou, R.; Fremaux, C.; Deveau, H.; Richards, M.; Boyaval, P.; Moineau S. *et al.* (2007): «CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes», en *Science*, vol. 315, n.º 5.819, pp. 1.709-1.712.
- Bunge, J. y Marcus. A. D. (2018): «Is this tomato engineered? Inside the coming battle over gene-edited food», en *The Wall Street Journal*, 15 de abril.
- Chandrasegaran, S. y Carroll, D. (2016): «Origins of programmable nucleases for genome engineering», en *Journal of Molecular Biology*, vol. 428, n.º 5, pp. 963-989.
- Cong, L.; Ran, F. A.; Cox, D.; Lin, S.; Barretto, R.; Habib N. *et al.* (2013): «Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems», en *Science*, vol. 339, n.º 6.121, pp. 819-823.
- Doudna, J. A. y Sternberg, S. H. (2017): *A Crack in Creation: Gene Editing and the Unthinkable Power to Control Evolution*, Nueva York, Houghton Mifflin Harcourt.
- Gasiunas, G.; Barrangou, R.; Horvath, P. y Siksnys, V. (2012): «Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria», en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 109, n.º 39, pp. E2.579-2.586.
- Ishino, Y.; Shinagawa, H.; Makino, K.; Amemura, M. y Nakata, A. (1987): «Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product», en *Journal of Bacteriology*, vol. 169, n.º 12, pp. 5.429-5.433.
- Jansen, R., Embden, J. D.; Gastra W. y Schouls, L. M. (2002): «Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes», en *Molecular Microbiology*, vol. 43, n.º 6, pp. 1.565-1.575.
- Jinek, M.; Chylinski, K.; Fonfara, I.; Hauer, M.; Doudna, J. A. y Charpentier, E. (2012): «A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity», en *Science*, vol. 337, n.º 6.096, pp. 816-821.
- Kamens, J. (2015): «The Addgene repository: an international nonprofit plasmid and data resource», en *Nucleic Acids Research*, n.º 43, pp. D1152-1157.
- Keen, E. C. (2015): «A century of phage research: bacteriophages and the shaping of modern biology», en *BioEssays*, vol. 37, n.º 1, pp. 6-9.
- Klomp, S. E. y Sternberg, S. H. (2018): «Harnessing “A billion years of experimentation”: the ongoing exploration and exploitation of CRISPR–Cas immune systems», en *The CRISPR Journal*, vol. 1, n.º 2, pp. 141-158.
- Mali, P.; Yang, L.; Esvelt, K. M.; Aach, J.; Guell, M.; DiCarlo J. E. *et al.* (2013): «RNA-guided human genome engineering via Cas9», en *Science*, vol. 339, n.º 6.121, pp. 823-826.
- Mojica, F. J. M.; Díez-Villaseñor, C.; García-Martínez, J. y Soria, E. (2005): «Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements», en *Journal of Molecular Evolution*, vol. 60, n.º 2, pp. 174-182.
- Mojica, F. J. M.; Díez-Villaseñor, C.; Soria, E. y Juez, G. (2000): «Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria», en *Molecular Microbiology*, vol. 36, n.º 1, pp. 244-246.
- Pennisi, E. (2013): «The CRISPR craze», en *Science*, pp. 833-836.
- Regalado, A. (2016): «The Extinction Invention», en *MIT Technology Review*, 13 de abril.
- Rohwer, F.; Youle, M.; Maughan, H. y Hisakawa, N. (2014): *Life in Our Phage World*, San Diego, California, Wholon.
- Rouet, P.; Smih, F. y Jasin, M. (1994): «Expression of a sitespecific endonuclease stimulates homologous recombination in mammalian cells», en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 91, n.º 13, pp. 6.064-6.068.
- Stockton, N. (2017): «How CRISPR could snip away some of humanity's worst diseases», en *Wired*, 5 de mayo.
- Urnov, F. D. (2018): «Genome editing B.C. (before CRISPR): Lasting lessons from the “Old

Testament”», en *The CRISPR Journal*, vol. 1, n.º 1, pp. 34-46. Disponible en <http://doi.org/10.1089/crispr.2018.29007.fy>

—Yu, A. (2017): «How a gene editing tool went from labs to a middle-school classroom», en *All Tech Considered*, 27 de mayo.





## ESCUCHA EL AUDIO DE ESTE CAPÍTULO



### ACCEDE AL LIBRO COMPLETO

- ¿Hacia una nueva Ilustración? Una década trascendente
- Towards A New Enlightenment? A Transcendent Decade

### ACCESO AL ARTÍCULO EN INGLÉS

The Biological Breakthrough of CRISPR-Based Gene Editing

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Sternberg, S.H., "La revolución biológica de la edición genética con tecnología CRISPR", en ¿Hacia una nueva Ilustración? Una década trascendente, Madrid, BBVA, 2018.

### ARTÍCULOS RELACIONADOS

#### LEER MÁS SOBRE #CIENCIA #BIOCIENCIAS

- La biomedicina en el cambio de siglo  
*Fronteras del conocimiento, Jesús Ávila y José M. Mato*
- El siglo del gen. Biología molecular y genética  
*Fronteras del conocimiento, Ginés Morata*
- CRISPR, la revolución genética del siglo XXI

## TODOS LOS TÍTULOS DE LA COLECCIÓN OPENMIND

