

Editando genes: corta, pega y colorea. Las maravillosas herramientas CRISPR

Lluís Montoliu

Pamplona, Next Door Publishers, 2019 436 pp. 24,70 € [COMPRAR ESTE LIBRO](#)

Ventajas y riesgos de la edición de genes

Laureano Castro Nogueira

15 julio, 2019

Editando genes: recorta, pega y colorea

Las maravillosas herramientas CRISPR

Lluís Montoliu

Prólogo de Francisco J. Martínez Mojica



Colección El Café Cajal

NEXT—
DOOR...
PUBLISHERS

Las técnicas de ingeniería genética se introdujeron en los años setenta del siglo pasado. Su objetivo es la manipulación del ADN con el fin de seleccionar un gen e introducirlo en un organismo de manera que se integre y funcione en su genoma. De ese modo puede conseguirse que dicho organismo produzca una proteína para la que no poseía información genética. Por ejemplo, casi toda la insulina utilizada con fines médicos es fabricada hoy día por bacterias a las que se ha proporcionado el gen correspondiente. No es de extrañar por ello que, de todas las propuestas que desarrolla la moderna biotecnología, sea la producción de transgénicos –organismos que han incorporado en su genoma material genético exógeno– la que ha tenido más impacto económico y repercusión mediática. El éxito en agricultura ha sido muy notable. Los cultivos de plantas transgénicas, principalmente soja, algodón, maíz y colza, se extienden sobre unos ciento noventa millones de hectáreas, de los que en España hay ciento veinte mil. Menor ha sido el impacto en producción animal. Los primeros animales domésticos transgénicos (cerdos) se produjeron en 1998. Desde entonces, su empleo para consumo humano ha sido poco importante. Hasta la fecha, sólo en Canadá y Estados Unidos se ha autorizado un salmón transgénico con dicha finalidad. Sí que se han utilizado, aunque en una escala pequeña, para producir productos farmacéuticos. Mayor interés han tenido los ratones transgénicos, que se emplean en gran medida para estudiar la base genética de caracteres de interés para el hombre, especialmente enfermedades.

En 2012 se produjo una revolución en la ingeniería genética con la aparición de las herramientas del sistema CRISPR de edición del genoma. Se llama edición de genes a la técnica que permite que un segmento de ADN, que puede ser tan pequeño como un nucleótido, se reemplace por otro mediante dicho sistema. El autor del libro que comentamos, Lluís Montoliu, doctor en Biología e investigador en el Centro Nacional de Biotecnología de Madrid, ha trabajado durante toda su vida profesional con organismos modificados genéticamente. Sus estudios se han centrado en ratones, a los que ha utilizado como modelo para investigar el albinismo. Montoliu se interesó enseguida por aplicar esta nueva tecnología en sus ratones y descubrió que estaba asociada al nombre de un microbiólogo español de la Universidad de Alicante, Francisco J. Martínez Mojica, poco conocido hasta ese momento. Desde entonces, Montoliu ha sido un incansable promotor y difusor de su figura, contribuyendo a que sus investigaciones alcancen en nuestro país la notoriedad y el reconocimiento que merecen, algo que Mojica le ha agradecido escribiendo el prólogo de su libro.

Nuestros estudiantes de enseñanza secundaria saben, o eso esperamos, que los seres vivos pueden clasificarse en tres grandes dominios: Archaea, Bacteria y Eukarya. Los dos primeros incluyen a los organismos procariotas cuyas células carecen de núcleo definido, mientras que el dominio Eukarya comprende a los organismos eucariotas, que sí poseen núcleo celular. Las arqueas habitan prácticamente en cualquier medio, incluido nuestro intestino, donde producen metano y sobresalen por su capacidad para colonizar ambientes muy extremos en sus condiciones de temperatura, pH o salinidad. A principios de los años noventa, Mojica estaba estudiando la arquea *Haloferax mediterranea* en las salinas de Santa Pola (Alicante), interesado en comprender cómo podían sobrevivir en un ambiente hipersalino. Su investigación lo llevó, siguiendo un protocolo que estaba entonces de moda en la mayor parte de los laboratorios, a secuenciar el genoma de la arquea, es decir, obtuvo la secuencia de nucleótidos de su ADN. Y encontró algo muy curioso: había secuencias cortas de treinta nucleótidos que se repetían a intervalos regulares separadas por fragmentos espaciadores. Estas secuencias eran de tipo palindrómico, esto es, se leían igual en una cadena de

ADN que en su complementaria, como en las palabras o frases en castellano que se leen igual de izquierda a derecha que de derecha a izquierda («Dábale arroz a la zorra el abad»). En 2001, Mojica propone el nombre de CRISPR¹ como acrónimo para identificar las citadas secuencias, que se encontraron también en el genoma de muchas bacterias.

Poco más tarde, Mojica se percató de que había una homología entre una de las secuencias espaciadoras presentes en algunas bacterias de *Escherichia coli* y un fragmento del genoma de un virus que habitualmente las infecta. Se dio cuenta, además, de que, si la bacteria contenía en la secuencia del espaciador un fragmento del virus, éste era incapaz de infectarla, mientras que lo hacía con facilidad cuando no lo tenía. Este descubrimiento sugería la existencia de un sistema inmunitario en bacterias contra virus, basado en la incorporación de un fragmento del fago en el genoma bacteriano. El artículo en que describió este hallazgo lo envió, sucesivamente, a cuatro de las más importantes revistas científicas del mundo, que lo rechazaron. En 2005 consiguió publicarlo en el *Journal of Molecular Evolution*. Dos años más tarde, otros investigadores confirmaron experimentalmente que las cepas de la bacteria *Streptococcus thermophilus* resistentes a un determinado virus eran portadoras de espaciadores con una secuencia de dicho fago, mientras que las cepas sensibles carecían de ella. Para que no quedasen dudas, las cepas resistentes a las que se quitaba el espaciador se volvían sensibles, mientras que las sensibles se hacían resistentes si se introducía el espaciador. Mojica es, hoy en día, un firme candidato al premio Nobel por el descubrimiento de este sistema inmune en bacterias.

Las consecuencias de este descubrimiento no se quedaron ahí. Como sucede muchas veces en ciencia, investigaciones de tipo básico generan aplicaciones tecnológicas impensables en un primer momento. En 2012, las investigadoras Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier publicaron un artículo en la prestigiosa revista *Science* en el que proponen usar los componentes del sistema CRISPR de las bacterias *Streptococcus pyogenes* como herramienta general para la edición de genes. Ambas investigadoras se habían conocido en un congreso en 2011 y, cuando constataron que estaban trabajando en el mismo tema, decidieron colaborar. La idea de utilizar como tijeras moleculares la maquinaria enzimática CRISPR de esas bacterias dio lugar a una revolución metodológica de enorme repercusión en la ingeniería genética por su sencillez y bajo coste.

Sólo quedaba la concesión del premio Nobel. Sin embargo, como explica Montoliu, la historia de su concesión comenzó a complicarse. El artículo de *Science* había sido aceptado en el inusual corto plazo de doce días. Un investigador, Virginijus Šikšnys, de Vilna (Lituania), publicó dos meses más tarde algo similar en la revista *PNAS* de la Academia de Ciencias de Estados Unidos, pero su artículo había sido escrito y enviado antes que el publicado en *Science*. Seis meses después, los investigadores Feng Zhang y George Church demostraron la eficacia de las herramientas CRISPR en células de ratón y humanas. Para completar el panorama, se presentaron dos patentes con el fin de obtener los derechos sobre la aplicación de la tecnología CRISPR: por una parte, la Universidad de Berkeley, en California, con Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, y, por otra, el Instituto Broad del Massachusetts Institute of Technology, con Feng Zhang. Esta segunda, aunque se presentó más tarde, fue la que obtuvo la patente, porque pagaron cuatro mil dólares al organismo competente para tener una evaluación rápida. Sin embargo, la decisión se ha recurrido, y bien podría ocurrir que los jugosos beneficios que promete proporcionar la explotación comercial de la patente acaben en agua

de borrajas, dado que los derechos duran sólo veinte años. Como era de esperar, se ha desatado una intensa polémica sobre si el derecho a una patente lo tiene la primera persona que la inventa o la primera que consigue completar su registro.

Montoliu dedica buena parte del libro a explicar, de forma muy entretenida, algunos de los resultados obtenidos con la aplicación de estas técnicas. En 2016, la edición de genes se utilizó para producir vacas mochas, sin cuernos. En Estados Unidos, el 80% de las vacas de leche (4,8 millones) y el 25% de las vacas de carne (8,75 millones) se descuernan cada año. Esta operación, dolorosa para el ganado y gravosa en lo económico y en lo emocional para el ganadero, se realiza porque limita los riesgos de que se hieran los animales y facilita su manejo. La falta de cuernos se debe a la presencia de un alelo dominante (PC) más abundante en razas de carne, como la Angus, variedad en la que está casi fijado, que en razas de leche, como la Holstein, en la que su frecuencia es baja. No es rentable introducir este gen por el método tradicional del cruzamiento, ya que los cruces son poco productivos, mezclan caracteres y es un proceso lento, que puede tardar más de veinte años en concretarse. En cambio, la introducción del gen mediante la edición génica CRISPR ha sido un éxito. Este ejemplo posee un interés adicional, porque ha obligado a reflexionar sobre la definición del término «transgénico». ¿Son las vacas mochas que se obtienen por edición génica organismos transgénicos propiamente dichos? Nótese que la variante genética que se introduce existe ya en otros individuos de la especie y que podría introducirse por métodos tradicionales, por lo que es dudoso que las vacas manipuladas deban considerarse transgénicas a efectos legales. A pesar de ello, en Europa se le aplica, no sin controversia, a este y a otros casos similares la misma restrictiva legislación que a los transgénicos.

Otro de los organismos editados genéticamente ha sido el champiñón. Con el fin de evitar que se ennegrezca cuando se hace láminas, se suprimieron unas cuantas bases del gen responsable de este proceso. El USDA (Departamento de Agricultura de los Estados Unidos) autorizó su manipulación, ya que no supone la presencia de ADN nuevo en el genoma. Por su parte, en Suecia logró modificarse un repollo con un alelo que ya existía en otra variedad, lo que permitió que algún restaurante sirviese repollo CRISPR como promoción. La facilidad con la que se usa esta técnica dificulta conocer qué está haciéndose mediante edición génica en otros países. Se corre el riesgo de que la prudencia y las trabas burocráticas hagan que Europa pierda el tren o quede rezagada en el desarrollo de esta tecnología, por lo menos en lo que respecta a la producción de alimentos. A título de ejemplo, en la Universidad de Córdoba hay un proyecto paralizado para producir trigo con menos gluten. El miedo a la edición genética parece exagerado y sólo cabe la esperanza de que la presión de los científicos consiga hacer entrar en razón a los políticos europeos.

El libro revisa también las aplicaciones de la edición genética en humanos. Los primeros casos aparecieron en 2015 y desde entonces ha habido múltiples comunicados, manifiestos y congresos para regular el modo de actuación. En estos temas suele distinguirse entre modificaciones genéticas que afectan a la línea germinal y que, por ello, pasan a la descendencia, y aquellas que afectan sólo a células somáticas y que, en consecuencia, no se heredan. La muy sensata opinión de Lluís Montoliu es que la terapia génica germinal, esto es, la modificación de embriones humanos con una finalidad terapéutica mediante edición genética CRISPR, sigue siendo hoy prematura, imprudente, irresponsable, innecesaria y, en países como España, ilegal. Por el contrario, estas técnicas sí pueden

utilizarse para modificar las células somáticas de pacientes con enfermedades genéticas raras, en un intento de curar la deficiencia. Al no actuar en la línea germinal, se impide que las modificaciones se transmitan a la descendencia, evitándose así la posibilidad de que surjan consecuencias no deseables o imprevisibles.

La última noticia que recoge el libro es de noviembre de 2018: un investigador chino dice haber utilizado el sistema CRISPR para editar genéticamente al menos treinta y un embriones humanos con el fin de inactivar el gen CCR5. Este gen codifica una proteína cuya función inmune normal no es del todo conocida, pero que actúa como puerto de entrada al virus del SIDA en los linfocitos T. Su inactivación puede conseguir resistencia frente al SIDA, pero no se conoce con precisión a qué coste para el individuo. Por si fuera poco, algunos de estos embriones se han implantado en mujeres para completar la gestación. Al parecer ha habido ya un parto gemelar, aunque se desconoce si los gemelos presentan la modificación genética que los haría resistentes al SIDA.

Hasta ahora, los comités de Bioética consideran que la modificación del genoma humano sólo es aceptable para corregir enfermedades, pero no para mejorarlo, añadiendo o cambiando genes que supuestamente aumenten las capacidades físicas o intelectuales. En ningún caso se admite que esas modificaciones puedan transmitirse a la descendencia. Pero resulta obvio que algunos países escapan a esa autorregulación. En el libro se nos informa de las últimas controversias, convenios, iniciativas legislativas y demás cuestiones que preocupan en el desarrollo de este campo. Un problema añadido es que, dada la facilidad y asequibilidad de estas técnicas, han surgido ya los primeros *biohackers*, grupos como DIY («Do it yourself», hazlo tú mismo), que consideran que la posibilidad de editar genes debería estar al alcance de todos, ya que consideran un derecho de los individuos la posibilidad de modificar su genoma.

Estas y otras cuestiones se explican en este magnífico libro. Los lectores con un cierto conocimiento de la genética disfrutarán de lo lindo. Quienes no lo posean también se divertirán con sólo saltarse algunas páginas con información técnica que no son imprescindibles para comprender el fondo del relato. Tanto unos como otros se informarán sobre un tema de actualidad con múltiples ángulos: la ciencia básica *versus* la aplicada, la política de publicación de las grandes revistas científicas, las prioridades y las patentes y, lo que es más importante, los problemas bioéticos de esta última revolución tecnológica que nos afectará a nosotros y a nuestros descendientes. Quién sabe si una opinión informada sobre cómo afrontar estos retos podrá influir en políticos y gestores y llegar a ser determinante.

Miguel Ángel Toro es catedrático de Producción Animal en la Universidad Politécnica de Madrid. Es coautor, con Carlos López Fanjul y Laureano Castro, del libro *A la sombra de Darwin. Las aproximaciones evolucionistas al comportamiento humano* (Madrid, Siglo XXI, 2003).

Laureano Castro Nogueira es catedrático de Bachillerato y profesor-tutor de la UNED. Es coautor, junto con Luis y Miguel Ángel Castro Nogueira, del libro *¿Quién teme a la naturaleza humana?* (Madrid, Tecnos, 2016, 2ª ed. revisada) y, en colaboración con Carlos López-Fanjul y Miguel Ángel Toro, del libro *A la sombra de Darwin. Las aproximaciones evolucionistas al comportamiento humano* (Madrid, Siglo XXI, 2003).

¹. CRISPR proviene de «clustered regularly interspace short palindromic repeats»: repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas.