



CIENCIAUANL

CIENCIA Y SOCIEDAD

DIANA CABALLERO HERNÁNDEZ*
CRISTINA RODRÍGUEZ-PADILLA*

La revolución de

Crispr/Cas9

El Santo Grial de la ingeniería genética

Una constante en el análisis de los desafíos éticos que presenta la tecnología, particularmente la biomédica, es el desfase entre la velocidad del progreso técnico y la del cambio en las actitudes sociales y culturales que permitan su plena comprensión y aceptación. Mientras la sociedad recibe con escepticismo los avances en ciencia y tecnología que pueden transformar paradigmas sociales, la comunidad científica los recibe con brazos abiertos, ya que el avance científico siempre ha dependido de los progresos en la técnica, un ejemplo de esto es la reciente descripción de un mecanismo biológico cuya “domesticación” ha hecho de la edición del genoma de los seres vivos, incluido el humano, una meta al alcance de cualquier laboratorio, incluso aficionado, al menos en apariencia.

Eliminar, añadir o sustituir genes en el genoma tiene aplicaciones diversas, entre ellas la terapia de enfermedades hereditarias y la creación de nuevos organismos en biología sintética, lo que encierra la promesa de resolver

problemas añejos y potenciar la naturaleza de los seres vivos, es por ello que el descubrimiento de este mecanismo ha sido recibido con un entusiasmo que no se veía probablemente desde la conclusión del Proyecto Genoma Humano; su potencial es enorme, al grado de ser descrito por algunos como el “Santo Grial” de la ingeniería genética.

Crispr, pronunciado “crisper”, es el acrónimo para “repeticiones de palíndromos cortos agrupados a intervalos regulares”, es decir, secuencias en el ADN de las bacterias que funcionan como un sistema de defensa, protegen a las bacterias de los virus como si fuera un sistema inmune. Durante un ataque por virus, este mecanismo permite a las bacterias incorporar material genético viral al ADN propio, de tal forma que cuando la bacteria vuel-

*Universidad Autónoma de Nuevo León.
Contacto: decaballero@outlook.es

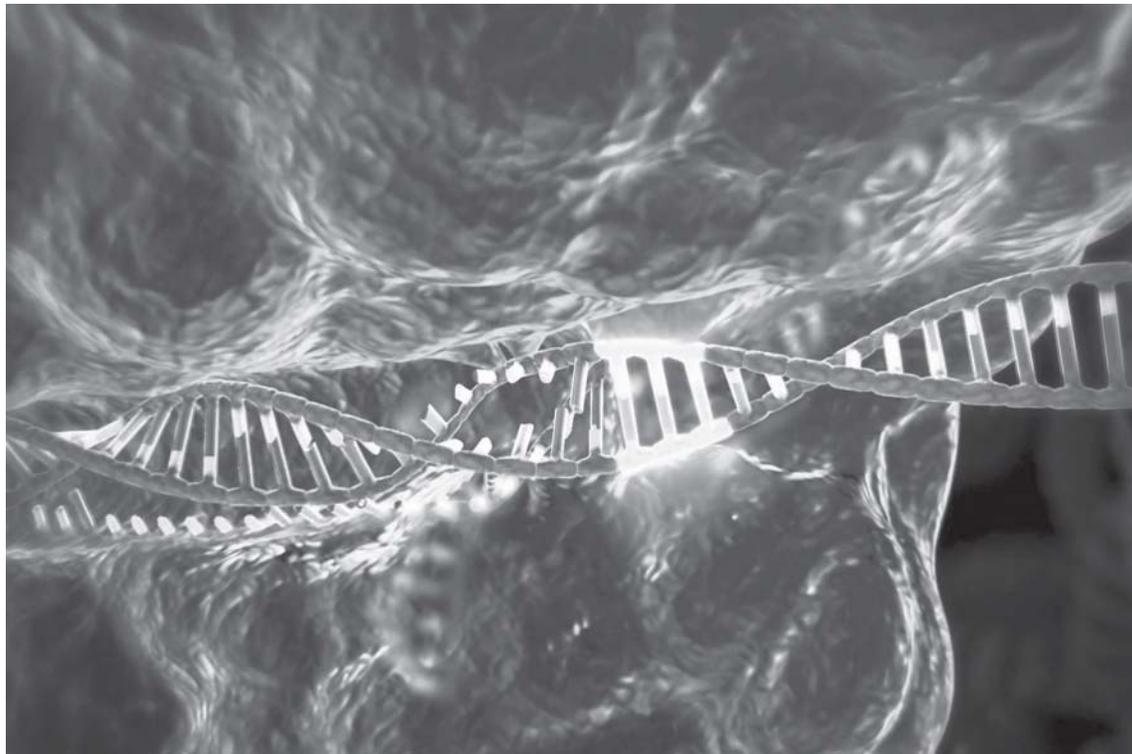
ve a enfrentar a ese virus utilizará el ADN viral incorporado como una memoria que servirá de guía para repeler el ataque, para lo cual se ayuda con una proteína nucleasa llamada Cas9, de ahí que el sistema se haya denominado Crispr/Cas9.

Este mecanismo, comparado con la función “buscar y reemplazar” de un editor de textos, fue descrito en forma conjunta en 2012 por Jennifer Doudna, de la Universidad de California en Berkeley, y Emmanuele Charpentier, del Laboratorio de Medicina Molecular de Infecciones de Suecia en la Universidad de Umeå.¹ Apenas seis meses después, a principios de 2013, Feng Zhang, del Broad Institute del MIT, demostró la factibilidad de usar el sistema Crispr/Cas9 para editar el genoma de células animales.² Este descubrimiento fue definitivo para Crispr, ya que se demostró que podía explotarse como un método mucho más preciso, eficiente y barato en comparación con otros, disponibles para la edición del genoma, como las nucleasas zinc-finger y TALEN.

Sin embargo, la rapidez y entusiasmo con que se suceden estos avances no deja lugar para la reflexión; por ejemplo, en el campo de la propiedad intelectual: ¿a quién pertenece Crispr/Cas9? ¿Debería pertenecer a alguien? En los casi tres años que han transcurrido desde la publi-

cación de Doudnas y Charpentier se han solicitado por lo menos cinco patentes relacionadas con la aplicación de Crispr en edición de genomas y se han lanzado otras tantas *start-ups* para su comercialización. En el caso de las patentes, hay una disputa legal entre las instituciones a las que pertenecen Doudnas-Charpentier y Zhang, la cual probablemente se resolverá fuera de los tribunales. Además de esto, el premio Nobel comienza a sonar en relación con este descubrimiento, y si es indicación de algo, Doudnas y Charpentier acaban de recibir el premio Princesa de Asturias por su descubrimiento del mecanismo Crispr/Cas9, distinción en la que no fue incluido Zhang.

Más urgente aún es reflexionar sobre las capacidades de esta nueva técnica y su empleo actual y futuro, además de sus implicaciones para las generaciones venideras. A tres años de su descubrimiento y descripción, Crispr/Cas9 se ha empleado para alterar el genoma de células tumorales, del trigo y levaduras, se han creado ovejas, cabras y cerdos *knock-out* y hace poco, al probar el alcance de esta técnica, George Church, de la Harvard Medical School en Boston, Massachusetts, anunció la inactivación de 60 genes en el cerdo al utilizar Crispr/Cas9, todo un récord en modificación de genomas.³ Los xenotransplantes, es decir, la utilización de órganos de otras



especies para aliviar el déficit de órganos disponibles para trasplantes en humanos, en particular la utilización de órganos de cerdo, han sido una meta largamente perseguida, la cual se ha truncado una y otra vez por las incompatibilidades entre el tejido humano y el del cerdo, por lo que se ha experimentado en ingeniería genética para eliminar o inactivar los genes detrás de esa incompatibilidad, pero siempre en cantidad limitada, hasta la llegada de Crispr/Cas9.

Más aún, en los primeros meses de 2016, científicos chinos anunciaron el intento de edición del genoma de embriones humanos no viables,⁴ esto activó las alarmas entre la comunidad científica, la cual ha reprobado este acto y propuesto una moratoria total sobre la aplicación de Crispr/Cas9 para alterar la línea germinal humana. La visión distópica de *Un mundo feliz* con sus humanos de diseño parece cada vez más factible, aunque la técnica aún es inmadura y estamos a décadas de presenciar el nacimiento de bebés de diseño.

Las aplicaciones no se limitan a los individuos, abarcan también poblaciones, el llamado “impulso genético” (del inglés *gene drive*) es una estrategia de control biológico cuya factibilidad ha aumentado de la noche a la mañana gracias a Crispr/Cas9.⁵ Mediante el impulso genético se pretende favorecer la herencia de ciertos genes, por lo general dañinos, para que luego se propaguen en una población entera. El objetivo declarado es el control o erradicación de especies vectores de enfermedades, invasivas o dañinas; el mosquito *Anopheles*, transmisor de la malaria, es el ejemplo clásico. El resultado implícito es modificar el ecosistema, lo que supone riesgos en materia de bioseguridad que tienen que ser analizados.

Otro aspecto en el cual se debe reflexionar es el de su simplicidad, ya que no sólo los científicos pueden beneficiarse de esta tecnología, su accesibilidad atrae a los aficionados de la biología molecular que en espacios compartidos manipulan el genoma de organismos como la levadura *Saccharomyces cerevisiae* para producir leche y queso veganos, libres de sufrimiento animal; otros buscan obtener cerveza artesanal, algunos más se interesan por modificar flores.⁶ Este movimiento, en crecimiento en los Estados Unidos, ha sido denominado colectivamente *DIY Biotechnology* (acrónimo del inglés *do it yourself*, en español, “hágalo usted mismo”).

Algunas de las preocupaciones asociadas a este movimiento incluyen la dificultad de regular sus actividades, así como el potencial mal uso de esta tecnología en la

creación de armas biológicas; aunque es dudoso que estos *biohackers* aficionados tengan la experiencia necesaria y el acceso al equipo necesario para semejantes objetivos.

Comentarios finales

En su discurso a la clase de 2005 de la Universidad de Michigan, Freeman Dyson, físico-teórico y matemático, especulaba de forma optimista con un futuro en el cual la domesticación de la ingeniería genética permitirá que la biotecnología esté al alcance de todos; la biotecnología será accesible y barata, las personas serán capaces de manipular de forma casera el genoma de plantas y animales con fines diversos: entretenimiento, artísticos, educativos. En esta visión futurista, la biotecnología seguirá el mismo camino que las computadoras, cuyo abaratamiento y simplificación las acercó al ciudadano común, haciendo de cada usuario un desarrollador en potencia de aplicaciones y dispositivos tecnológicos, los cuales han ido cambiando poco a poco la sociedad en que vivimos y la forma en que convivimos.

Todo indica que Crispr/Cas9 tendrá un impacto similar en un aspecto más profundo del humano, el de nuestra identidad biológica, lo que augura un futuro prometedor en lo científico y tecnológico, pero no desprovisto de conflictos y riesgos sociales.

Referencias

1. Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J.A., & Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 337(6096), 816-821.
2. Cong, L., Ran, F.A., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, N., & Zhang, F. (2013). Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science*, 339(6121), 819-823.
3. Yang, L., Güell, M., Niu, D., George, H., Lesho, E., Grishin, D. & Church, G. (2015). Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). *Science*, aad1191.
4. Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, Lv J. et al. «Crispr/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes». *Protein & cell* (2015): 1-10.
5. Unckless, R.L., Messer, P.W., Connallon, T., & Clark, A.G. (2015). Modeling the manipulation of natural populations by the Mutagenic Chain Reaction. *Genetics*, 201(2), 425-431.
6. Ledford, Heidi. «Biohackers gear up for genome editing.» *Nature* 524.7566 (2015): 398.