

El tema del mes

CRISPR/Cas9; un juego de recortar y pegar genes para científicos y no tan científicos

CRISPR/Cas9; un juego de edición genética

Jorge Ricaño-Rodríguez

Centro de Investigación en Micología Aplicada. Universidad Veracruzana. Médicos no. 5, Col. Unidad del Bosque, C.P. 91010. Xalapa, Veracruz, México. jricano@uv.mx

Seguramente, en algún momento de nuestras vidas hemos escuchado la palabra “palíndromo”, ya sea en el colegio, en talleres de lectura y redacción, o simplemente de manera casual en pláticas cotidianas. Los palíndromos son palabras o frases que se leen exactamente de la misma manera en ambos sentidos, es decir, de izquierda a derecha y viceversa, por ejemplo: allí ves Sevilla, a Colima va mi loca, amo la pacífica paloma. Si bien la formación de oraciones palindrómicas siempre estuvo asociada a un juego lingüístico, este curioso concepto se puso de moda en los últimos años dentro de la comunidad científica, pero no en un sentido literario, sino biotecnológico.

Para entender esta anécdota, debemos remontarnos a finales de la década de los ochenta –1989 para ser exactos– cuando Francisco Juan Martínez Mojica, un profesor investigador actualmente titular del Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante, España, realizaba aun su tesis doctoral. Mojica, al estudiar el genoma de una bacteria extremófila (capaz de vivir en condiciones salinas extremas) observó que en su ADN se encontraban fragmentos de secuencias genéticas que se repetían de manera regular y en intervalos. Estos conjuntos de moléculas eran sumamente cortos y atípicamente palindrómicos [1,3,5]. El investigador contó alguna vez que después de corroborar sus resultados, lo primero que le dijo a su esposa al llegar a casa fue: “cariño, he descubierto algo maravilloso”. Así, en 2002 surgían por vez primera las bases teóricas de un fenómeno natural

considerado por muchos el descubrimiento del siglo dentro del campo de la biología molecular y, cuyo acrónimo es “CRISPR”; Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas) [1,2,3,6,7]. El hallazgo fue tan relevante que Mojica (quien descubrió el sistema CRISPR) junto con Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna (de nacionalidad Francesa y Estadounidense respectivamente e inventoras de la técnica de edición genética en cuestión) fueron nominados en 2020 al premio Nobel de Química. Finalmente, la Real Academia Sueca de Ciencias decidió otorgar el galardón sólo a estas dos últimas investigadoras, dejando fuera la “tan importante” contribución del investigador ilicitano, quien por cierto, después de enterarse de la triste noticia dijo en una entrevista –para mí ya no hay posibilidad, sin embargo me siento feliz y orgulloso. Soy quien inventó el concepto de CRISPR y si me dieran una moneda por cada vez que se ha mencionado dicha palabra, ahora sería millonario–.

Pero ¿cómo funciona este mecanismo dentro de una célula procarionte, y por qué supone un descubrimiento revolucionario en materia de biotecnología? Las bacterias y los virus han competido como antagonistas desde que surgió la vida, aunque es importante recordar que los virus no son del todo considerados seres vivos, y mucho menos microorganismos, sino complejos moleculares con autonomía propia [8]. Existen ciertos tipos de virus denominados bacteriófagos que infectan exclusivamente bacterias, y para hacerlo introducen su propio código genético

en ellas, tomando el control y utilizándolas como biofábricas. Algunas especies de bacterias al ser infectadas tratan de sobrevivir al ataque activando un sistema antiviral arcaico pero asombroso, esto implica: conservar una parte del ADN del virus en su propio código genético en un archivo CRISPR [6]. De esta manera cuando el virus ataca de nuevo la bacteria crea una copia de ARN (molécula interferente más sencilla pero sumamente importante) a partir de este archivo de ADN y carga su arma secreta; una proteína denominada "Cas9" [1,3]. Esta proteína analiza el interior de la bacteria buscando signos del virus invasor mediante la comparación de cada fragmento del material genético con la muestra del archivo CRISPR. Cuando se localiza una coincidencia al 100%, la proteína se activa y corta el ADN extraño inutilizándolo y protegiendo así al microorganismo del ataque. Lo maravilloso es que este péptido de defensa es extremadamente preciso, como si fuera un cirujano especializado. Tal fenómeno biológico asemeja un sistema inmunitario en las bacterias, el cual se basa en un curioso efecto de mimetismo molecular [4,5,7].

Y entonces ¿por qué tanto alboroto supuso este descubrimiento si ya existían otras técnicas de edición genética? Biotecnológicamente, el potencial de CRISPR es tan grande que podría cambiar inclusive el rumbo de la humanidad.

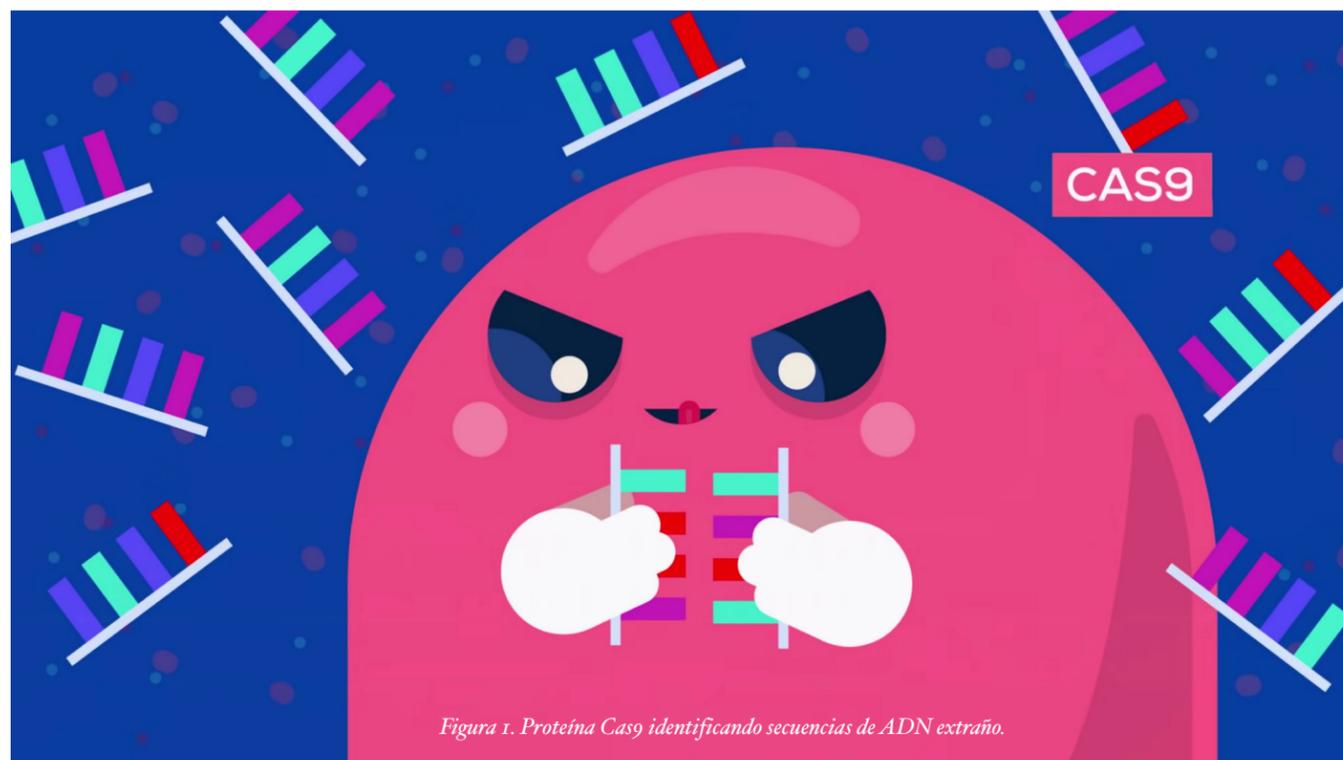


Figura 1. Proteína Cas9 identificando secuencias de ADN extraño.

La revolución comenzó cuando los científicos dedujeron que este sistema era programable. Entonces, si las antiguas técnicas de edición genética suponían un mapa molecular, CRISPR sería un GPS sumamente preciso, barato y fácil de utilizar [2,3]. CRISPR permite también editar células vivas, además de encender y apagar genes ya sea de microorganismos, plantas y animales incluyendo a los humanos [4,6]. En los últimos años la técnica se ha utilizado para erradicar VIH de manera controlada, e inclusive permitiría derrotar a uno de nuestros peores enemigos a través de inmunoterapias; el cáncer. Por ejemplo, bastaría con aplicar un par de inyecciones de miles de células propias modificadas genéticamente para eliminar tumoraciones. Pero no sólo eso, ya que en una década o más se combatirán muchas enfermedades mediante terapia génica. Cabe resaltar que CRISPR ofrecería la posibilidad de cambiar gradualmente el acervo genético poblacional.

Es imperativo mencionar que CRISPR nunca será capaz de curar todas las enfermedades que aquejan a la humanidad, empero, esta tecnología abrirá las puertas a un potencial sin precedentes que abordará gran parte de las limitaciones observables en distintas terapias genómicas. Por ejemplo, desde 2019 se iniciaron pruebas en seres humanos con un medicamento desarrollado por la empresa CRISPR Therapeutics y Vertex

Pharmaceuticals. El producto biotecnológico tiene como objetivo tratar trastornos sanguíneos derivados de anemias de células falciformes y beta-talasemia (trastorno hematológico hereditario que reduce la producción de glóbulos rojos sanos y hemoglobina normal). En dicho sentido, a principios de 2023 las farmacéuticas podrían solicitar la aprobación regulatoria respectiva ante la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos). Asimismo, la hemofilia, la distrofia muscular de Duchenne y la ceguera son condiciones desfavorables para la salud de las personas que serán tratadas con éxito empleando la innovadora técnica. Por otra parte, aunque CRISPR ha enfocado la mayoría de sus virtudes al campo de la medicina, también hay mucho que aportar a otras disciplinas como las ciencias agrícolas, pecuarias y alimentarias, ya que la edición genética dirigida ofrece la posibilidad de generar líneas celulares vegetales con un mayor potencial de adaptación a condiciones climáticas adversas, mejorar ciertas características en razas de animales de granja, así como crear alimentos más ricos en nutrientes esenciales [5].

No obstante lo anterior, cabe destacar que pese a su potencial CRISPR no es infalible, ya que aun se erra al editar debido a que pueden producirse errores imprevistos en cualquier porción del ADN modificado y pasar desapercibidos. Si bien la edición genética generaría un resultado favorable al desactivar o disminuir una enfermedad, existe la posibilidad de desencadenar de manera paralela —y por accidente— cambios no deseados en el genoma. Aun así, vale la pena reflexionar sobre las ventajas de este hito biotecnológico y sobre todo, tener en cuenta que las investigaciones en materia de terapia génica deben regirse por un compromiso científico éticamente responsable. Pensemos en que pudiésemos acabar con el hambre y con la mayoría de las enfermedades, y también extender muchos años la esperanza de vida y realizar viajes interestelares, simplemente ¡Fascinante! En resumen, un futuro prometedor cada día se acerca más y la ciencia ficción que hoy raya en lo absurdo, se transformará en una realidad desafiante y sobre todo llena de esperanza para la humanidad!

iBIO

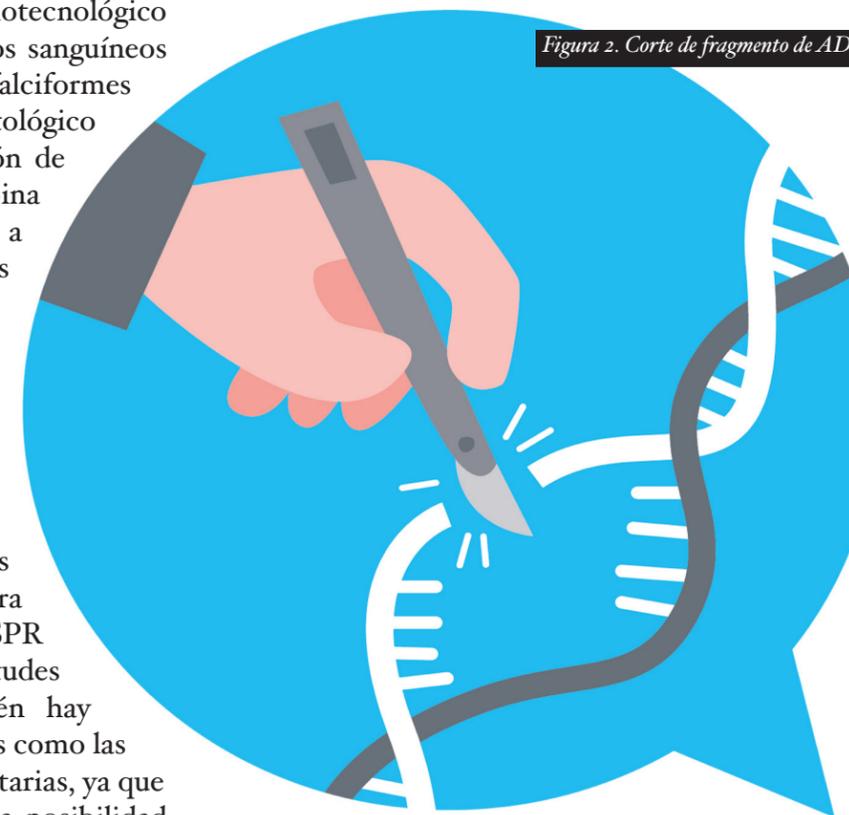


Figura 2. Corte de fragmento de ADN.

Referencias

- [1] Jiang F. and Doudna J.A. (2017) CRISPR-Cas9 structures and mechanisms. Annual Review of Biophysics, 46:505-529. DOI: 10.1146/annurev-biophys-062215-010822
- [2] Liu D., Hu R., Palla K.J., Tuskan G.A. and Yang X. (2016) Advances and perspectives on the use of CRISPR/Cas9 systems in plant genomics research. Current Opinion in Plant Biology, 30:70-77. DOI: 10.1016/j.pbi.2016.01.007
- [3] Yang E., Yan J., Zhuang P., Ding T., Chen Y., Zhang Y., Zhang H. and Cui W. (2022) Progress of delivery methods for CRISPR-Cas9. Expert Opinion on Drug Delivery, 19:913-926. DOI: 10.1080/17425247.2022.2100342
- [4] Makarova K.S., Haft D.H., Barrangou R., Brouns S.J., Charpentier E., Horvath P., et al. (2011) Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems. Nature Reviews Microbiology, 9:467-477. DOI: 10.1038/nrmicro2577
- [5] Song G., Jia M., Chen K., Kong X., Khattak B., Xie C., et al. (2016) CRISPR/Cas9: A powerful tool for crop genome editing. The Crop Journal, 4:75-82. DOI: 10.1016/j.cj.2015.12.002
- [6] van der Oost J., Jore M.M., Westra E.R., Lundgren M. and Brouns S.J. (2009) CRISPR-based adaptive and heritable immunity in prokaryotes. Trends in Biochemical Sciences, 34:401-407. DOI: 10.1016/j.tibs.2009.05.002
- [7] Wright A.V., Nuñez J.K. and Doudna J.A. (2016) Biology and applications of CRISPR systems: Harnessing nature's toolbox for genome engineering. Cell, 164:29-44. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.035
- [8] Koonin E.V., Dolja V.V. and Krupovic M. (2022) The logic of virus evolution. Cell Host & Microbe, 30:917-929. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.06.008