

La edición genética: base científica y desarrollo tecnológico

Elegido por la prestigiosa revista Science como uno de los descubrimientos científicos de 2015, la edición genética ha alcanzado una enorme relevancia y trascendencia social en su doble vertiente básica y aplicada. Consciente de ello, la Real Academia Sevillana de Ciencias (RASC) ha organizado recientemente un seminario-coloquio con la participación de dos expertos reconocidos en sus campos respectivos: Andrés Aguilera, catedrático de genética de la Universidad de Sevilla y académico electo de la RASC, y Juan Martínez Armesto, jefe de servicio de transferencia de tecnología en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). A continuación se recoge una sinopsis realizada por los propios ponentes.

La reparación de roturas en el DNA es un fenómeno que ocurre de forma natural. El DNA celular está sujeto continuamente a múltiples ataques químico-físicos, siendo los más dañinos aquellos que producen la rotura de la doble hélice. Por ello las células han desarrollado vías muy efectivas para reparar dichos daños.

Ya desde principios de los 80 del siglo pasado la comunidad científica aprovechó este hecho para dar un salto cualitativo en las aplicaciones de la Ingeniería Genética, nacida apenas una década antes, y proceder a modificar el genoma de las células de forma precisa. El fenómeno conocido como *edición genética*, posiblemente de una manera poco acertada, se basa en provocar una rotura en el sitio preciso donde queremos hacer una modificación y promover de esa manera que la propia célula haga el resto mediante la reparación. Para producir modificaciones específicas en un genoma como la corrección de una mutación responsable de una enfermedad genética, era necesario además de provocar la rotura precisa, introducir en la célula un fragmento de DNA externo como molde para 'zurcir' la rotura. La célula es de esa manera 'engañada' y usa el DNA exógeno que hemos incluido para introducir en el genoma exactamente la secuencia que queremos en el lugar previsto usando su propia maquinaria de reparación.

Durante años el gran objetivo de la comunidad científica ha sido producir un corte único en el genoma en el lugar exacto donde queríamos alterar la secuencia inicial,

ya sea para corregir una mutación o introducir una variante. No obstante, mientras la precisión de este suceso era muy alta de forma natural en microorganismos como la levadura *Saccharomyces cerevisiae* –con la que hacemos el pan y la cerveza, y la que se usa como un modelo de investigación rutinario en los laboratorios de todo el mundo–, el proceso era muy incierto e impreciso en plantas y animales, así como en células humanas. En las últimas dos décadas se han desarrollado varios sistemas que permitían solventar el problema y producir cortes dirigidos en el genoma de estos organismos pluricelulares, pero con una eficiencia baja y una tasa de error y coste económico muy altos, lo que no terminaba de tener una aplicabilidad más allá de su uso en investigación.

El descubrimiento por el investigador ilicitano Francisco Javier Martínez Mojica, entre otros, de que en el ADN de arqueas y bacterias se repiten regularmente secuencias nucleotídicas (llamadas CRISPR) entre las cuales se intercalan fragmentos procedentes de virus u otros elementos extraños, lo que sugería un mecanismo de defensa inmunológico de las bacterias, sentó las bases para que dos laboratorios de Suecia y EE.UU, y de entrada solo ellos, supieran ver el potencial de este sistema en la carrera por la edición genética. En efecto, el año 2012 J. Doudna (Universidad de Berkeley) y E. Charpentier (entonces en la Universidad de Umeå), con sus respectivos equipos de investigación, demostraron conjuntamente que la maquinaria responsable de este sistema de defensa está basada en unas enzimas –entre las que la más famosa es Cas9– que cortaban el DNA exactamente en el lugar preciso de un genoma dentro de la célula dirigiendo la enzima a dicho lugar mediante una secuencia guía de RNA que podíamos fabricar en el laboratorio. Es el sistema conocido como CRISPR-Cas9. Esta herramienta no solo era mucho más precisa que todas las anteriores, sino que era tremendamente eficaz, barata y fácil de obtener y aplicar, como se ha demostrado por múltiples laboratorios desde entonces, incluida su aplicación experimental en la corrección de mutaciones responsables de enfermedades genéticas o modificaciones precisas de organismos de interés biotecnológico.

A partir del 25 de mayo de 2012, antes incluso de la publicación de su artículo en agosto de ese mismo año en *Science*, ambas investigadoras presentaron diversas solicitudes de patente en Estados Unidos, posteriormente extendidas a otros países como solicitud única siguiendo el mecanismo del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT). Por otro lado, Feng Zhang y su grupo del Broad Institute – MIT (Boston, USA) probaron que la tecnología de edición genética podía funcionar en otros seres vivos eucariotas, incluso en humanos. Aplicando una estrategia de protección de sus resultados más agresiva, estos últimos han

presentado 19 patentes, siendo la más antigua de 12 de diciembre de 2012, algunas de las cuales ya han sido concedidas en Europa.

Como era de esperar, el impacto de la tecnología CRISPR-Cas9 supera con creces el campo experimental y de investigación, con una enorme repercusión social. El conflicto está servido, pues las aplicaciones de la tecnología en áreas tan diversas como salud humana y animal, mejora genética vegetal o biotecnología industrial son de una importantísima repercusión económica.

Las ponencias presentadas por el Prof. Aguilera y el Dr. Martínez Armesto revelaron el enorme potencial de esta tecnología, en la que aún queda mucho por avanzar y desarrollar, dejando claro que las empresas e instituciones con fuertes inversiones e intereses en el campo deberán redoblar esfuerzos por colaborar, más que desgastarse en interminables y costosísimos litigios de patentes.

Sevilla, 10 de Enero de 2017