



CRISPR/CAS: UNA REVOLUCIÓN BIOTECNOLÓGICA

El descubrimiento del sistema CRISPR/Cas y, en particular, su utilización como herramienta de edición genética ha desencadenado una revolución que impulsará la investigación y el conocimiento en todas las facetas de la biotecnología. Entre otros beneficios, facilitará una mejor comprensión de las enfermedades humanas y, aunque todavía no puede asegurarse, no se descarta que pueda tener aplicaciones terapéuticas.



Daniel Galvis Andreu, Medical Writer and Project Manager en BCNscience y cofundador en Simbionte

CRISPR ES EL ACRÓNIMO DE "REPETICIONES PALINDRÓMICAS CORTAS AGRUPADAS Y REGULARMENTE ESPACIADAS" (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).

Entre estas repeticiones, hay fragmentos de DNA únicos conocidos como espaciadores, y, próximos a estas secuencias, se encuentran los denominados genes Cas, acrónimo de "asociado a CRISPR" (*CRISPR Associated*).

En una misma agrupación, pueden encontrarse hasta 600 repeticiones CRISPR y entre 3 y 33 genes Cas.

Se trata de dos elementos que conforman un antiguo sistema de defensa en organismos procariontes: por un lado, los espaciadores son fragmentos de origen viral que fueron adquiridos durante infecciones previas y flanqueados por las secuencias CRISPR; por otro lado, las proteínas codificadas en los genes Cas son capaces de formar un complejo con el crRNA (secuencia CRISPR transcrita y madurada) y el espaciador, y, así, reconocer y escindir un fragmento de DNA viral que presente afinidad por ese espaciador y esté infectando a la célula en ese momento. En otras palabras, CRISPR/Cas es un sistema de inmunidad adquirida capaz de desactivar DNA viral conocido.

El proceso descrito se denomina "interferencia por CRISPR", mientras que el proceso de "adaptación por CRISPR" hace referencia a la etapa previa, en la que un virus desconocido se "memoriza", es decir, se incorpora al material genético de la célula para posibilitar futuras interferencias.

EN 1987 SE DESCRIBIERON POR PRIMERA VEZ estas repeticiones regularmente espaciadas en *Escherichia coli*, y, pocos años más tarde, en 1993, el grupo de investigación de Francisco Juan Martínez Mojica descubrió repeticiones semejantes en arqueas, cuando analizaba el mecanismo por el que microorganismos de las salinas de Santa Pola (Alicante) se adaptaban a los cambios de salinidad.

Con este grupo de microorganismos se llevaron a cabo los primeros estudios dedicados a esclarecer la función de las secuencias descubiertas. Así, en el año 2000, cuando ya se hubieron identificado el mismo tipo de secuencias en otras especies, F. J. M. Mojica definió como SRSR (**S**hort **R**egularly **S**paced **R**epeats) esta nueva familia de repeticiones, término que más tarde se cambió por CRISPR para facilitar su pronunciación.

Fue en 2012 cuando los grupos de Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, ambas galardonadas con el Nobel de química en 2020, publicaron conjuntamente un estudio en el que proponían utilizar el sistema CRISPR/Cas como herramienta de edición genética para reconocer y modificar cualquier fragmento del genoma de un organismo vivo.

Para ello, es necesario diseñar un sgRNA (fragmento de RNA sintético que sirve de guía), que contiene una secuencia de 20 pares de bases homóloga al DNA que se desea modificar. En cuanto a las proteínas Cas, aunque el grupo es muy diverso, J. Doudna y E. Charpentier demostraron que basta con utilizar Cas9 como efector final para llevar a cabo la tarea, razón por la que este sistema se denomina específicamente CRISPR/Cas9.



Finalmente, tras la escisión del DNA objetivo, la célula repara el corte a partir de un “molde” suministrado para conseguir la modificación deseada.

LAS APLICACIONES DEL SISTEMA CRISPR/CAS SON MUY DIVERSAS.

Inicialmente, se centraban en bacterias. Se puede utilizar, por ejemplo, para “inmunizar” cepas de interés susceptibles de ser infectadas por bacteriófagos, como las empleadas en la fermentación de lácteos en la industria alimentaria. Otro ejemplo es prevenir la diseminación de resistencias a antibióticos, insertando en bacterias espaciadores que coincidan con las secuencias de resistencia, de manera que cuando adquieran un plásmido de resistencia lo desactiven mediante el sistema CRISPR/Cas.

En general, es en agroalimentación donde se puede utilizar esta técnica de edición de genomas con garantías. En este sector, se han conseguido plantas más resistentes a estrés biótico y abiótico, a herbicidas y plaguicidas, e incluso se han obtenido plantas que crecen más rápido. Pero ¿qué hay de la aplicación de esta técnica en el ámbito de la salud?

MUCHAS ENFERMEDADES TIENEN SU ORIGEN EN EL DNA.

Por esta razón, CRISPR/Cas se ha planteado con una herramienta que en el futuro podría, quizás, emplearse con fines médicos. No solo eso, esta técnica también podría servir para proteger al ser humano de enfermedades víricas; de hecho, este es el origen natural del sistema en procariontas.

Sin embargo, aunque existe la posibilidad, no se puede asegurar que finalmente se vaya a poder utilizar.

La técnica todavía presenta algunos inconvenientes que no pueden obviarse. Entre otras desventajas, la especificidad del RNA en CRISPR/Cas no es total: podrían producirse escisiones no deseadas en otros fragmentos de DNA, lo que podría acarrear consecuencias muy graves.

En cualquier caso, se trata de una técnica reciente que necesita de más investigación para poder garantizar una aplicación segura en humanos.

No obstante, aunque esta aplicación todavía no sea posible, esta nueva técnica de edición genética ya permite, a día de hoy, profundizar en el funcionamiento de los seres vivos. Entre otros objetivos, CRISPR/Cas supone una facilidad para la generación de modelos animales con los que tratar de comprender las enfermedades humanas y llevar a cabo estudios farmacológicos.

De este modo, independientemente de si CRISPR/Cas podrá utilizarse o no con fines terapéuticos, esta técnica ha impulsado la investigación en busca de otros sistemas de edición genética y, sin duda, conferirá al saber humano un mayor conocimiento sobre la etiología de muchas enfermedades.

LA REVOLUCIÓN BIOTECNOLÓGICA YA ESTÁ OCURRIENDO.

CRISPR/Cas, que inicialmente pareciera un simple sistema de defensa en organismos procariontas, tiene tanto presente como futuro, porque es asequible para cualquier laboratorio, puede emplearse de forma sencilla y tiene, potencialmente, múltiples aplicaciones en diferentes sectores, entre los que se encuentra la biotecnología sanitaria ☺