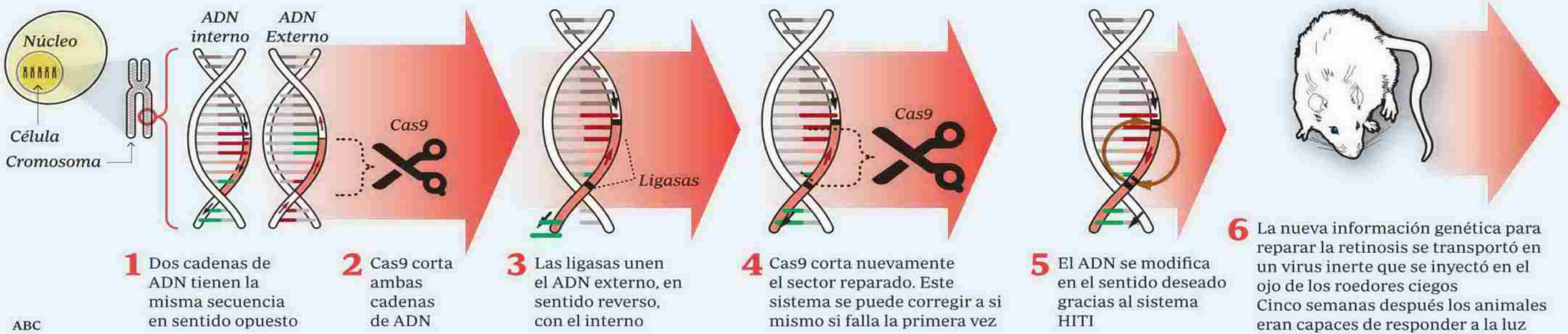


Técnica HITI de edición genética contra la retinosis

Los investigadores utilizaron el sistema CRISPR-Cas9, una especie de tijeras moleculares, que permiten insertar el ADN en lugares muy precisos dentro del genoma. Después creó un paquete de inserción personalizado compuesto por un cóctel de ácidos nucleicos, al que denominaron HITI para hacer llegar las nuevas instrucciones genéticas



Científicos españoles corrigen una ceguera hereditaria con edición genética

► La nueva tecnología, desarrollada por el Instituto Salk y probada solo en ratones, podría abrir la puerta a la corrección de 6.000 enfermedades

N. RAMÍREZ DE CASTRO
MADRID

El hombre ya ha aprendido a domesticar cualquier forma de vida, incluida la humana. Lo hace editando el genoma con una herramienta de nombre impronunciable -CRISPR /Cas9 (léase crisper)- que está revolucionando los laboratorios de todo el mundo y ya ha conseguido saltar a la clínica. Esta técnica permite cortar y pegar genes a voluntad y cambiar el destino escrito en el ADN de una forma tan sencilla y eficaz que le proporciona un potencial terapéutico asombroso para intentar curar enfermedades tan difíciles de tratar como son el cáncer o miles de patologías hereditarias.

Pero a esta revolucionaria técnica de edición genómica le ha salido un competidor aventajado, un complemento de esa tecnología que, además, lleva sello español. Científicos del Instituto Salk de Estados Unidos, coordinados por el investigador Juan Carlos Izpisua y en colaboración con el Hospital Clínic de Barcelona y la Universidad Católica de Murcia, han utilizado con éxito una nueva técnica para editar genes que amplía el potencial de esta poderosa herramienta.

En la revista «Nature» demuestran que con ella se puede restaurar parcialmente la visión que se pierde con la retinosis pigmentaria, una forma

de ceguera hereditaria causada por la alteración de un gen. El experimento se ha hecho con un modelo de ratón que reproduce fielmente esta enfermedad humana. Solo en España hay 25.000 personas afectadas con retinosis pigmentaria.

La mejora de esta enfermedad podría ser solo el primer paso. La investigación española abre un nuevo camino hacia la corrección de unas 6.000 enfermedades hereditarias provocadas por la alteración de un solo gen. Podría ser eficaz en trastornos que afectan a órganos claves como son el cerebro, el corazón, el páncreas, el hígado o los riñones. «La mayoría son patologías raras que hoy no tienen cura. Por eso estamos entusiasmados, creemos que es un avance excepcional y además no supone ningún condicionamiento ético», explica a ABC, Juan Carlos Izpisua, autor principal de la investigación.

Enfermedades raras

«Creemos que es un avance excepcional y además su uso no supone ningún reparo ético»

La nueva técnica de edición genética se llama HITI (Homologous Independent Target Integration, en inglés) y permite insertar un gen en una localización exacta del genoma. A diferencia de otras fórmulas para cambiar el genoma, es capaz de corregir mutaciones en el ADN de las células que ya no se dividen. Esto limitaba su utilidad para curar enfermedades en personas adultas, porque muchas de las células de órganos tan importantes como el corazón, el cerebro o los riñones ya han dejado de dividirse. La corrección se

hace «in vivo», sin tener que extraer previamente las células del organismo, corregirlas en el laboratorio y volverlas a implantar. «De esa manera, se asegura su eficacia. Al no extraer las células de su entorno es más fácil que vuelvan a anidar de nuevo y funcionar apropiadamente», señala Izpisua.

Una inyección en el ojo

A los ratones ciegos del experimento bastó con inyectarles en el ojo una copia correcta de uno de los genes dañados en esta enfermedad. Cinco semanas después, los animales tratados eran capaces de responder a la luz. En otro experimento el equipo del Instituto Salk también demostró que se puede corregir el gen alterado que afectaba a algunas neuronas.

«La recuperación de la visión no fue total, pero pensando en pacientes humanos, es fácil imaginar la ventaja que

tendría para una persona ciega recuperar, al menos el 10% de su visión, señala Estrella Núñez, vicerrectora de Investigación de la Universidad Católica de Murcia, uno de los centros que ha participado en el estudio y que también contribuye financieramente a sostener este proyecto.

Los investigadores eligieron la retinitis pigmentosa como prueba de concepto por ser una enfermedad hereditaria causada por un gen mutado y también por ser una patología ocular. Este trastorno afecta por igual a los dos ojos y reduce poco a poco la capacidad visual hasta llegar a la ceguera. Lo hace destruyendo de manera paulatinamente algunas células de la retina que llevan las imágenes al cerebro.

«La ventaja de trabajar con el ojo es que es un órgano externo y además es inmunoprivilegiado, porque tiene

«Corta-pega»

Carrera mundial para editar genes y curar enfermedades

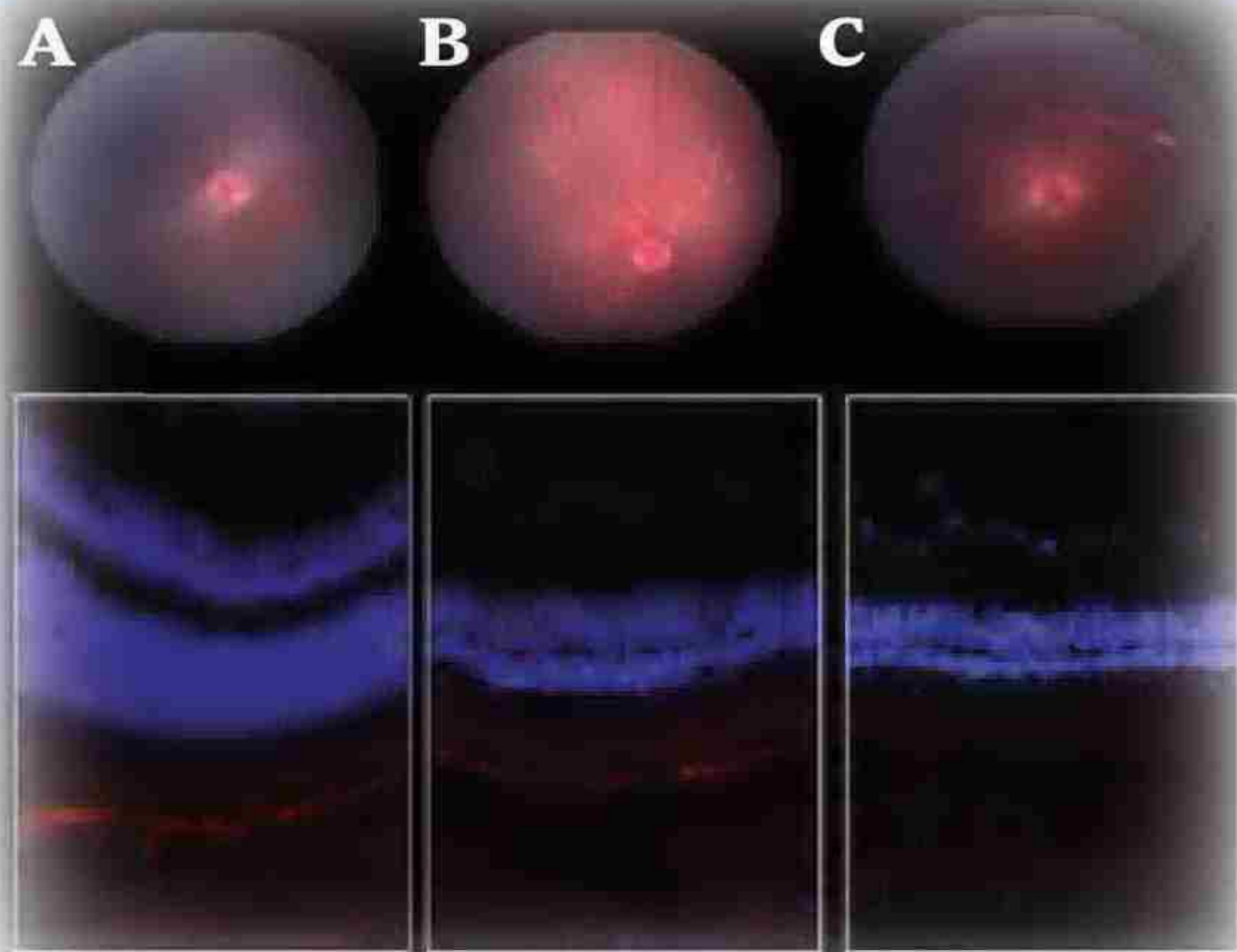
GONZALO LÓPEZ SÁNCHEZ MADRID

El pasado martes, la cada vez más potente y engrasada ciencia china dio un salto asombroso. Investigadores de la Universidad Sichuan, en Chengdu, iniciaban el primer ensayo humano de la técnica CRISPR, llamada «corta-pega» genético.

En resumen, comenzaron a evaluar la seguridad de un tratamiento experimental para un paciente aquejado de un cáncer de pulmón ya incurable. Le inyectaron un ejér-

cito de células del sistema inmune de su propio cuerpo pero después de que sus genes fueran manipulados para atacar al cáncer.

Según explicó a ABC José Miguel Mulet, profesor de biotecnología de la Universidad Politécnica de Valencia, el «corta-pega» funciona como un procesador de textos del ADN humano (o de cualquier otro organismo). En vez cursor y teclas, CRISPR aprovecha la maquinaria de las bacterias para hacer cambios



A Ojo sano de ratón que sirvió como control
B Ojo enfermo tras el tratamiento
C Ojo ciego

menos riesgo de experimentar rechazo que otros órganos», recuerda Núñez.

En el estudio de «Nature» se demuestra que la técnica para cambiar el curso de la retinosis funciona, aunque la visión lograda fuera parcial. Ahora el equipo de investigadores trabaja para mejorar su eficiencia. Con la tecnología del Instituto Salk, la eficiencia de la corrección de HITI es aproximadamente del 60%.

«En el caso del ojo, se ha corregido la visión alrededor de un 10%. El problema que tenemos es el vehículo que utilizamos para llevar toda la maquinaria HITI. No siempre logramos que llegue a su destino y se reduce la eficiencia. No es solo nuestro escollo, es el de la terapia génica en general, el poder llegar al mayor número de células para incorporar el nuevo ADN», apunta Izpisúa.

en los genes de forma rápida y precisa.

Los chinos son la autoridad en CRISPR. Antes de ser los primeros (este martes) en probar en humanos un remedio basado en esta técnica, ya habían sido los primeros en aprovecharla para editar genes de embriones humanos y los primeros en manipular genes de monos.

Algunos han criticado esta prisa. CRISPR cambia los genes y puede producir alteraciones imprevistas en células del cuerpo. Pero también es cierto que los medicamentos también tienen efectos secundarios y no por eso se dejan de usar después de pasar sus controles.

Para Oscar Fernández, investigador del Centro Nacional de Oncología,

el debate está distorsionado y demoniza en exceso la manipulación de genes.

«No digo que el modelo chino sea el que debemos seguir, pero creo que en Europa sufrimos un sobreproteccionismo en biomedicina con CRISPR, que hipertrofia los marcos regulatorios».

La receta china para ir a la vanguardia es una normativa más laxa que la europea y la estadounidense y un claro interés en invertir en biomedicina. Antes de que Europa haya establecido sus líneas rojas, EE.UU. hará su primer ensayo clínico con CRISPR a comienzos del año que viene, si recibe una última aprobación.

La receta china para ir a la vanguardia es una normativa más laxa que la europea y la estadounidense y un claro interés en invertir en biomedicina. Antes de que Europa haya establecido sus líneas rojas, EE.UU. hará su primer ensayo clínico con CRISPR a comienzos del año que viene, si recibe una última aprobación.

Editar cualquier forma de vida

Desde mejorar cultivos para que soporten plagas y sequías, conseguir animales más productivos en las granjas o curar enfermedades que hoy son incurables como la hemofilia, la distrofia muscular, el cáncer o el sida. Su «lado oscuro» es que también permite traer al mundo bebés de diseño. Y todo con una fórmula sencilla y económica.

¿Qué aporta la tecnología del Instituto Salk?

Se llama HITI y es un complemento que podría mejorar el tratamiento de adultos porque permite insertar el ADN en una localización concreta en células que no se dividen como son las neuronas o las musculares. Es decir, en las células de muchos órganos clave como son el cerebro, los ojos, el corazón, el hígado o el páncreas.

¿En qué enfermedades puede ayudar?

Abre la puerta a la reparación de más de 6.000 enfermedades hereditarias provocadas por un gen defectuoso como la retinosis pigmentaria, según Juan Carlos Izpisúa del Instituto Salk. En el objetivo de este equipo está la distrofia muscular, la hemofilia o la anemia de Fanconi.

¿Es totalmente eficaz?

No, de momento. El problema de esta técnica, como ocurre en la terapia génica, son los sistemas para transportar genes corregidos.

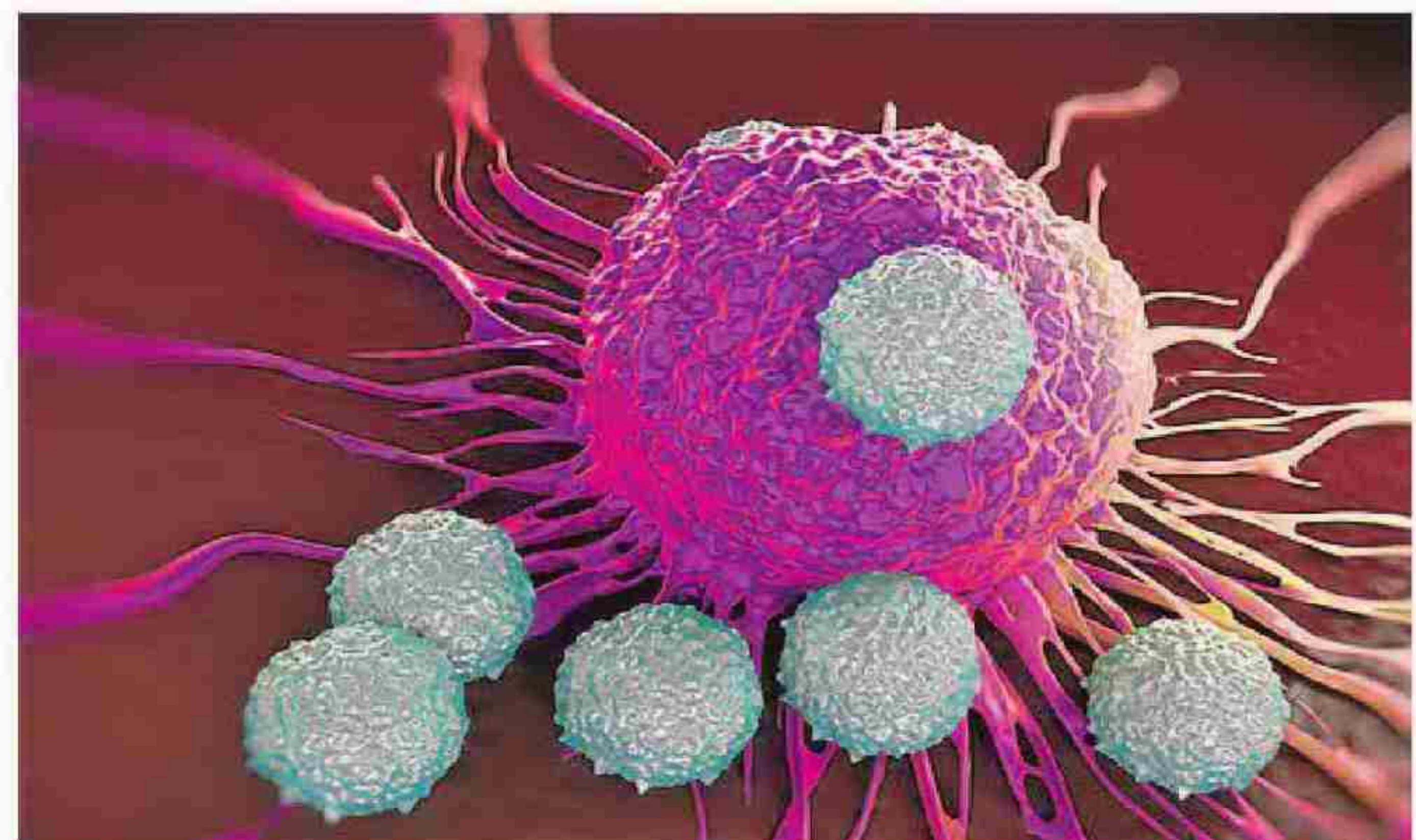
¿Por qué se llama corta-pegas genético?

Lo llaman «corta-pegas» genético a las técnicas de edición del genoma porque se pueden borrar, añadir o cambiar genes a voluntad. En definitiva, editar cualquier forma de vida.

La técnica más eficaz (CRISPR/Cas9) nació hace cuatro años, pero ha sido en 2015 cuando el éxito de varios experimentos ha demostrado que la revolución ya estaba en marcha.

¿Por qué es tan revolucionaria?

Las posibilidades son infinitas y quizá no han hecho más que asomarse ante nuestros ojos.



La edición de genes puede potenciar el sistema inmune contra el cáncer