

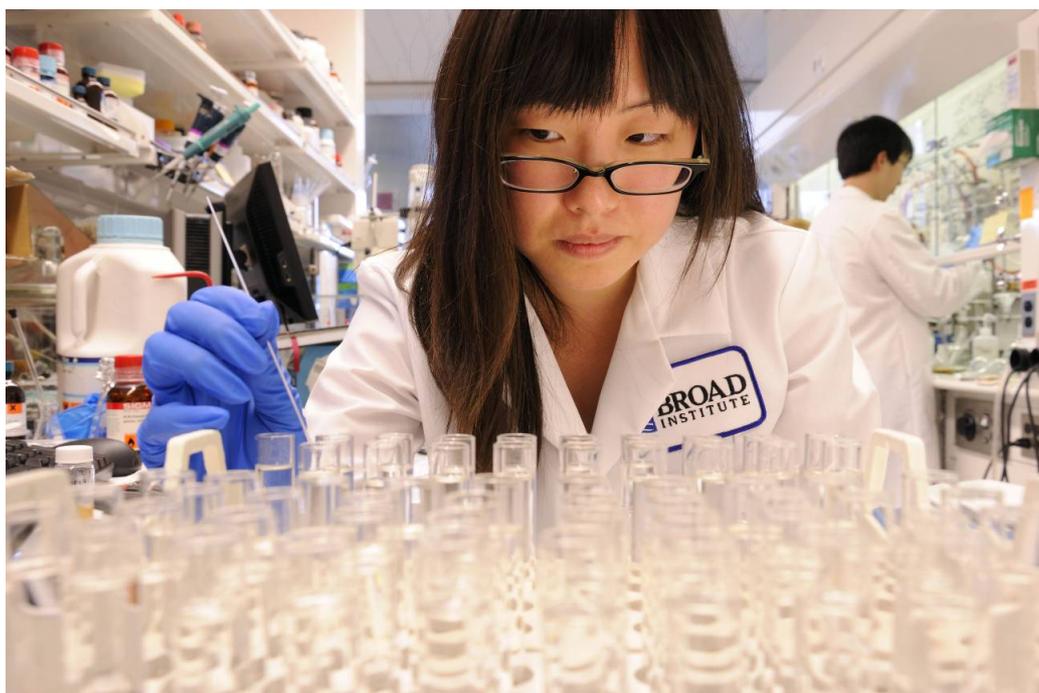
AÚN NO SE PUEDEN EMPLEAR EN PACIENTES

Nuevas versiones del editor CRISPR nos acercan al sueño de curar enfermedades genéticas

Dos estudios recién publicados recogen dos nuevos logros del corta-pegar genético. La revista *Science* revela una nueva herramienta, llamada REPAIR, que edita ARN en lugar de ADN y es capaz de tratar patologías sin modificar permanentemente el genoma. Otro trabajo de la revista *Nature* muestra el papel de CRISPR-Cas9 para editar mutaciones sin errores. Para utilizarlas en humanos, habrá que esperar a reducir al mínimo los posibles efectos no deseados.

Verónica Fuentes

25/10/2017 19:00 CEST



Los científicos del Instituto Broad caracterizaron subfamilias inéditas de la proteína Cas y descubrieron una versión activa de Cas13. / [Broad Institute](#)

La técnica de edición genética CRISPR es uno de los mayores avances en la medicina actual. Desde que fuera descrita por primera vez, son numerosos los hallazgos alcanzados gracias a este sistema de corta y pega. Los dos últimos se publican hoy en las revistas *Science* y *Nature*.

El primero de ellos es una nueva versión de la herramienta que, en lugar de editar ADN en las células humanas, lo hace con ARN. Este método puede alterar la expresión genética sin realizar cambios en el genoma, lo que supone un gran potencial tanto para la investigación como para el tratamiento de enfermedades.

Además, supone varias ventajas. Por un lado, es capaz de corregir mutaciones en diferentes ventanas de tiempo, incluso durante los períodos de desarrollo clave; y por otro, aliviaría las [preocupaciones éticas](#) asociadas con la edición del ADN.

Para diseñar esta otra herramienta, los científicos del Instituto Broad – perteneciente al Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), en EE UU– caracterizaron subfamilias inéditas de la proteína Cas y descubrieron una versión activa de Cas13 (a diferencia de Cas9, las proteínas Cas13 cortan el ARN).

Esta nueva versión de CRISPR para editar el ARN aliviaría
las preocupaciones éticas asociadas con el método
tradicional

Tras fusionarla con la proteína ADAR, llegaron al nuevo sistema de CRISPR al que llamaron REPAIR (RNA Editing for Programmable A to I Replacement).

"Hasta ahora podíamos modificar los genes, pero no tan fácilmente los transcritos, es decir, las moléculas que hay entre los genes y las proteínas. Con esta nueva herramienta sí se podrán editar sin alterar el genoma", explica a Sinc Lluís Montoliu, investigador del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC).

El equipo, liderado por Feng Zhang, fue el primero que utilizó CRISPR para la edición del genoma de mamíferos y el que ganó la batalla por la patente de la [técnica](#).

El sistema cambia letras individuales (llamadas nucleósidos) de ARN en células de mamíferos de manera programada y precisa. REPAIR revierte las

mutaciones que causan enfermedades genéticas relacionadas con el ARN.

"La capacidad de corregir las mutaciones que causan enfermedades es uno de los principales objetivos de la edición del genoma", explica Zhang. "Esta nueva capacidad para editar ARN aumenta las oportunidades para recuperar la función de proteínas perdidas y tratar muchos trastornos, en casi cualquier tipo de célula".

"No es una mejora a la hora de corregir irreversiblemente las mutaciones, tal y como podemos hacer ahora con la edición de ADN, pero sí permitirá hacer modificaciones transitorias, es decir, no permanentes, para un efecto terapéutico durante un tiempo limitado", puntualiza Montoliu.

Una herramienta al alcance de los investigadores

REPAIR es capaz de dirigirse a letras individuales de ARN, o nucleósidos, cambiando las adenosinas a inosinas (leídas como guaninas por la célula). En los humanos, una mutación de G por A es muy común. Estas alteraciones están implicadas en casos de crisis epilépticas parciales, distrofia muscular de Duchenne y párkinson. REPAIR puede revertir el impacto de cualquier mutación patógena G-por-A y actuar en cualquier tipo de célula.



La doble hélice de ADN está compuesta por cuatro bases químicas: adenina (A), guanina (G),

citosina (C) y timina (T). / Pixabay

Tras REPAIR, el equipo modificó aún más el sistema de edición para que fuese más específico. La versión mejorada, REPAIRv2, logró editar bases (letras) de ARN específicas con una eficiencia que iba desde el 20 al 40%, o incluso superior en algunos casos.

Para demostrar su potencial terapéutico, el equipo sintetizó las mutaciones causantes de la anemia de Fanconi y la diabetes insípida nefrótica, las introdujo en las células humanas y corrigió con éxito estas mutaciones en el ARN.

Con el objetivo de impulsar aún más ese efecto curativo, planean mejorar la eficiencia de REPAIRv2 e introducirlo en tejidos específicos de modelos animales. El avance puede abrir una vía completamente nueva tanto en investigación como en clínica.

Como ya hicieron con anteriores herramientas de CRISPR, el equipo tiene la intención de compartir el sistema REPAIR. Los grupos pondrán a disposición esta tecnología a través de la página del laboratorio de Zhang.

Mutaciones base a base sin errores

Por su parte, el estudio publicado en *Nature* muestra una nueva clase de 'editores de bases'. La doble hélice de ADN está compuesta por cuatro bases químicas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T), dispuestas de modo que C se empareje con G y A con T. Los nuevos editores son proteínas programables que reordenan los átomos de una base para que se transforme en otra diferente de manera selectiva y eficiente, sin causar daños en el ADN. Y lo consigue en células vivas.

El avance publicado en 'Nature' supone una edición más eficiente y menos propensa a generar modificaciones de ADN no deseadas

Los autores, también del Instituto Broad y de la Universidad de Harvard,

sostienen que este avance podría usarse para corregir mutaciones de una sola base que causan enfermedades genéticas o para introducir mutaciones de base única que supriman la patología.

El pasado año, el equipo liderado por David Liu describió el desarrollo de un método de edición de bases relacionado con CRISPR-Cas9 para seleccionar y modificar letras individuales del código genético.

El sistema era más eficiente que los métodos anteriores para corregir mutaciones de una sola base y menos propenso a generar modificaciones de ADN no deseadas sin provocar borrados o inserciones al azar en el genoma, algo común en métodos como CRISPR-Cas9 que 'rompen' el ADN.

Sin embargo, los investigadores solo pudieron convertir pares de bases G•C en pares de bases T•A. Ahora, con la nueva clase de editores de base de adenina (ABE), los autores han conseguido que los pares A•T se conviertan en pares G•C. Así, el nuevo sistema ofrece la posibilidad de revertir muchas de las mutaciones causantes de enfermedades.

Los ABE trabajan en el ADN tanto en células bacterianas como humanas. En las células humanas pueden introducir el cambio genético deseado en una amplia gama de regiones diana con una eficacia del 50%, más alta que la de otros métodos de edición del genoma, y a priori sin subproductos no deseados.

"Se trata de una nueva herramienta, pero es complementaria", apunta Montoliu. "Desde luego es muy interesante, pero no representa el mismo nivel de innovación que el trabajo de Zhang".

Uso terapéutico de las dos nuevas herramientas

"Mientras no controlemos la edición específica de letras en el genoma, no deberíamos utilizarla aún en pacientes", opina Lluís Montoliu

El experto español subraya que, en relación al potencial terapéutico de ambos métodos, las eficiencias todavía tienen que mejorar. “La primera versión de la nueva proteína de Zhang, Cas13b, todavía puede causar modificaciones en otras letras distintas a la seleccionada. Mientras no controlemos y mejoremos la modificación específica de letras en el genoma, tanto en el ADN como en el ARN, no deberíamos utilizarlas aún en pacientes”, indica.

Para Montoliu, la edición genética llegará a la clínica cuando se consigan controlar los aspectos no deseados de la edición. “Toda la precisión que poseen las proteínas aún no la tienen las proteínas encargadas de la reparación del corte que provocan las Cas en el genoma. Esa indeterminación en la corrección, y la posibilidad de provocar mutaciones adicionales a las que deseamos corregir, hace que debamos ser prudentes en su aplicación en humanos. Al menos hasta que no consigamos reducir al mínimo los posible estos efectos no deseados”, continúa.

El investigador del CNB valora que, aunque probablemente tendremos que aceptar algo de riesgo en estos tratamientos futuros, este tendrá que ser el menor posible. “La edición genética primero se aplicará en adultos, por ejemplo en los millones de afectados por alguna enfermedad rara de base genética; y no tanto en embriones, donde es ilegal en muchos países (como España). Además es imprudente todavía, debido a la falta de control del proceso, lo que nos obliga a seguir investigando para mejorar la técnica”, concluye Montoliu.

Referencias bibliográficas:

D.B.T. Cox; J.S. Gootenberg; O.O. Abudayyeh; B. Franklin; M.J. Kellner; J. Joung; F. Zhang. ‘RNA editing with CRISPR-Cas13’. *Science* 25 de octubre de 2017

<http://science.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aag0180>

David Liu et al.: ‘Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage’. *Nature*, 25 de octubre de 2017.

<http://nature.com/articles/doi:10.1038/nature24644>

Copyright: **Creative Commons**

TAGS

CRISPR

GENOMA

MUTACIÓN

EDICIÓN GENÉTICA

Creative Commons 4.0

You can copy, distribute and transform the contents of SINC. [Read the conditions of our license](#)