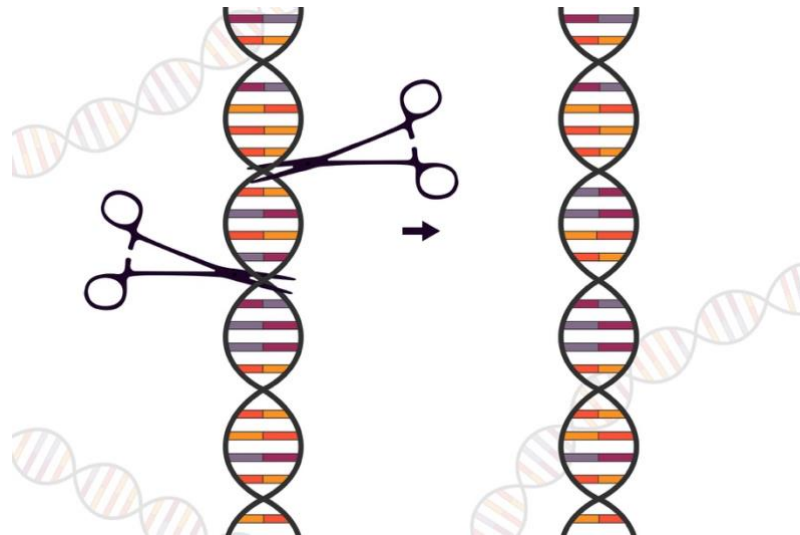


Así funciona la tecnología CRISPR, el Nobel que pudo haber sido español



Este año del premio Nobel de Química ha recaído en dos excelentes investigadoras, Emmanuelle Charpentier (Instituto Max Planck, Berlín, Alemania) y Jennifer Doudna (Universidad de California, Berkeley, USA) por sus trabajos en el desarrollo de tecnología CRISPR y la edición genética. ¿En qué consisten esas siglas impronunciables? ¿Curarán algún día enfermedades genéticas? ¿Por qué se ha echado en falta un nombre español entre los laureados? Jesús Pla y Elvira Román, investigadores del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad Complutense de Madrid, resuelven estas cuestiones.



Las “tijeras mágicas” de CRISPR cortan el DNA en el sitio exacto. / [LJNovaScotia](#).

La historia de este descubrimiento arranca de alguna forma en las salinas de Santa Pola hace muchos años, cuando un investigador español, Francisco Martínez Mojica (Universidad de Alicante, España) analizaba la presencia de unas extrañas secuencias palindrómicas y repetidas en el genoma de arqueas (un tipo de microorganismos procariotas, similares en forma a las bacterias aunque diferenciadas evolutivamente de ellas). Esas secuencias ya habían sido [descubiertas](#) de forma casual en una bacteria, *Escherichia coli*, pero se desconocía su función.

Mojica descubrió que se encontraban también en virus que infectaban bacterias (llamados fagos) y postuló que podrían tratarse de un primitivo [sistema de defensa](#) de los organismos procariotas frente a infecciones virales o cualquier tipo de ácido nucleico invasor (por ejemplo, plásmidos). El acrónimo [CRISPR](#), ahora ya en boca de todos, significa precisamente eso:



secuencias palindrómicas repetidas espaciadas regularmente y agrupadas.

En los siguientes años, y gracias a este trabajo pionero, muchos grupos de investigadores se centraron en el estudio de estas curiosas regiones, demostrando su ubicuidad (están presentes en casi todas las arqueas y en muchas bacterias) e identificando los enzimas involucrados (denominados Cas).

Los seres humanos nos defendemos de infecciones microbianas gracias a que disponemos de clones de linfocitos que reconocen pequeñas “zonas” dentro de las proteínas del invasor y, si hemos estado en contacto previo con él, se activan rápidamente durante la infección y lo eliminan. Las bacterias y las arqueas, de forma similar, tienen también un “**sistema inmune**” pero reconocen secuencias de ácidos nucleicos, no proteínas.

En una primera infección, pueden guardar en su genoma pequeños fragmentos del ácido nucleico invasor (“cicatrices” o espaciadores que se encuentran entre las repeticiones CRISPR indicadas anteriormente) de forma que pueden reconocerlo y destruirlo en un ataque posterior. Esta hipótesis de Mojica fue [demostrada](#) posteriormente por otros grupos científicos, que lograron reconstituir y asignar una función a algunos elementos de este sistema tan complejo.

Primera demostración de las tijeras mágicas

Las laureadas E. Charpentier y J. Doudna se centraron en estudiar este mecanismo de defensa. Demostraron que una de dichas enzimas, Cas9, procedente de *Streptococcus pyogenes* (una bacteria que nos produce faringitis) era una endonucleasa capaz de degradar el ácido nucleico invasor y que para que esto tuviera lugar era necesario la formación de un complejo con dos piezas de RNA: un pequeño fragmento de RNA (crRNA) que derivaba de las “cicatrices” (repeticiones CRISPR) almacenadas en su genoma y otra molécula accesoria de RNA (tracrRNA), muy abundante en la célula. Sólo así, Cas9 es capaz de cortar ambas cadenas del DNA invasor.



Emmanuelle Charpentier. / [Bianca Fioretti, Hallbauer & Fioretti.](#)

Ambas investigadoras, en un trabajo publicado en [Science](#), demostraron que cuando ambos fragmentos de RNA se ensamblaban formando una única molécula, Cas9 también funcionaba. Se descubría así la primera endonucleasa dirigida por RNA, en marcado contraste con otras endonucleasas presentes en bacterias que cortan DNA con una especificidad predeterminada.



¿Cuál es la relevancia de este hecho? En esencia, es la base de la **edición genética de cualquier genoma** y por ello, hipotéticamente, de la **cura de cualquier enfermedad genética**. Efectivamente, un primer problema para “reparar” cualquier gen defectuoso es cortar el genoma de la célula en dicha región de forma que pueda sustituirse el DNA erróneo con el correcto mediante los sistemas de reparación celular.

Esto se ha hecho tradicionalmente mediante sistemas tipo TALEN cuya capacidad de dirección al sitio adecuado era difícil de conseguir. El sistema CRISPR, por el contrario, permite de forma muy sencilla dirigir la nucleasa a ese sitio, escogiendo una guía (como se denomina al crRNA en el contexto de la edición genética) adecuada. Y ello es muy fácil de hacer con Cas9, puesto



Jennifer Doudna. / [Duncan Hull](#).

que la nucleasa se posiciona siguiendo las reglas de apareamiento de bases de Watson y Crick y las guías se pueden seleccionar mediante programas informáticos.

Se trata, pues, de unas **tijeras mágicas que cortan el DNA en el sitio exacto donde deseamos**. El grupo de F. Zhang (MIT, Boston, USA) demostró la utilidad de CRISPR para editar genomas de mamíferos, lo que ha dado lugar a unas duras batallas legales de patentes que pueden limitar la comercialización de esta tecnología.

Soluciones éticas antes del salto a la práctica médica

Pero es que las aplicaciones de CRISPR van mucho más allá de la “simple” edición genética. El sistema CRISPR/Cas9 no solo permite editar genomas de prácticamente cualquier ser vivo, sino que puede hacerlo incluso sin usar la capacidad de corte de la nucleasa debido a su capacidad de posicionar otro encima que modifique el DNA en una región concreta del mismo.

CRISPR se ha utilizado también para la eliminación específica de determinados patógenos o microorganismos multirresistentes sin dañar otros componentes de la microbiota o para manipular poblaciones enteras de individuos siguiendo una herencia no mendeliana.

También se está utilizando para visualizar regiones específicas de un genoma, activar o reprimir varios de genes de forma simultánea regulando así complejas rutas metabólicas, encontrar dianas para el diseño de nuevos fármacos y un enorme sinfín de posibilidades todavía por desarrollar.



Cas9 es solo una de las muchas nucleasas de los sistemas CRISPR que ahora conocemos, habiéndose identificado otras enzimas en otras bacterias y arqueas que tienen propiedades diferentes o complementarias a la indicada y que expandirán las utilidades del sistema. De hecho, el uso de estas otras enzimas similares (Cas12 y Cas13) ha permitido el desarrollo de **sistemas de diagnóstico** frente a cualquier agente infeccioso que son extraordinariamente sensibles y específicos, como se ha demostrado recientemente en la **detección del SARS-CoV-2** (sistemas DETECTR y Sherlock).

Es evidente que todavía quedan aspectos que resolver antes del uso de esta tecnología en seres humanos, pues el direccionamiento del complejo CRISPR a las células o tejidos diana adecuados es solo parte del proceso de edición genética. El uso de esta metodología plantea, además, **problemas éticos importantes** que deben ser analizados por comités de expertos previamente a su implementación en la práctica médica.

Un premio esperado... pero con la gran ausencia

Toda la comunidad científica era consciente de que, tarde o temprano, estas investigadoras recibirían el premio Nobel pues las implicaciones de sus estudios en el área de la salud humana han sido espectaculares. Este premio Nobel, por encima de todo, es un reconocimiento a la **investigación básica**: poca gente fuera del mundo de la investigación podría imaginar que estudiando algo tan "absurdo" como la presencia de unas secuencias en un genoma de una arquea se podría estar a un paso de conseguir curar enfermedades genéticas.

La sensación es, sin embargo, agrídulce. F. M. Mojica, con muchos menos medios y en nuestro país fue capaz de intuir y postular la función de estas secuencias; su incorporación a la terna de premios Nobel junto con ambas investigadoras hubiera sido más que merecida.

Deberíamos reflexionar si la investigación en nuestro país recibe todo el apoyo que se merece y se le deja cumplir con la función social para la que está diseñada: el aumento de la calidad de vida de sus ciudadanos mediante la generación de conocimiento. Es, creemos, una gran oportunidad perdida para la ciencia experimental en España: otra de tantas. Aprendamos.



Francisco Martínez Mojica. / [Flickr](#).



Jesús Pla Alonso es Catedrático de Microbiología, subdirector del Departamento de Microbiología y Parasitología de la UCM y director del grupo de investigación Colonización, Microbioma y Patogénesis Fúngica de la UCM.



Universidad Complutense de Madrid
Vicerrectorado de Transferencia del Conocimiento y Emprendimiento
Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI)

Elvira Román González es Profesora Contratada Doctora del Departamento de Microbiología y Parasitología de la UCM y miembro del grupo del grupo de investigación Colonización, Microbioma y Patogénesis Fúngica de la UCM.