

CRISPR fija genes de enfermedad en embriones humanos viables

El experimento de edición de genes que empuja los límites científicos y éticos

Heidi Ledford 02 August 2017

Un equipo internacional de investigadores ha utilizado la edición de genes CRISPR-Cas9, una técnica que permite a los científicos realizar cambios precisos en los genomas con relativa facilidad para corregir una mutación causante de enfermedades en docenas de embriones humanos viables. El estudio representa una mejora significativa en la eficiencia y precisión de los esfuerzos anteriores.

Los investigadores se enfocaron en la mutación en un gen llamado MYBPC3. Tales mutaciones hacen que el músculo del corazón se espese - una condición conocida como cardiomiopatía hipertrófica que es la principal causa de muerte súbita en los atletas jóvenes. La mutación es dominante, lo que significa que un niño necesita heredar sólo una copia del gen mutado para experimentar sus efectos.

En el experimento de edición de genes publicado hoy en Nature¹, los embriones no estaban destinados a la implantación.

El equipo también abordó dos obstáculos de seguridad que habían enturbiado las discusiones sobre la aplicación de CRISPR-Cas9 a la terapia génica en seres humanos: el riesgo de hacer cambios genéticos adicionales, no deseados (llamados mutaciones fuera de destino) y el riesgo de generar mosaicos. El embrión contiene diferentes secuencias genéticas. Los investigadores dicen que no encontraron evidencia de cambios genéticos fuera del objetivo y generaron solo un mosaico en un experimento con 58 embriones.

Ediciones con potencial

Varios equipos en China ya han informado haber usado CRISPR-Cas9 para alterar los genes relacionados con la enfermedad en embriones humanos. También se está trabajando en Suecia y el Reino Unido para utilizar la técnica para estudiar las primeras etapas del desarrollo del embrión humano. Esa investigación está dirigida a la comprensión básica de la biología reproductiva y del desarrollo, así como deshacer algunas de las causas de los primeros abortos espontáneos.

En el último artículo de Nature, experimentos con embriones en los Estados Unidos fueron conducidos y dirigidos por Shoukhrat Mitalipov, un especialista en biología reproductiva en la Universidad de Oregon en San Francisco. Los Estados Unidos no permiten que el dinero federal se utilice para la investigación con embriones humanos, pero el trabajo no es ilegal si es financiado por donantes privados.

En febrero, un influyente informe de la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos concluyó que se debería permitir a los científicos utilizar la edición de genes en embriones humanos para la investigación. El informe también dijo que, en última instancia, puede ser aceptable utilizar la técnica para alterar los embriones destinados a la implantación, si el objetivo era tratar una enfermedad devastadora y si no había otras alternativas razonables.

Medidas de seguridad

El equipo de Mitalipov tomó varias medidas para mejorar la seguridad de la técnica. El sistema CRISPR requiere una enzima llamada Cas9, que corta el genoma en un sitio dirigido por una molécula guía de ARN. Por lo general, los investigadores que deseen editar un genoma insertarán el ADN que codifica los componentes CRISPR en las células y luego se basarán en la maquinaria de las células para generar las proteínas y el ARN necesarios. Pero el equipo de Mitalipov inyectó en su lugar la proteína Cas9, unida a su guía ARN, directamente en las células.

Debido a que la proteína Cas9 se degrada más rápidamente que el ADN que la codifica, la enzima se queda con menos tiempo para cortar el ADN, dice el ingeniero del genoma Jin-Soo Kim del Instituto de

Ciencias Básicas de Daejeon, Corea del Sur y coautor del estudio. "Cas9 se degrada rápidamente", dice. "Hay poco tiempo para que las mutaciones fuera de la meta se acumulen."

Mosaicos minimizados

Los investigadores también intentaron reducir el riesgo de mosaicos inyectando los componentes de CRISPR-Cas9 en el huevo al mismo tiempo que inyectaron el esperma para fertilizarlo. Esto es más temprano en el desarrollo que experimentos previos de edición de embriones humanos habían intentado², y estudios en embriones de ratón han demostrado que la técnica puede eliminar mosaicos cuando el genoma del padre es el objetivo³.

En un experimento que el grupo de Mitalipov realizó en 58 embriones humanos fertilizados con esperma que portaba la mutación MYBPC3, 42 fueron editados con éxito para contener dos copias normales del gen MYBPC3. Sólo uno era un mosaico. En comparación, el equipo encontró que 13 de 54 embriones tratados fueron mosaicos cuando se inyectó la maquinaria CRISPR-Cas9 18 horas después de la fecundación.

La baja tasa de mosaicos y la inusualmente alta eficiencia de la edición de genes hacen que el estudio se destaque, dice el biólogo de células madre Fredrik Lanner del Instituto Karolinska en Estocolmo, quien es coautor de un comentario que acompaña al artículo. Se necesitan pruebas adicionales para demostrar que la baja tasa de mosaicos es válida para otros objetivos de edición de genes, pero por ahora, dice, "es un gran paso en esa dirección".

Lanner también está editando genes en embriones humanos, como una forma de aprender más acerca de la biología del desarrollo. Pero señala que en Suecia, sería ilegal para él crear embriones sólo por razones de investigación. En su lugar, debe usar embriones sobrantes de las clínicas de fertilidad (creados con huevos ya fertilizados), poniendo el tipo de estudio que el equipo de Mitalipov hizo - en el que se introduce la maquinaria CRISPR-Cas9 al mismo tiempo que el esperma - fuera del alcance.

No hay "bebés diseñados"

La eficacia de la edición de genes en el documento de Nature es emocionante, dice el biólogo de células madre George Daley del Boston Children's Hospital en Massachusetts. "Se pone en juego el hecho de que esta tecnología es probable que sea operativa", dice. "Pero todavía es muy prematuro".

Daley se preocupa de que el éxito informado en el documento podría motivar a un clínico a probar la técnica antes de que se haya probado completamente. Señala una técnica experimental llamada terapia de reemplazo mitocondrial, que pretende tratar a los embriones para un trastorno que deshabilita las estructuras de células generadoras de energía llamadas mitocondrias. En septiembre pasado, se informó que un médico había realizado la técnica en una clínica de fertilidad en México, a pesar de que muchos expertos creían que aún no estaba listo para la práctica clínica. Desde entonces, ruedan informes de que otros clínicos realizan la técnica

El biólogo del desarrollo Robin Lovell-Badge del Instituto Francis Crick de Londres comparte esas preocupaciones. Pero señala que las preocupaciones acerca de los "bebés de diseño" -los niños que han sido mejorados genéticamente, en lugar de simplemente corregir las mutaciones causantes de la enfermedad- pueden ser aliviadas un poco por el nuevo documento. En sus experimentos, el equipo de Mitalipov proporcionó una hebra de ADN para servir como plantilla para reescribir la mutación causante de la enfermedad. Pero, sorprendentemente, los embriones no usaron la plantilla que los investigadores proporcionaron. En cambio, los embriones usaron el ADN de la madre como guía para reparar la mutación MYBPC3 llevada por el esperma del padre.

"Esto no es un paso claro hacia un bebé de diseño", dice Lovell-Badge. "Esto sugiere que no se puede agregar nada que no estaba allí".

FUENTE: *Nature* **548**,13–14 (03 August 2017) doi:10.1038/nature.2017.22382

Artículo original: http://www.nature.com/news/crispr-fixes-disease-gene-in-viable-human-embryos-1.22382?WT.mc_id=SFB_NNEWS_1508_RHBox