

Se utiliza CRISPR por primera vez en humanos

CRISPR en humanos

Un equipo dirigido por el oncólogo Lu You de la Universidad de Sichuan en China ha sido el primero en utilizar la revolucionaria técnica CRISPR sobre un paciente con cáncer de pulmón agresivo como parte de un ensayo clínico en *el West China Hospital*, según se publica en **Nature**.

El uso de **CRISPR** en humanos se autorizó en EEUU en junio de este año ([Ver AQUÍ](#)), pero la primera aplicación en pacientes ha tenido lugar, como se ha comentado, en China.

La metódica **técnica** ha sido la siguiente. Los investigadores extrajeron células inmunitarias de la sangre del paciente y modificaron su genoma utilizando CRISPR. La modificación consistía en inhabilitar el gen que codifica la proteína PD-1, encargada de que el sistema inmune no ataque las células del propio organismo, lo que es aprovechado por las células cancerígenas para proliferar. Una vez modificadas, las células fueron introducidas de nuevo en el paciente, con el objetivo de que, sin PD-1, las células editadas atacarán y derrotarán al cáncer.

El equipo planea tratar a un total de diez pacientes, que recibirán dos, tres o cuatro inyecciones de células modificadas genéticamente. Todos los pacientes tendrán un seguimiento a lo largo del tiempo para comprobar la eficacia del tratamiento y vigilar problemas de seguridad.

Estas experiencias clínicas corroboran que el uso de **CRISPR** avanza inexorablemente, y sus aplicaciones médicas se multiplican. No obstante, todavía quedan aspectos técnicos por pulir, como la dificultad de introducir transgenes en las células que no se dividen, que componen la mayoría de los órganos adultos, como el corazón, el cerebro, el páncreas o los ojos.

La edición genética no consiste solo en la realización de cortes en el ADN. Una vez que el sistema CRISPR-Cas9 corta el ADN, se activa en la célula un proceso de reparación del mismo que puede darse por dos mecanismos distintos: la recombinación no homóloga (NHEJ, por *non-homologous end joining*) o la recombinación homóloga (HDR por *homology-directed repair*). La vía NHEJ repara ADN uniendo los dos extremos por donde se ha roto a través de un proceso flexible independiente de homología, lo que en edición genética sirve para desactivar genes haciendo que pierdan su funcionalidad. Por el contrario, la vía HDR requiere una secuencia de ADN que encaje en el lugar del corte de una de las cadenas, reparando la segunda cadena usando esta secuencia como molde. La utilidad de este mecanismo es la sustitución

intencional de fragmentos del genoma con las secuencias artificiales deseadas, lo que resultaría de mucha utilidad para la edición terapéutica del genoma.

Así, la mayoría de los estudios se han centrado en las estrategias basadas en HDR, pero la tasa de integración genética que se consigue es baja. Esto es porque la vía HDR en las células humanas es intrínsecamente ineficiente, mientras que el NHEJ prevalece.

Este escollo parece que puede soslayarse, según un estudio publicado en *Nature*. La innovación, llevada a cabo por un equipo internacional coordinado por **Juan Carlos Izpisúa Belmonte**, del instituto Salk de California, se basa en el sistema NHEJ para la integración selectiva de transgenes tanto en células que se dividen como en células que no se dividen. El equipo optimizó la maquinaria NHEJ para su uso con el sistema CRISPR-Cas9, que permite insertar el ADN en lugares muy precisos dentro del genoma, creando un paquete de inserción personalizado compuesto por un cóctel de ácido nucleicos, al que llaman HITI (por sus siglas en inglés: *homology-independent targeted integration*). Como prueba de concepto del potencial terapéutico del método, se demuestra su eficacia en la mejora de la función visual de ratas con retinitis pigmentosa.

“Estamos muy emocionados por la tecnología que hemos descubierto porque es algo que no se podía hacer antes”, dice Izpisua. “Por primera vez, podemos entrar en células que no se dividen y modificar el ADN a voluntad. Las posibles aplicaciones de este descubrimiento son vastas”.

“Usar la vía NHEJ para insertar ADN completamente nuevo es revolucionario para editar el genoma en organismos adultos vivos”, afirma Keiichiro Suzuki, uno de los principales autores del artículo.

Desde nuestro punto de vista, estos avances son muy positivos, pues al no ir dirigidos a la línea germinal no presentan dificultades éticas más allá de contemplar el adecuado balance riesgo-beneficio de toda intervención médica.



Lucía Gómez-Tatay

Observatorio Bioética

[Observatorio de Bioética](#)