



México necesita invertir en esta tecnología: Jesús Rodríguez, del IIBO

Para tratar males hereditarios, editan el genoma con tijeras moleculares

ROBERTO GUTIÉRREZ ALCALÁ

En 1987, el biólogo molecular japonés Yoshizumi Ishino, de la Universidad de Osaka, describió, por primera vez, unas secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) repetidas en el genoma de la bacteria *Escherichia coli*.

Años después, en 1993, el microbiólogo español Francisco Juan Martínez Mojica, de la Universidad de Alicante, identificó las mismas secuencias repetidas de ADN en la arquea *Haloferax mediterranea* y, para nombrarlas, concibió el término Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats o Repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas y regularmente espaciadas –mejor conocidas en el mundo de la ciencia por sus siglas en inglés: CRISPR–, pero también sugirió que podrían tratarse de una especie de sistema inmunitario adaptativo, lo cual se confirmó más adelante.

En efecto, dichas secuencias contienen fragmentos de ADN de virus que han in-

Recientemente se aprobó en el Reino Unido y en Estados Unidos la primera terapia génica basada en el método CRISPR/Cas9, que combatirá la anemia de células falciformes y la beta talasemia

fectado a bacterias y arqueas en el pasado, los cuales son utilizados por las células procariotas para detectar y destruir el ADN de virus similares que intenten atacar de nuevo.

En 2007, el científico francés Rodolphe Barrangou explicó en un artículo cómo las secuencias CRISPR, junto a unas proteínas denominadas Cas, les proporcionaban a bacterias y arqueas una resistencia ante infecciones víricas.

Entretanto, las bioquímicas Emmanuelle Charpentier (francesa) y Jennifer Doudna (estadounidense), desarrollaron, a partir de la bacteria *Streptococcus pyogenes*, el CRISPR/Cas9, un método que permite editar el

genoma y, de este modo, avanzar en la búsqueda de la cura de diversas enfermedades hereditarias. Por dicho procedimiento, ambas investigadoras obtuvieron el Premio Nobel de Química en 2020.

Enfermedades de la sangre

“El CRISPR/Cas9 es un método de edición génica que se ha popularizado con el nombre de ‘tijeras moleculares’. El complejo CRISPR/Cas9 está conformado por dos cadenas de ácido ribonucleico (ARN), las cuales constituyen la guía que indica dónde se tiene que cortar una determinada secuencia de ADN; y por la proteína Cas9, que es propiamente la que actúa como unas

tijeras”, dice Alfredo de Jesús Rodríguez Gómez, investigador de la sede periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) de la UNAM en el Instituto Nacional de Pediatría.

Recientemente, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, por sus siglas en inglés) del Reino Unido y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos aprobaron la primera terapia génica basada en CRISPR/Cas9 para combatir la anemia de células falciformes y la beta talasemia; su nombre es Casgevy.

La anemia de células falciformes es una enfermedad hereditaria causada por una mutación en el gen de la hemoglobina beta, una proteína de los glóbulos rojos que se encarga de transportar el oxígeno de los pulmones a los tejidos y órganos del cuerpo.

“Dicha mutación altera la forma de los glóbulos rojos y, por lo tanto, hace que éstos se adhieran a las paredes de las venas y arterias, y originen coágulos que bloquean el flujo sanguíneo; e impiden el traslado del oxígeno, lo que ocasiona crisis vaso oclusivas muy dolorosas”, añade Rodríguez Gómez.

En cuanto a la beta talasemia, también es una enfermedad hereditaria, aunque en este caso es causada por una baja producción de la misma hemoglobina beta; sus síntomas son, entre otros, fatiga extrema, debilidad, palidez, deformidades óseas faciales y crecimiento lento.

“Entonces, dado que la producción de la hemoglobina beta no es funcional, la primera terapia génica basada en CRISPR/Cas9 y aprobada por la MHRA y la FDA es capaz de restablecer la expresión de la hemoglobina gamma y, así, suplir las funciones de aquella, tanto en pacientes con anemia de células falciformes como en pacientes con beta talasemia.

“Hay que considerar que la hemoglobina gamma sólo se expresa durante la gestación y, cuando el bebé nace, el gen BCL11A la apaga, lo que activa la producción de la hemoglobina beta. La terapia génica Casgevy consiste en extraer células troncales de la médula ósea del paciente, cortar/desactivar el gen BCL11A y regresar a la médula ósea las células editadas. Esto no corrige la secuencia genómica de la hemoglobina beta, pero sí activa la producción de la hemoglobina gamma, debido a lo cual se incrementa el número de glóbulos rojos normales que pueden transportar el oxígeno. Los pacientes a los que se les ha administrado esta terapia génica están mostrando mucha mejoría”, explica el investigador universitario.

Inversión necesaria

En esta etapa inicial, el método CRISPR/Cas9 servirá para tratar enfermedades monogénicas, es decir, que se desencadenan por alteraciones en las secuencias de ADN de un solo gen, como la anemia de células falciformes, la beta talasemia y, potencialmente, la anemia de Fanconi.

“Eventualmente, CRISPR/Cas9 se podrá aprovechar para corregir defectos genéticos que dan origen a enfermedades en otro tipo de tejidos, como el hepático y el pancreático; sin embargo, como el hígado y el páncreas son dos órganos de difícil acceso, se requieren sistemas moleculares de entrega para que llegue a ellos. Por ahora, la sangre es un blanco más fácil, porque se puede extraer de los pacientes, hacer la edición génica en el laboratorio y devolvérselas. Muchos laboratorios ya están trabajando con este método para desarrollar estrategias que funcionen contra múltiples enfermedades, incluso el cáncer. Sin duda está en auge”, menciona Rodríguez Gómez.

A decir del académico universitario, prácticamente todos los investigadores que hacen biología celular y molecular en nuestro país tienen la capacidad de implementar CRISPR/Cas9 en su laboratorio.

“México necesita invertir en esta tecnología. La UNAM y los institutos nacionales de Salud ya tendrían que estar pensando en la implementación generalizada de CRISPR/Cas9 en sus respectivos ámbitos, para llevar a cabo ensayos clínicos con nuestros pacientes... El talento sobra. Lo que hace falta es buscar el apoyo del gobierno para construir instalaciones especializadas donde se trabaje con CRISPR/Cas9 no sólo con fines de investigación, sino también terapéuticos. Por otro lado, el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conahcyt) tiene hoy en día algunos programas nacionales de investigación prioritarios. A lo mejor se podría crear uno dedicado a la edición génica”, señala.

Colaboración de la UNAM con la Universidad de Stanford

Rodríguez Gómez y sus colaboradores ya implementaron el método CRISPR/Cas9 en su laboratorio para estudiar, en sistemas *in vitro*, el funcionamiento de ciertos genes, así como para diseñar guías que puedan entrar en las células, reconocer un gen específico y cortarlo/desactivarlo.

“Todavía no nos valemos de este método para tratar a ningún paciente, si bien es cierto que desde hace dos años colaboramos, haciendo análisis de datos, con un grupo de investigadores de la Universidad de Stanford que está probando una terapia génica muy parecida al método CRISPR/Cas9 contra la anemia de Fanconi, una enfermedad hereditaria en la que la médula ósea no produce suficientes células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas)”, finaliza. g

PADECIMIENTOS RAROS

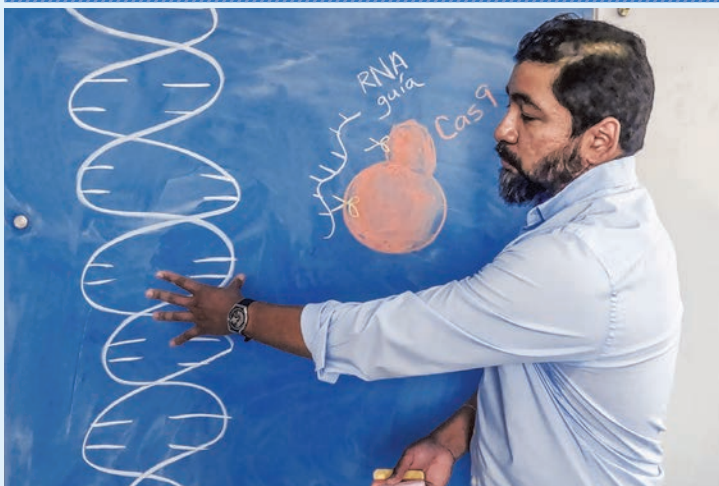


Foto: Emmanuel Medina.

La anemia de células falciformes afecta principalmente a las personas de raza negra y afroamericanas. Se estima que en Estados Unidos hay alrededor de 100,000 individuos con esta enfermedad.

Por lo que se refiere a la beta talasemia, aunque puede encontrarse en cualquier parte del mundo, se ha visto que es más frecuente entre la población de los países bañados por el mar Mediterráneo.

“Y la anemia de Fanconi es de distribución universal. Por ejemplo, entre los judíos ashkenazí, que tienen mayores tasas de endogamia, ciertas mutaciones –o variantes patogénicas– fundadoras se mantienen, por lo que dicho grupo padece esta enfermedad con más frecuencia que otras poblaciones. En México también está presente. En regiones aisladas como las montañas de Guerrero se han detectado variantes patogénicas fundadoras”, indica Rodríguez Gómez.