

## **Edición genética en la investigación y terapias de enfermedades raras: aspectos científicos y bioéticos**

Lluís Montoliu

Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) y Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII)

Las herramientas de edición genética, como las derivadas del sistema CRISPR, originalmente descubierto en bacterias por Francisco J. Martínez Mojica, microbiólogo de la Universidad de Alicante a principios de los años 90, han cambiado totalmente nuestra manera de modificar los genomas de cualquier organismo. Mediante las herramientas CRISPR es hoy posible eliminar, añadir o substituir una o varias letras de nuestro genoma, con una precisión y una eficiencia nunca antes conocida. Desde los primeros ensayos, que conocimos a principios de 2013, apenas han pasado cinco años y las técnicas de edición genética mediante el sistema CRISPR se han universalizado y diseminado rápidamente. No hay semana en la que no se publiquen nuevos usos, nuevas aplicaciones, nuevas indicaciones abordadas ahora con las herramientas CRISPR.

La edición genética ha impactado de forma muy relevante en la Biología, la Biotecnología y la Biomedicina. En particular, en cuanto a aplicaciones biomédicas, uno de los campos con mayor futuro es en la investigación sobre enfermedades raras. Las enfermedades raras son aquellas que afectan a menos de 1 de cada 2000 personas. Conocemos más de 7000 enfermedades raras, la mayoría congénitas. Aunque cada una de ellas puede tener muy pocas personas afectadas, globalmente son un problema para los sistemas nacionales de salud. En España se considera que hay 3.000.000 de personas afectadas por alguna enfermedad rara, lo cual representa aproximadamente un 6% de la población. Mediante las herramientas CRISPR es posible ahora reproducir en modelos celulares y modelos animales exactamente las mismas alteraciones genéticas, las mismas mutaciones, observadas en pacientes de alguna enfermedad rara. Son los denominados modelos avatar. Así es posible producir modelos en los que validar seguridad y eficacia de nuevas terapias innovadoras, antes de pasar a testarlas en pacientes humanos. Adicionalmente, pueden usarse las herramientas CRISPR para revertir mutaciones pre-existentes y retornar la alteración causante de la patología a la secuencia correcta genómica. Esta nueva modalidad de terapia génica, somática, ha sido explorada ya con éxito en células en cultivo y en animales, y de forma muy preliminar en determinados casos en humanos, con mucha cautela.

Toda la precisión de corte que tienen las herramientas CRISPR no la tienen los sistemas de reparación endógenos celulares, responsables de restaurar la continuidad física del cromosoma, una vez cortado. Por un lado, las herramientas CRISPR puede promover el corte (y, por ello, el cambio) en secuencias similares, distintas a las intencionadas. Y, por otro lado, la reparación del corte producido por las CRISPR puede dar lugar a múltiples soluciones por los sistemas de reparación, que incluyan posibles nuevas mutaciones distintas incluso a las que se intentaban corregir. Por ello es necesario acercarse prudentemente al uso clínico de las CRISPR hasta que no consigamos reducir a mínimos aceptables los riesgos inherentes a su uso.

Ha surgido también la posibilidad de aplicar estas técnicas de edición genética a embriones humanos, con objeto de alterar de forma irreversible su genoma. Esta propuesta naturalmente plantea conflictos éticos que deben discutirse con atención. En primer lugar, hay que saber que en nuestro país (y en muchos de nuestro entorno) no es legal modificar de forma irreversible el genoma de embriones humanos. Ni personalmente considero que sea necesario. Existen técnicas alternativas (como el diagnóstico genético preimplantacional) que pueden aplicarse, en la gran mayoría de casos, para seleccionar embriones sin mutaciones tras una sesión de fecundación in vitro. Además, no creo que tengamos todavía preguntas biológicas relevantes que deban resolverse editando nuestro genoma. En cualquier caso, se ha abierto un debate bioético sobre el uso responsable de las técnicas de edición genética que deberá progresar a la par que el desarrollo de nuevas aplicaciones para humanos.