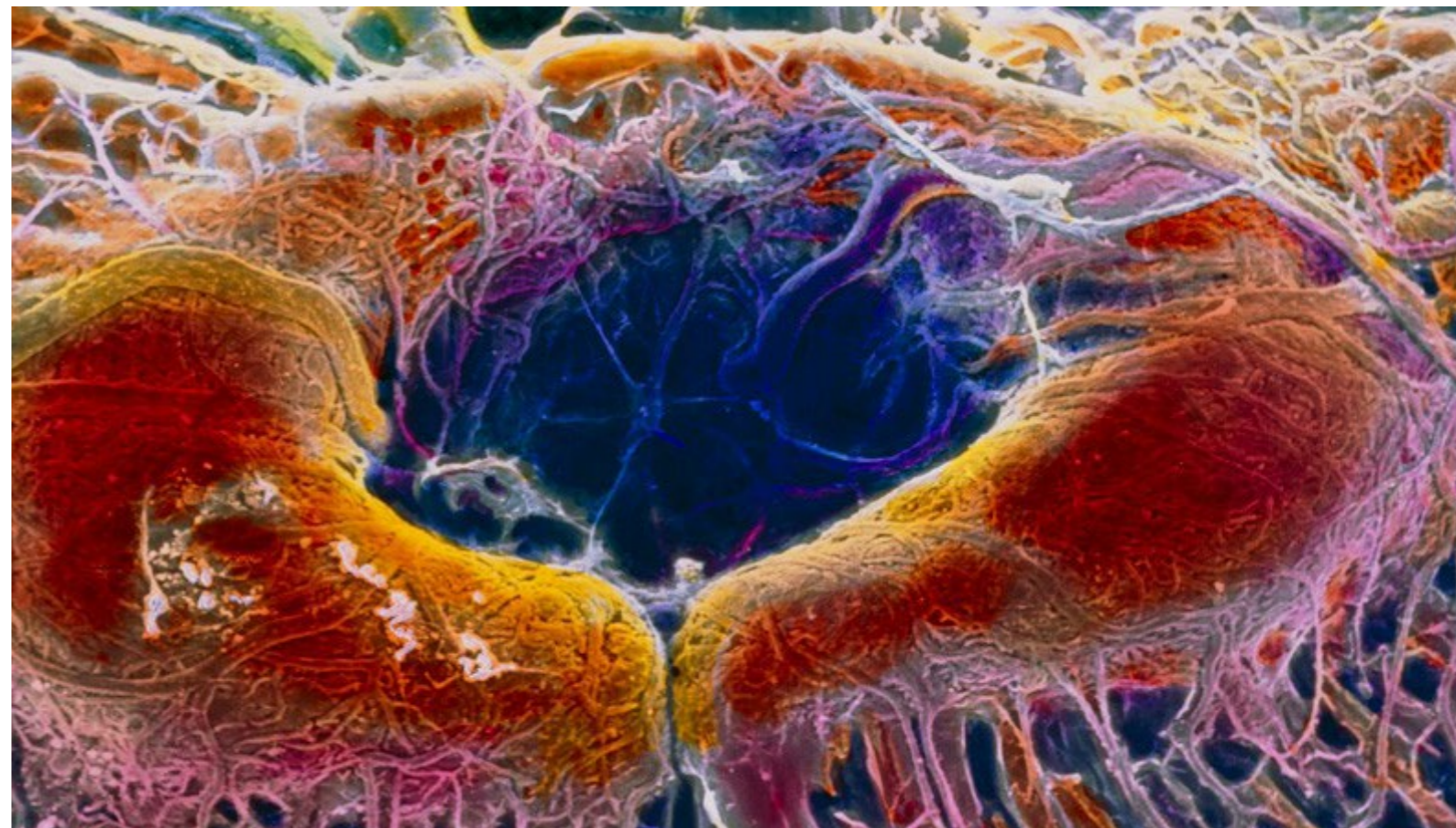


— SIN LENTES —

SE DIO LA LUZ...

USANDO TERAPIA GENETICA, CAMBIARON EL ADN PARA REPARAR CEGUERA HEREDITARIA



La retina humana: una terapia CRISPR se ha insertado directamente en una persona por primera vez: en el ojo. Prof. P. Motta / Dpto. de Anatomía / Universidad La Sapienza de Roma / SPL

Un equipo de científicos han logrado, mediante la técnica de edición genética denominada CRISPR, intentar reparar la mutación genética responsable de la amaurosis congénita 10 de Leber (LCA10), cuyo trabajo fue publicado en la prestigiosa revista *Nature* (Vol. 579, 185. 2020. doi: 10.1038 / d41586-020-00655-8).

El tratamiento es parte de un ensayo clínico histórico para probar la capacidad de las técnicas de edición de genes **CRISPR-Cas9** para eliminar mutaciones que causan esta afección poco común, la LCA10, la cual es una enfermedad de la retina (retinopatía) de origen genético, caracterizada por un grave déficit visual en los niños desde los primeros meses de vida. Se produce por una mutación de genes que impide al cuerpo producir la proteína que necesita para convertir la luz en señales que van al cerebro, lo que permite ver. A menudo nacen viendo muy poco y pueden perder totalmente la visión en pocos años.

La técnica CRISPR/Cas9 (*Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) es uno de los avances científicos más trascendentes del

siglo XXI como herramienta de edición genética, la cual, fue elegida por la revista *Science* como el avance científico más importante de 2015. Las "tijeras moleculares", más conocidas como sistema **CRISPR-Cas9**, sirven para "cortar" y "pegar" el ADN de una manera rápida, precisa y eficaz. Sin embargo, CRISPR/Cas9 es un sistema natural que dota a las bacterias de respuesta adaptativa frente a virus. Es a partir de 2012, cuando **Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier** publicaron un estudio en el cual se detalla cómo este sistema puede ser utilizado para realizar la edición genética programada en distintos tipos celulares (Doudna J, Charpentier E, Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M. *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. Science. 2012; 337(6096):816-2*). Su utilidad ha sido demostrada en el desarrollo de modelos animales para estudiar enfermedades e incluso para frenar patologías raras en ratones como la distrofia muscular de Duchenne.

Desde entonces, la edición de genes ha atraído la atención por su potencial para modificar embriones, una aplicación que es ética y legalmente complicada si esos embriones están

destinados a convertirse en seres humanos. Pero en paralelo, los científicos han estado probando la capacidad mucho menos controvertida de CRISPR para desactivar o corregir genes problemáticos en otras células con el fin de tratar una serie de enfermedades.

En este orden de ideas, en el estudio de *Nature*, los investigadores implementan por vez primera la popular técnica CRISPR-Cas9 directamente en el cuerpo, prueba que denominaron BRILLIANCE. El ensayo realizado motivaron a Mark Pennesi, especialista en enfermedades retinianas hereditarias de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón en Portland expresar: "Es un momento emocionante". Pennesi está colaborando con las compañías farmacéuticas Editas Medicine de Cambridge, Massachusetts, y Allergan de Dublín para llevar a cabo el ensayo BRILLIANCE.

La condición es un objetivo particularmente atractivo para un enfoque de edición de genes. Las terapias genéticas convencionales utilizan un virus para insertar una copia sana del gen mutado en las células afectadas. Pero CEP290 es demasiado grande para introducir todo el gen en

un genoma viral, dice Artur Cideciyan, que estudia enfermedades de la retina en la Universidad de Pensilvania en Filadelfia. Por ello, tratan de modificar o impedir la mutación haciendo dos cortes a ambos lados. La esperanza es que los extremos del ADN se reconecten y permitan que el gen funcione como debe hacerlo.

El procedimiento toma una hora y se hace con anestesia total. Empleando un tubo del espesor de un cabello, los médicos sueltan tres gotas de un fluido que contiene el material para modificar el gen debajo de la retina, la capa en la parte trasera del ojo que contiene las células sensibles a la luz.

Y aunque las mutaciones en CEP290 inhabilitan las células sensibles a la luz llamadas fotorreceptores en la retina, las células todavía están presentes y vivas en personas con LCA10. "La esperanza es que pueda reactivar esas células", dice Pennesi. "Esta es una de las pocas enfermedades en las que creemos que podría mejorar la visión".