

# ‘Corta-pega genético’ para la covid

● Diferentes proyectos desarrollan estrategias para aplicar las técnicas de edición CRISPR en la creación de test más rápidos y baratos ● También se estudian tratamientos que neutralicen el virus, pero están menos avanzados

## AMADO HERRERO

En 1987 científicos japoneses publicaron un artículo en el que describían un elemento extraño observado en el ADN de la bacteria *E. coli*. Cinco secuencias idénticas, separadas entre sí por diferentes secuencias cortas. El español Francis Mojica, uno de los pioneros en su estudio, las bautizó como Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas Regularmente Inter-espaciadas o CRISPR. No fue hasta 2005 cuando esas repeticiones fueron al fin identificadas: se trataba de segmentos de ADN de virus. CRISPR era en realidad un mecanismo de defensa. La bacteria conservaba restos genéticos del enemigo, una especie de retrato robot. Así, si en el futuro sus células volvían a detectar la presencia de esos intrusos, podrían preparar defensas específicas: asesinos moleculares especiales capaces de atrapar, cortar e inutilizar esas secuencias.

En 2012 las investigadoras Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier encontraron una manera de convertir esta defensa en una herramienta. Al administrar a una célula la proteína Cas9 y un ARN guía apropiados, su genoma puede cortarse en los lugares deseados. Es decir, ese retrato robot genético de CRISPR puede sustituirse por cualquier otro gen que se elija. Las tecnologías de edición existen desde hace tiempo, pero ninguna de ellas es tan poderosa como este ‘corta y pega’ genético. Doudna y Charpentier concibieron un mecanismo preciso capaz de editar el genoma de cualquier especie –no sólo bacterias– añadiendo, eliminando o modificando genes. El potencial para nuevas terapias, modificación de cultivos o incluso erradicación de plagas era enorme.

Ahora los científicos tratan de reorientar las tijeras genéticas en la lucha contra el SARS-CoV-2. «Las herramientas de edición genética CRISPR han demostrado su versatilidad en los siete años que llevamos usándolas, después de miles de millones de años en que las bacterias las han utilizado para defenderse de los virus que las atacan», explica Lluís Montoliu, investigador del Centro Nacional de Biotecnología CNB-CSIC. Eso podría significar el desarrollo de kits diagnósticos más sencillos y accesibles, sin necesidad de laboratorios especializados. «Permitiría reducir el tiempo de entrega de los resultados, que podrían obtenerse en menos de una hora y a un coste mucho menor», según un informe del grupo de análisis científico del coronavirus del Instituto de Salud Carlos III (GACC-ISCI), que analiza las posibilidades de CRISPR y los proyectos más prometedores.

La mayoría de herramientas basadas en CRISPR son capaces de cor-



Un investigador observa un proceso CRISPR / Cas9 en una placa de Petri en el Centro Max-Delbrueck de Medicina Molecular (Alemania). GETTY IMAGES

tar ADN a través de una proteína, Cas, que actúa como cuchilla, guiada por una pequeña molécula de ARN. Diferentes proyectos buscan aprovechar esa guía para hallar un pedazo específico de código genético –en este caso del ARN viral del

coronavirus– y utilizar una enzima que se convierte en fluorescente cuando encuentra su objetivo. Es el caso de Sherlock, abreviatura de Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter Unlocking. Se trata del proyecto más avanzado de los que utili-

## TRATAMIENTOS AÚN BASTANTE LEJANOS

Otros laboratorios ya han iniciado el camino para crear tratamientos contra el virus, aunque estos están aún menos avanzados que las aplicaciones diagnósticas. «En teoría las tijeras moleculares podrían utilizarse para eliminar, degradar o modificar el material genético del propio coronavirus y así desactivar o minimizar su actividad infecciosa, o para actuar sobre células ya infectadas y tratar de curarlas», explica el informe del ISCI. En ese sentido avanza un

equipo de investigadores del CSIC liderado por Lluís Montoliu, que ya está poniendo a prueba la viabilidad de una técnica basada en CRISPR. «Se trata de usar las tijeras moleculares para atacar directamente el corazón del coronavirus, su genoma de ARN, para destruirlo. Pero de forma limpia, sin perturbar ninguna de las otras moléculas de ARN de la célula», añade Montoliu. Desde hace unos años los investigadores vienen trabajando con un nuevo tipo de proteínas (Cas13d), capaces de cortar directamente el ARN, y no el ADN. «Si Cas13d puede cortar las moléculas de ARN de manera específica y si el

12

Positivos y cinco negativos, todos diagnósticos exactos de las muestras de pacientes Covid en las que usaron CRISPR.

genoma del coronavirus SARS-CoV-2 es una molécula de ARN: ¿por qué no programar una de estas proteínas con una guía de ARN complementaria al genoma del coronavirus, para que lo corte y promueva su destrucción celular?», resume Montoliu. De momento la viabilidad de esta técnica se está poniendo a prueba en embriones de pez cebra. El siguiente paso será probarla con otros virus de ARN y finalmente con células infectadas con el coronavirus actual. Si la estrategia terapéutica tiene éxito, debe pasar una fase de pruebas en ratones antes de llegar a una última etapa de ensayos clínicos con pacientes.

zan CRISPR, que ya cuenta con la aprobación parcial de las autoridades sanitarias estadounidenses.

Desarrollado desde hace años por el Broad Institute y el Massachusetts Institute of Technology (MIT), este sistema de test permite detectar tanto ARN (de forma directa) como ADN (previa conversión mediante transcripción). En ensayos previos ya había mostrado su eficacia para detectar la presencia del genoma de los virus del zika o del dengue, pero a principios de este año, sus creadores comenzaron a adaptar Sherlock para encontrar el coronavirus.

El desarrollo de este sistema podría dar un nuevo impulso a la estrategia testar-trazar-aislar recomendada por la OMS. De momento, ha sido probado con éxito en pequeñas muestras clínicas de pacientes con Covid-19, con diagnósticos correctos en los 12 casos positivos y 5 negativos en los que se testó, tanto en los hisopos nasales como en la saliva. No obstante, «la principal barrera actualmente es que aún no se ha confirmado la sensibilidad y fiabilidad de CRISPR como herramienta diagnóstica en Covid-19, por lo que hay que validarla en grandes grupos de pacientes», señala el informe del ISCI.