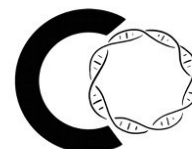


La tecnologia CRISPR-Cas9

Clàudia Ferrer Aumatell

Aquest article és una edició d'un fil de Twitter publicat originalment a @cienciaoberta.

Ciència Oberta és un projecte de divulgació científica en català iniciat per 5 estudiants de la Facultat de Biologia de la UB, en el qual actualment hi participen més de 15 persones. Al web, cienciaoberta.cat, hi podràs trobar un **reportatge** nou setmanalment, a més d'altres seccions com els **contes científics** o les **experiències**. També pots seguir el projecte a les xarxes socials, tant a [Twitter](https://twitter.com/cienciaoberta) com a [Instagram](https://www.instagram.com/cienciaoberta) (@cienciaoberta), on també es crea contingut divers i atractiu diàriament!



CIÈNCIA OBERTA

DIVULGACIÓ EN CATALÀ

cienciaoberta.cat

A finals de l'any 2018 va sortir la notícia que un científic xinès, He Jiankuim havia manipulat el DNA de dos nounats a fi de fer-los **resistents a certes malalties** i infeccions com la del VIH, el virus que pot provocar la SIDA. L'article que va publicar va remoure les consciències de científics d'arreu del món que es qüestionaven la **bioètica** darrere dels experiments de Jiankui. Aquesta manipulació dels gens es va fer amb la **innovadora tècnica d'edició de gens CRISPR-Cas9**, la gran obra d'enginyeria genètica del segle XXI.

L'edició genòmica

Existeixen moltes **malalties genètiques** causades per mutacions d'algun gen. Aquestes alteracions fan que l'organisme actuï de forma incorrecta o deficient, provocant dificultats o fins i tot la mort. Exemples d'aquestes malalties són l'anèmia, l'hemofília, moltes malalties minoritàries o qualsevol mena de **càncer**. Molts cops resulta difícil trobar un tractament per curar definitivament aquestes malalties. Últimament, però, s'intenta molts cops abordar-ho per **teràpia gènica**.

La teràpia gènica consisteix a **reparar el gen mutat del pacient** perquè aquest puguin exercir la seva funció de forma correcta. S'ha de dir que tot no són flors i violes: és complicat, car i pot provocar efectes secundaris com l'**aparició de malalties relacionades amb el sistema immunitari**. Per altra banda, resulta força fàcil alterar de forma aleatòria qualsevol part de la nostra informació genètica. El gran repte, però, és aconseguir l'**edició concreta** d'una part del

genoma. I resulta ser que CRISPR-Cas9 supera aquest inconvenient de forma més ràpida i econòmica que les altres tècniques ja existents.

CRISPR... quèèèè?

CRISPR es correspon al nom *Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats*. Dit d'una forma més entenedora, es correspon a fragments de DNA de virus que es troben en bacteris i que els serveixen per defensar-se de pròximes infeccions. Es podria dir que és un **sistema immunitari bacterià**.

Aquest acrònim el va idear un microbiòleg espanyol, Francis Mojica, el qual estudiant arqueobacteris d'unes salines d'Alacant es va topiar amb aquestes seqüències. Mojica no tenia ni la més remota idea de les contribucions que podia tenir el seu descobriment.



Figura 1: Francis Mojica als premis Rey Jaime I d'investigació bàsica. Fotografia feta per Eva Ripoll (evaripoll.com).

No va ser fins a l'any 2015 que Emmanuelle Charpentier i Jennifer Doudna van publicar a la revista Science un article en el qual comentaven com aquest sistema bacterià es podia aplicar per fer teràpia gènica. I l'any passat, el 2020, van ser guardonades amb el **Premi Nobel de Química** "pel desenvolupament d'un mètode per fer edició gènica".



Figura 2: Jennifer Doudna i Emmanuelle Charpentier.

For Emmanuelle Charpentier portrait, credit Bianca Fioretti of Hallbauer & Fioretti.

For Jennifer Doudna portrait, credit User:Duncan.Hull and The Royal Society., CC BY-SA 4.0

<<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>>, via Wikimedia Commons

De mecanisme de defensa a teràpia gènica

Cas9, o *bé CRISPR associated protein 9*, és una proteïna endonucleasa; dit d'una altra manera, són unes **tisores** que tallen l'hèlix de DNA. Les "tisores" es poden dirigir al lloc que es vulgui gràcies a un fragment de RNA de 20 nucleòtids acoblat a aquestes. Aquest **fragment de RNA** s'enganxa com si fos un tros de velcro al fragment de DNA que es vol editar i així les tisores poden tallar.

En els bacteris, aquestes seqüències de RNA estan compostes per les seqüències CRISPR. I així aconseguen eliminar els virus que volen infectar-los. Per tant, si es vol editar una seqüència concreta, només cal **fabricar un fragment de RNA** complementari a la seqüència que es vol editar i la Cas9 (les "tisores") serà capaç de tallar-la. Fascinant, oi?

En resum, el mecanisme actua de la següent forma:

1. Cas9 s'acobla a un RNA complementari a la seqüència que es vol editar i talla la doble hèlix.
2. Un cop fet el tall, s'incorpora el fragment que es vol.
3. El genoma ja està editat: s'ha reparat la mutació!

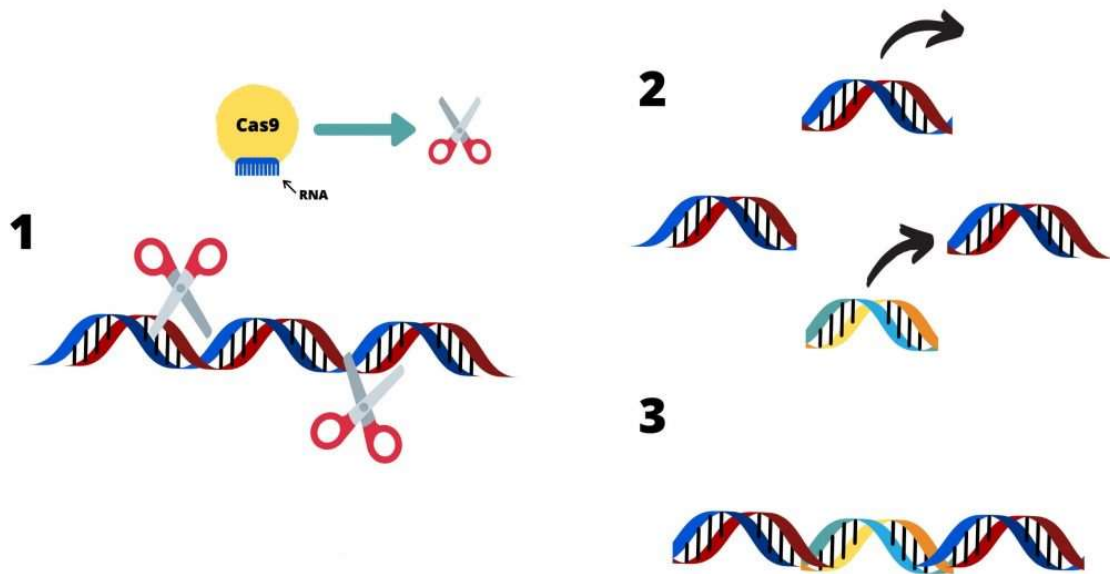


Figura 3: Mecanisme il·lustrat de CRISPR-Cas9. Creada amb canva.com

Èxits aconseguits i per aconseguir

Actualment molts laboratoris treballen amb aquesta tecnologia. Molts d'ells ja han aconseguit editar cèl·lules i, fins i tot, organismes com mosquits, ratolins i embrions. La **primera teràpia gènica en humans** amb CRISPR ja ha començat fa uns mesos als Estats Units per tractar l'amaurosi congènita de Leber. Alguns èxits aconseguits han estat:

1. Inactivar DNA víric present en òrgans de porc a fi de fer una trasplantació més segura.
2. Creació d'empelts per la pell que contenen una proteïna editada per CRISPR que controla els nivells d'insulina en pacients amb **diabetis de tipus II**.
3. Editar el gen *Doublesex* d'*Anopheles gambiae*, el mosquit que transmet la **malària**, que fa que les femelles no puguin pondre ous ni picar. A la llarga es podria extingir la població d'aquests mosquits.

Encara queda molt per endavant, però sembla que CRISPR-Cas9 és una bona eina per “**tallar i enganxar**” fragments de DNA. Així i tot, cal recordar sempre que, de la ciència, se n'ha de fer un bon ús.

Bibliografia:

Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346(6213).

Fischer, L. (2019). Las 5 preguntas más importantes sobre CRISPR/Cas9. De Investigación y Ciencia: <https://www.investigacionyciencia.es/noticias/las-5-preguntas-ms-importantes-sobre-crispr-cas9-17711>

Pozo, D. (2019). Entrevista a Francis Mojica: «No sé dónde nos va a llevar CRISPR en 10 años, pero apostaría por que podremos curar el cáncer». De Hipertextual: <https://hipertextual.com/2019/11/entrevista-francis-mojica-no-se-donde-nos-va-llevar-crispr-10-anos-pero-apostaria-que-podremos-curar-cancer>

Genetic scissors: a tool for rewriting the code of life. (2020). De The Nobel Prize: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/popular-information/>