

Tendencias

Aplicaciones de la ingeniería genética y sus impactos

ANTONIO CERRILLO
Barcelona

El hombre persiguió al mamut lanudo porque era una pieza codiciada para obtener comida y pieles. Y ahora, casi 4.000 años después, se plantea *resucitarlo*, aunque no queda claro si para corregir aquel error, para pagar su mala conciencia o para qué. Lo cierto es que un equipo de científicos ha anunciado que está a punto de desandar el camino y reconstruir la antigua bestia mediante las nuevas proezas de la ingeniería genética.

La palabra mágica es *desextinguir*, y designa una ambiciosa idea para dar vida a aquel coloso que se movía en las llanuras de Eurasia y que dejó sus últimos vestigios en la isla de Wrangel, en el Ártico.

Un equipo de la Universidad de Harvard está a sólo dos años de crear un embrión híbrido, en el que las características del mamut serían reprogramadas en un ele-

GEORGE CHURCH, INVESTIGADOR
“Nuestra meta es producir un embrión híbrido de mamut y elefante”

LA PROEZA
El plan en marcha se apoya en las modernas técnicas de selección genética

fante de Asia. “Nuestro objetivo es producir un embrión híbrido de mamut-elefante”, dijo a la prensa el profesor George Church. “En realidad, sería más parecido a un elefante con una cierta cantidad de rasgos de mamut. Todavía no hemos llegado a esto, pero podría ocurrir en un par de años”, añadió en declaraciones a *The Guardian*.

El mamut elefante sería parcialmente elefante, pero con rasgos tales como orejas pequeñas, grasa subcutánea, pelo largo y lanudo y metabolismo adaptado al frío. Hasta ahora, el equipo ha centrado su tarea en la etapa celular, pero ahora se está moviendo para crear embriones, aunque ha admitido que se necesitarán algunos años antes de poder producir una criatura viva.

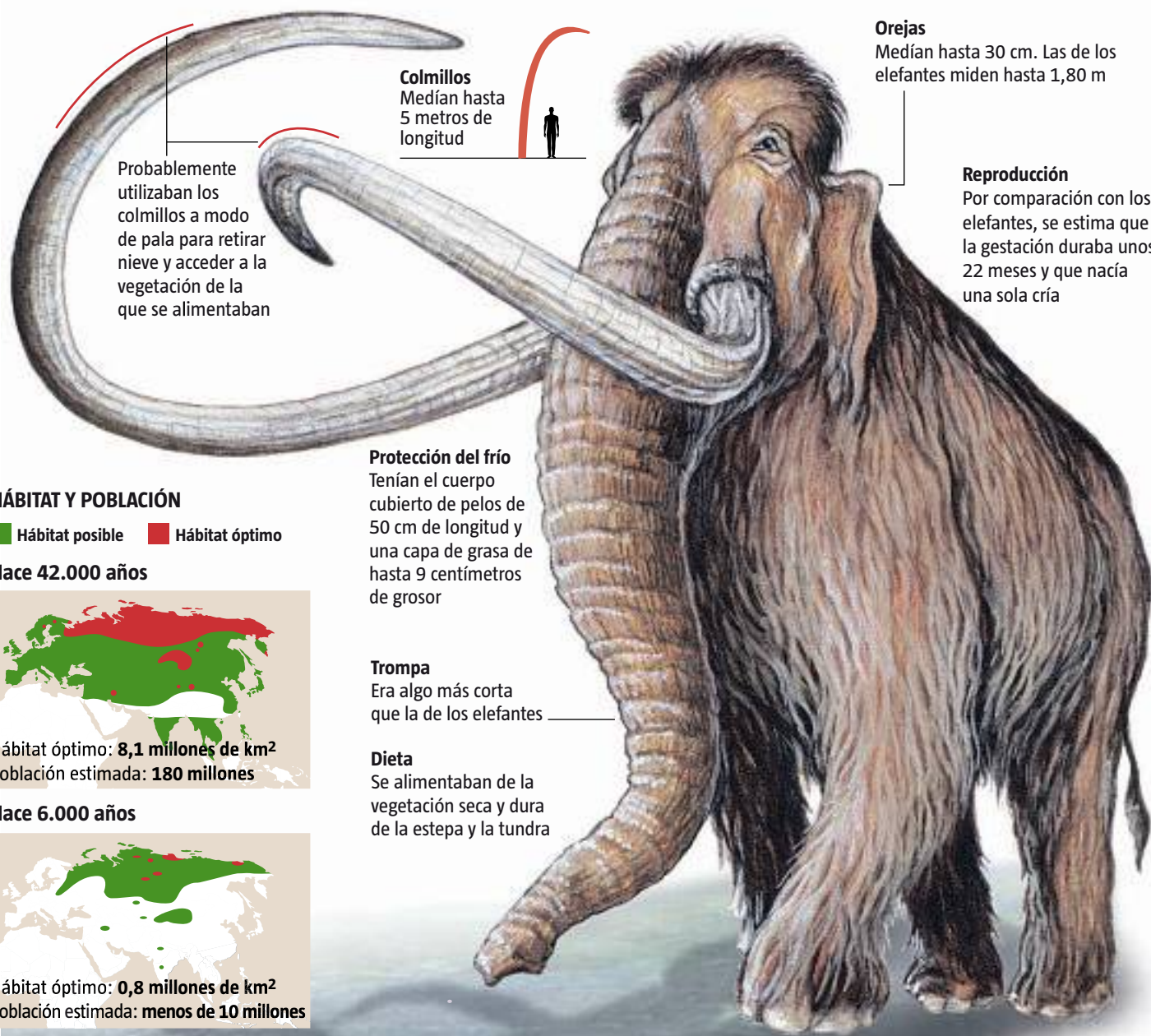
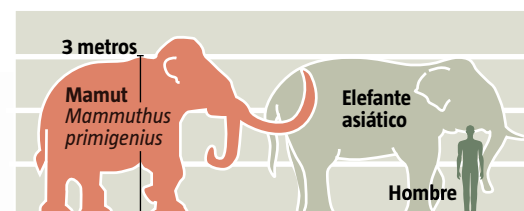
George Church defiende su proyecto a capa y espada y sostiene que las modificaciones genéticas en marcha podrían ayudar a preservar el elefante asiático, una especie que está en peligro, aunque sea de forma alterada. Según Church, *desextinguir* el mamut sería posible gracias a las revolucionarias técnicas de edición de genes que permiten la selección precisa y la inserción de ADN procedente de restos congelados durante milenios en el hielo de Siberia. Se ha podido obtener el genoma del mamut, de manera que ya sabemos los genes que tenía y

Los últimos mamuts fueron víctimas del cambio climático y de la caza de los humanos

PERIODO EN EL QUE VIVIERON LOS MAMUTS LANUDOS



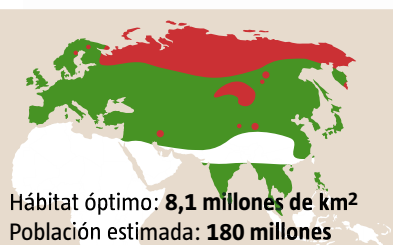
COMPARACIÓN DE TAMAÑO



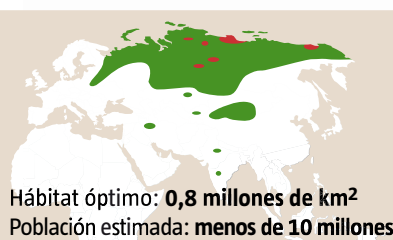
HÁBITAT Y POBLACIÓN

■ Hábitat posible ■ Hábitat óptimo

Hace 42.000 años



Hace 6.000 años



FUENTE: CSIC y elaboración propia

Ilustración: Jorge Portaz Gráfico: Rosa Anechina / LA VANGUARDIA

‘Resucitar’ al mamut lanudo, ¿para qué?

Un equipo persigue ‘desextinguir’ esta especie desaparecida

compararlos con los genes del elefante asiático actual, que son relativamente parecidos.

Church ha estudiado las diferencias y, mediante la comparación de los genomas, ha deducido los genes que le faltan, los que le sobran y los que hay que cambiar a una célula de elefante asiático para que se asemeje a algo pareci-

do a una célula de mamut lanudo.

Se estima que esta tarea genética (añadir, eliminar y cambiar genes) comportará centenares de modificaciones. Esto era imposible hace unos pocos años, pero hoy en día es abordable de forma sistemática, gracias a las herramientas CRISPR, que permiten, uno a uno, añadir, quitar y modifi-

car los genes del elefante asiático para ir acercándose a lo que sería una célula del mamut lanudo.

¿Dónde se hace el experimento? En células de elefante asiático en cultivo (laboratorio). Y el objetivo es llegar, a partir de esas células iniciales de elefante asiático, tras las modificaciones mediante CRISPR, a otras células que se pa-

rezcan a lo que podrían haber sido células de mamut lanudo si hubiéramos podido obtenerlas. Es decir, en un modelo celular se pretende cambiar el genoma de una especie para que el resultado final se asemeje al genoma de la otra especie.

Y una vez obtenida la célula del mamut, ¿qué hay que hacer con

EL DATO

Mamuts

En julio del 2003, un equipo de biólogos del parque nacional de Ordesa (Huesca) logró clonar el **bucardo**, extinto por la acción del hombre tres años antes. La cría no logró sobrevivir más que unos instantes por un **problema pulmonar** que no le permitía respirar. Once años más tarde, el mismo grupo de científicos trató, **sin éxito**, de revivir otro ejemplar

Dinosaurios

Los científicos que han reconstruido el ADN de mamut (*Mammuthus primigenius*) tal vez puedan incubar un feto en un paquidermo vivo. Pero desafortunadamente este mismo truco no funcionaría para los dinosaurios, ya que el ADN **no se conserva** más de unas decenas de millones de años

Cortar y pegar: así funciona la técnica

La modificación genética de embriones humanos se hará con una nueva técnica de edición del ADN llamada CRISPR

Buscar

1. Para cortar un fragmento de ADN del genoma, primero es necesario encontrar el trozo que se desea cortar

CADENA DE ADN SEPARADA



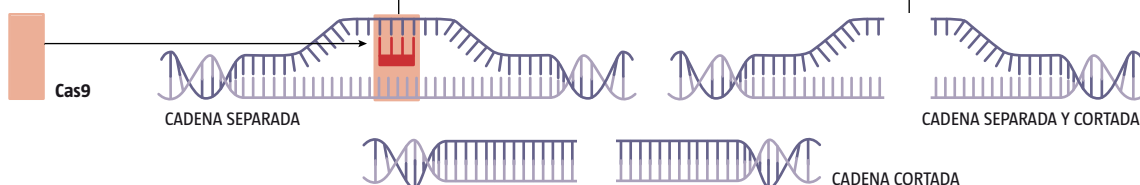
2. Para ello, se fabrica en el laboratorio una secuencia de ARN que actúa como guía

3. El ARN encuentra el fragmento del genoma que se quiere cortar y se fija a él

Cortar

4. Al mismo tiempo, el ARN se une a una proteína llamada Cas9 que actúa como unas tijeras genéticas...

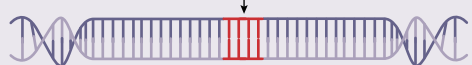
5. ...y corta las dos hélices de la molécula de ADN a la misma altura



Reparar

Si se quiere insertar nueva información genética, por ejemplo, para curar una enfermedad...

CADENA REPARADA



Nueva información genética

...se puede guiar para que encuentre el punto correcto donde debe integrarse

Eliminar

Si se quiere eliminar un gen que causa una enfermedad...

CADENA UNIDA



Información extirpada

...se puede cortar el genoma en dos puntos y extirpar el gen, y la cadena se vuelve a unir

FUENTE: Elaboración propia

Raúl Camañas / LA VANGUARDIA

ella? El equipo de Church debe aplicar la tecnología de transferencia nuclear, conocida desde hace más de 20 años, desde que nació la oveja Dolly, el primer mamífero clonado a partir de células en cultivo. Lo que haría entonces sería usar los núcleos (donde está la información genética) de estas células modificadas y los usaría para reconstruir embriones de elefante asiático a los que previamente les vaciaría de su propio material genético. Es decir, sustituiría el material genético de los elefantes por el de las células que se parecen a las del mamut.

Luego, el embrión reconstruido habría que gestarlo en algún sitio. La gestación de los embriones debería ocurrir en el útero de una elefanta. Pero Church ha descrito planes para hacer crecer el animal híbrido en un útero artificial en lugar de reclutar una elefanta hembra como madre sustituta, un plan que algunos creen que no será alcanzable ni siquiera en la próxima década. Los investigadores dicen que esperan hacer todo el procedimiento ex vivo (fuera de un cuerpo vivo) y apuntan que su laboratorio ya es capaz de cultivar un embrión de ratón en un útero artificial durante 10 días, la mitad de su periodo de gestación.

Church se propone, pues, criar el embrión en un *vientre artificial*, algo al menos asombroso, pues el animal resultante habría sido privado de las interacciones pre-nacimiento con su madre.

Diversos especialistas han planteado objeciones. Matthew Cobb, profesor de zoología de la Universidad de Manchester, declaró que "la propuesta de *desextinción* de los mamuts plantea numerosos problemas éticos, ya que

De la fascinación a la obsesión

En el 2013, un grupo de científicos halló en el norte de Siberia el cadáver de un mamut. Lo llamaron Buttercup. Los investigadores encontraron sangre en el animal congelado. El descubrimiento despertó gran interés porque facilitaba una posible clonación de la especie. Pero las expectativas se vinieron abajo. Un año más tarde, el equipo reconoció que había sido imposible obtener glóbulos rojos intactos. Los vaticinios y augurios para recuperar la especie se han ido repitiendo. En 2011, científicos japoneses afirmaron que clonarían al mamut lanudo en cinco años. El plan era obtener ADN a partir de restos de mamut hallados en Siberia e insertarlo en óvulos de elefantes africanos. Tampoco cuajó. El interés que despierta este animal ha movido grandes proyectos, pese a que, aunque se logre clonarlo, sería muy improbable que sobreviviera. El mamut se ha convertido en uno de los símbolos de la edad de hielo. En el imaginario humano su sustituto es el actual elefante. Quizá la fascinación que provoca se deba a que proyecta la imagen borrosa de un ser con el que compartimos una parte de la historia.

el mamut no era sólo una suma de genes, sino un animal social, como lo es el moderno elefante asiático. ¿Qué pasará cuando nazca el mamut elefante? ¿Cómo será recibido por los elefantes?"

Lluís Montoliu, investigador del CSIC en el Centro Nacional de Biotecnología, opina que "este experimento no es viable en estos momentos". Montoliu admite que "si hay alguien capaz de acercarse a este experimento, es George Church", pues su laboratorio fue pionero en usar las herramientas CRISPR en células de mamíferos. "Es un proyecto muy

DEBATE ÉTICO

El animal no era sólo una suma de genes, sino un ser social: ¿cómo sería acogido?

ASUNTO PENDIENTE

Los investigadores buscan la gestación en un útero artificial, lo que aún no es posible

ambicioso, que suscita debates éticos y de todo tipo. Es pensar en qué pasaría y cómo sería ese híbrido de mamut-elefante. Pero el problema fundamental es técnico, dado que no es posible realizarlo, porque aún hay retos que no hemos resuelto", dice. "No se puede aún lograr que un embrión/feto de ratón se desarrolle del todo fuera del útero de la ratona. Eso todavía es imposible, y eso vale tanto para los ratones como para elefantes", zanja.

La técnica CRISPR no está a punto aún para recuperar especies extintas

La ingente cantidad de fragmentos de ADN que habría que manipular impide crear un animal sin errores

BARCELONA Redacción

La nueva técnica CRISPR, que permite modificar el ADN de las células de manera fácil, rápida y barata, ha ofrecido una poderosa herramienta de edición genética a biólogos moleculares de todo el mundo. Desarrollada como técnica de manipulación del ADN hace cinco años, hoy se utiliza en miles de laboratorios de investigación y se ha empezado a estudiar su potencial para el tratamiento de enfermedades. La herramienta, sin embargo, todavía no está a punto para reconstruir el genoma de especies extinguidas.

La técnica CRISPR que se utiliza en los laboratorios se inspira en un mecanismo de defensa ancestral de las bacterias contra los virus que las infectan. Este mecanismo fue descubierto por el microbiólogo español Francis Mojica, de la Universidad de Alicante, que fue quien acuñó el término CRISPR (iniciales en inglés de "repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas" y pronunciado *crisper*).

En el 2012 la estadounidense Jennifer Doudna y la francesa Emmanuelle Charpentier demostraron que este mecanismo de defensa de las bacterias podía utilizarse para cortar y pegar fragmentos de ADN en genomas de cualquier especie, incluidos los mamíferos.

Las aplicaciones potenciales de la técnica son innumerables. Se ha estudiado ya para modificar los genomas de mosquitos de modo que no puedan transmitir la malaria.

Se ha utilizado también para eliminar genes indeseados de cerdos con el objetivo de poder trasplantar en el futuro órganos de animales a personas.

En ratones, se ha demostrado que la técnica CRISPR puede tratar con éxito la distrofia muscular de Duchenne, una grave enfermedad hereditaria, lo que abre la vía a proponer ensayos clínicos en humanos.

En personas, oncólogos de China anunciaron el pasado verano el primer ensayo clínico

de corrección genética con la técnica CRISPR en pacientes con cáncer de pulmón.

Otros usos potenciales, además del tratamiento de enfermedades, incluyen la mejora de cosechas, la modificación de animales de granja y, en general, cualquier aplicación en que pueda ser útil eliminar o añadir un gen.

La revolución CRISPR ha sido reconocida ya con múltiples premios, como el de Avance del Año de la revista *Science* en 2015 o, más recientemente, el Fronteras del Conocimiento de la Fundación BBVA que han compartido Mojica, Doudna y Charpentier.

Ha suscitado asimismo un fuerte debate bioético sobre qué usos de la técnica son legítimos y cuáles ilegítimos.

Pese a su enorme potencial, la técnica CRISPR no es capaz por ahora de modificar miles de

La herramienta de edición genética puede tener múltiples aplicaciones en medicina y biología

fragmentos de ADN con un elevado nivel de precisión en una misma célula, que es lo que haría falta para reconstruir el ADN de un mamut o de cualquier otra especie extinguida.

Un problema aún no resuelto son las llamadas mutaciones *off target*, en las que se altera el ADN en lugares equivocados del genoma. Se llaman *off target* precisamente porque no dan en la diana.

"Las herramientas CRISPR conllevan un cierto riesgo de modificaciones genéticas no deseadas", advierte Lluís Montoliu, investigador del CSIC en el Centro Nacional de Biotecnología. "Al aplicar esta tecnología un gran número de veces para poder editar el ADN de un mamut, la cantidad de alteraciones imprevistas e impredecibles podría ser muy significativa, lo que daría al traste con el experimento".