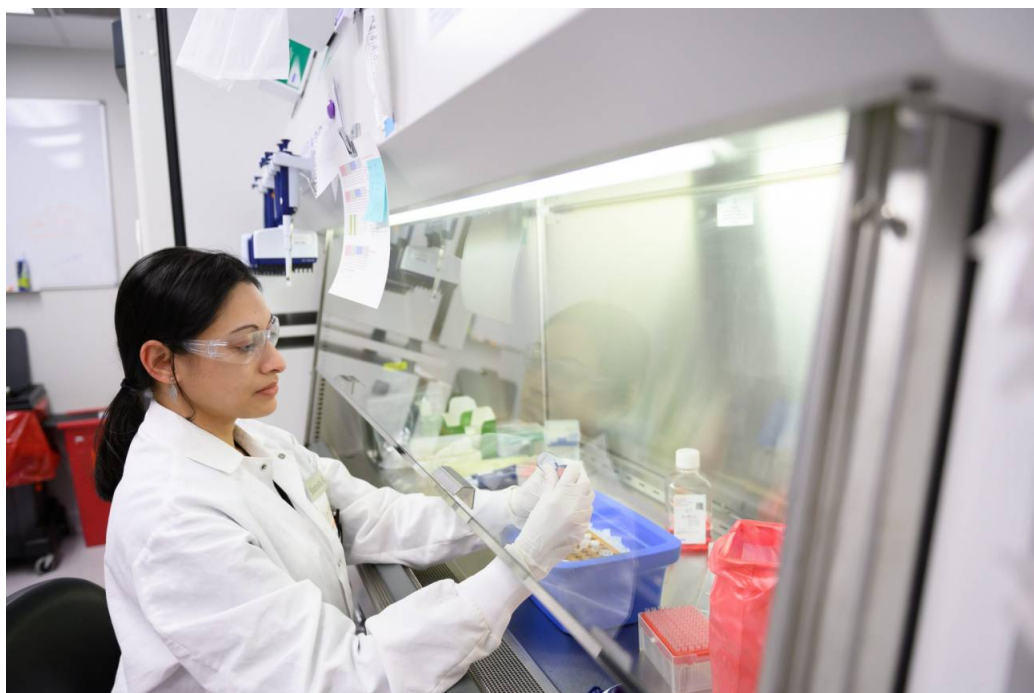


Primera inyección en sangre humana del editor genético CRISPR para tratar una enfermedad rara y mortal

Un ensayo clínico pionero utiliza las tijeras moleculares contra la amiloidosis por transtiretina, una dolencia letal. La herramienta se aplica directamente en el torrente sanguíneo de pacientes y podría viajar por todo el cuerpo. Lograr una terapia de edición genética eficaz permitiría actuar una sola vez para toda la vida.

Jesús Méndez

2/7/2021 08:00 CEST



Investigadora de Intellia, la compañía de la Nobel Jennifer Doudna que lleva a cabo el ensayo. / Intellia

El desarrollo de las herramientas basadas en [CRISPR](#) para editar el genoma les sirvió a las investigadoras **Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier** para ganar el [Premio Nobel de Química](#) en 2020. Menos de un año después, se acaban de dar a conocer los primeros datos de un ensayo clínico que está usando esa misma tecnología para tratar una enfermedad rara y mortal inactivando el gen responsable. Con un añadido decisivo: por primera vez se ha usado inyectando la herramienta directamente en la sangre de los

pacientes, lo que hace que pueda viajar por todo su cuerpo.

Por primera vez se ha inyectado CRISPR directamente en la sangre de los pacientes, lo que hace que pueda viajar por todo su cuerpo

Los resultados son iniciales pero prometedores. Se presentaron conjuntamente [en la revista *New England Journal of Medicine*](#) y en la reunión internacional de la [Sociedad de Nervio Periférico](#). Según **Luis Querol**, neurólogo en el Hospital Sant Pau de Barcelona y codirector del programa científico de la reunión, “fue la presentación estrella del congreso. Causó muchísima expectación, pero también cautela”.

Un tratamiento para toda la vida

La enfermedad en cuestión recibe el nombre de **amiloidosis por transtiretina**. Se produce por la acumulación de una proteína mal plegada que se va acumulando en diferentes lugares, como los nervios y el corazón. Y aunque su evolución es variable, la mayor parte de los pacientes muere entre 2 y 17 años después de recibir el diagnóstico.

Desde hace unos pocos años, sin embargo, existen tratamientos eficaces. “Su aparición fue un hito”, describe Querol, “pero también tienen inconvenientes. Algunos tienen efectos secundarios. Y en ciertos casos implican tener que administrarlos en el hospital de por vida cada tres semanas, preparando a los pacientes con corticoides cada una de esas veces”. Un **tratamiento eficaz de edición genética** implicaría actuar una sola vez para toda la vida.

La enfermedad escogida, amiloidosis por transtiretina, es un gran modelo de prueba: depende de un solo gen, la proteína que la causa no es esencial para la vida y solo afecta al metabolismo de la vitamina A y de la tiroides

“Hasta ahora, los ensayos clínicos con CRISPR se han hecho modificando células en el laboratorio para corregir [ciertas formas de anemia](#) y para tratar [algunos tipos de cáncer](#) mediante inmunoterapia”, explica **Lluís Montoliu**, investigador del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC, presidente del Comité de Ética de esa misma institución y uno de los referentes sobre esta técnica en España. “También se ha probado para tratar [un tipo de ceguera](#), la amaurosis congénita de Leber. Pero el ojo es un órgano muy especial que está muy aislado del resto del cuerpo. Inyectar la herramienta directamente en la sangre es otro cantar”.

La enfermedad escogida es un gran modelo de prueba. Por muchas razones, es una piedra de toque ideal y seguramente por eso la escogieron los investigadores. Para empezar, depende de un solo gen. Además, la proteína que la causa no es esencial para la vida y solo afecta al metabolismo de la vitamina A y de la tiroides.

“En principio, con dar suplementos de la vitamina y vigilar la función tiroidea es suficiente”, explica Querol. “Eso es lo que hacemos con los tratamientos actuales”. Y hay una ventaja añadida: el 99% de la proteína se produce en el hígado. Si se consigue dirigir la herramienta allí, se aumenta la eficacia limitando los posibles efectos secundarios. Eso es lo que han hecho.

Una reducción casi total... con reservas

La herramienta de edición se compone básicamente de dos elementos: un fragmento de ARN que sirve de guía hacia el gen objetivo y una proteína — llamada cas9— que actúa de tijera y que lo corta, inactivándolo.

Los investigadores han reunido varias técnicas en su ensayo. Por un lado han codificado la proteína también en forma de ARN, como algunas de las vacunas contra la covid. Por otro, han rodeado la herramienta de una envoltura especial diseñada para ser recogida por ciertas proteínas de la sangre que, en su inmensa mayoría, terminan en el hígado. Los resultados parecen prometedores.

“Ya lo habían probado con ratones y con primates no humanos, que es como debe hacerse”, explica Montoliu. “Ahora detallan bien esto último,

confirmando que lo conseguido parece durar a largo plazo. Y dan los primeros datos en humanos”.

“ De momento solo han pasado 28 días desde el tratamiento. Necesitaremos al menos tres meses y seguramente seis para saber si clínicamente es eficaz y se ve una mejoría ”

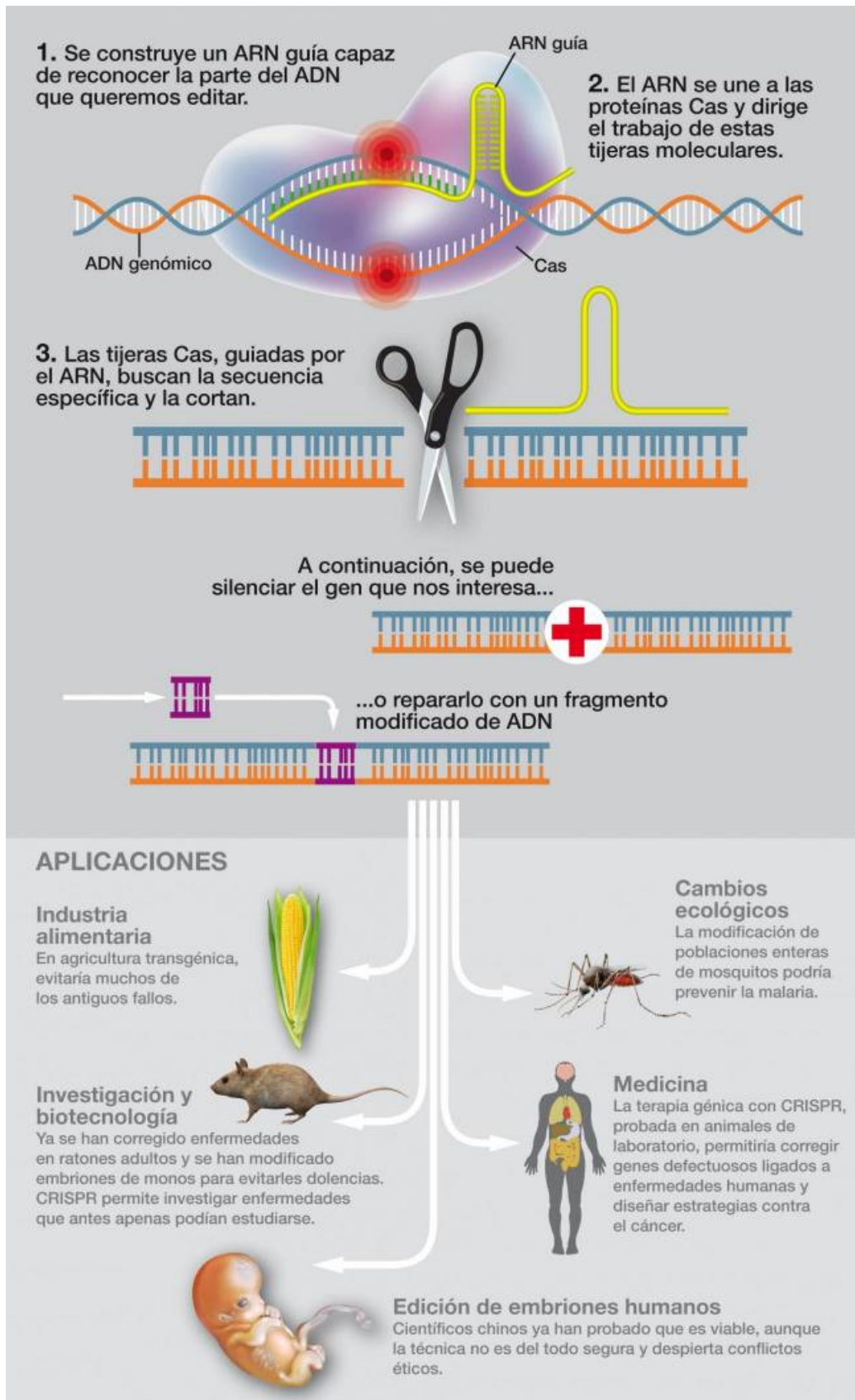
Luis Querol, neurólogo en el Hospital Sant Pau de Barcelona

Son solo **seis pacientes de entre 46 y 64 años** que se han repartido para recibir dos dosis diferentes, ambas todavía bajas. Sin embargo, a la dosis más elevada, la cantidad de proteína disminuía de media un 87 %. “Esa reducción es igual o incluso mayor que con los tratamientos actuales”, confirma Querol. “Y seguramente más estable”. Los efectos secundarios parecen escasos y leves.

Sin embargo, todavía existen reservas y aspectos a confirmar. “De momento solo han pasado 28 días desde el tratamiento”, explica Querol.

“Necesitaremos al menos tres meses y seguramente seis para saber si clínicamente es eficaz y se ve una mejoría. En el congreso se recibió como un hito tecnológico, pero médicamente ya había tratamientos eficaces. Y se plantearon preguntas sobre la seguridad”.

Uno de los problemas que puede dar el uso de CRISPR son los efectos llamados *off-target*. Estas son **mutaciones no deseadas** consecuencia de que podrían producirse cortes en otras zonas del ADN. También podrían darse fallos de corrección en la región deseada tras el corte. Según Montoliu, “los estudios de seguridad que han hecho previamente son los apropiados. Las tasas de error no parecen mayores que las que ocurren normalmente en nuestras células de forma cotidiana”. Los investigadores consideran que **el riesgo es bajo**, pero reconocen que los voluntarios van a pasar revisiones periódicas durante mucho tiempo.



Cuidado con los mensajes triunfalistas

Otra cuestión que saltó en el congreso fue la posibilidad de que se alteraran los **gametos**, las **células sexuales**. Aunque hay formas hereditarias de la enfermedad, muchas no lo son. Si se inactivara el gen en ellas, la alteración artificial podría pasar a los descendientes. Y aunque el diseño está hecho para que la mayor parte del tratamiento haga su papel en el hígado, no se ha estudiado cuánto puede escapar de él. “Creo que la probabilidad de que suceda es baja”, afirma Montoliu, “pero desde luego no es imposible. Eso es algo que habrá que estudiar en modelos animales”.

“ *Este es un primer paso fundamental para poder inactivar, reparar o reemplazar cualquier gen que cause una enfermedad, en cualquier parte del cuerpo* ”

Jennifer Doudna

La promotora del ensayo es la compañía **Intellia**, que se ha asociado con la farmacéutica **Regeneron**. Jennifer Doudna es cofundadora de la primera, cuyas acciones en los días posteriores al anuncio y la publicación subieron cerca de un 70 %. Tradicionalmente cauta, sus [declaraciones a la revista Science](#) son particularmente entusiastas: “Este es un primer paso fundamental para poder inactivar, reparar o reemplazar cualquier gen que cause una enfermedad, en cualquier parte del cuerpo”.

Para Montoliu, ese mensaje “no está justificado con los datos actuales”. Actuar sobre otros lugares del cuerpo puede implicar diseños específicos que todavía no se han probado. Además, “hasta ahora lo que hemos aprovechado de CRISPR es su capacidad para **inactivar genes**, que es justo para lo que evolucionó la herramienta en las bacterias y en las arqueas, para defenderse de los virus que las amenazan cortando su ADN. Corregir los genes es más complicado y es algo que todavía no tenemos controlado”.

“Los resultados de este ensayo son desde luego prometedores, pero tampoco aquí hay que echar aún las campanas al vuelo”, añade.

“Necesitamos ver su efecto en más pacientes y necesitamos seguir a estos pacientes durante más tiempo. Y eso es lo que se va a hacer”.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

CRISPR | INVESTIGACIÓN | NEUROLOGÍA |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)