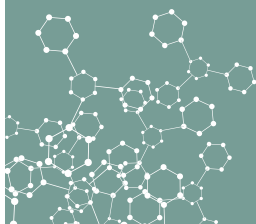




araciència

C



Genètica

Una nova tècnica permet una gran millora de l'edició genètica

El 'prime editing' permet tallar l'ADN i enganxar-hi nova informació amb una eficàcia 270 vegades superior a la de les tècniques actuals

Toni Pou

En una pila de 40 metres de diaris com aquest hi ha uns 3.200 milions de lletres. Tantes com la quantitat de molècules que constitueixen el codi genètic de l'espècie humana i que s'encaixen en el nucli de cada cèl·lula. Si unes poques d'aquestes unitats es troben on no toca, poden provocar malalties que impedeixen viure amb normalitat. Durant dècades, un dels somnis de qualsevol metge ha estat esmenar les errades del codi genètic que

originen malalties com si fossin errades ortogràfiques en un text.

Gràcies a la tècnica de modificació genètica coneguda popularment com a CRISPR i totes les seves evolucions, des del 2012 s'ha aconseguit la capacitat d'editar l'ADN i això ha significat una revolució en tots els laboratoris del món. Amb les eines CRISPR, els fonaments de les quals va descobrir l'investigador d'Elx Francis Mojica i van desenvolupar les científiques Emmanuelle Charpentier i Jennifer Doudna, entre d'altres, s'han pogut estudiar els efectes d'introduir i suprimir mutacions en l'ADN, i implementar tractaments per



GETTY



a malalties genètiques de la sang com l'anèmia falciforme, una alteració dels glòbuls vermells que provoca anèmia i petits infarts, o la betatalassèmia, un tipus d'anèmia. CRISPR, però, té algunes limitacions importants. La més destacada és que no permet controlar la reparació de l'ADN modificat i pot introduir nous errors no desitjats.

Edició genètica de qualitat

Aquesta setmana s'ha publicat a la revista *Nature* una nova tècnica d'edició genètica que supera aquesta limitació. Liderat per l'investigador David Liu, del Broad Institute del MIT i la Universitat de Harvard, l'estudi mostra els resultats de la tècnica en 175 experiments fets amb cèl·lules humanes en plaques de laboratori. En aquests experiments, els científics han aconseguit reparar l'ADN de cèl·lules afectades per malalties com l'anèmia falciforme i la malaltia de Tay-Sachs, una patologia que destrueix les cèl·lules nervioses i genera problemes motrius i sordesa. Segons els autors, aquesta tècnica, batejada com a *prime editing* (edició de qualitat), té el potencial de corregir el 89% de les mutacions que donen lloc a les 75.000 malalties humanes d'origen genètic.

"Han fet una feina impressionant", diu Marc Güell, investigador expert en edició genètica de la Universitat Pompeu Fabra, que no ha participat en l'estudi. "La comunitat científica està d'acord que és un gran avenç, però dir que es poden corregir el 89% de les alteracions genètiques que provoquen malalties em sembla exagerat", adverteix. "Es tracta d'una tècnica que té molt de potencial en la medicina personalitzada", afegeix Güell, però matisa que primer cal veure que la tècnica funciona en tots els tipus de cèl·lules del cos i, com que de moment només s'ha assajat en cultius cel·lulars de laboratori, també caldria explorar si es poden fer arribar els components que la fan possible a qualsevol cèl·lula d'un animal viu.

Els avantatges del 'prime editing'

Per modificar el material genètic, la tècnica CRISPR utilitza una molècula guia per situar la proteïna coneguda com a Cas9 sobre el fragment d'ADN que es vol tallar. Un cop és a lloc, aquesta proteïna talla la cadena d'ADN en una operació precisa i fiable. A continuació, els mecanismes naturals de reparació cel·lular es posen a cosir de nou la ca-



David Liu, creador de la nova tècnica d'edició genètica *prime editing*.

CASEY ATKINS

dena. La tècnica aprofita aquests processos i, mitjançant la introducció artificial de fragments d'ADN substituïts, aconsegueix que els mecanismes de reparació enganxin a la cadena aquest ADN correcte. A diferència de l'operació de tall, el problema és que aquest procés de sargit no es pot controlar amb tanta precisió perquè depèn dels mecanismes cel·lulars que actuen de manera natural. Per tant, l'ADN que en resulta presenta sovint nous errors o mutacions que poden donar lloc a noves alteracions i a disfuncions desconegudes.

La nova tècnica desenvolupada per Liu i els seus col·laboradors té la virtut de millorar el procés de reparació de l'ADN amb una precisió inèdita. Per començar, utilitza una versió modificada de la proteïna Cas9, anomenada *nickasa*, que només talla una de les dues cadenes que forma l'ADN. A més, la molècula que fa de guia per situar la tisora proteica al lloc desitjat de la cadena es fa servir també per fabricar allà mateix el fragment d'ADN substituït que es vol introduir. Amb aquesta tècnica s'ha aconseguit multiplicar per 270 la relació entre edicions correctes i incorrectes que s'aconseguia amb la tècnica CRISPR original. Cal dir, però, que en l'article es compara la nova tècnica amb una de les primeres versions de CRISPR

i no amb les versions millorades que s'han desenvolupat els últims anys.

Els materials necessaris per aplicar el *prime editing* es poden aconseguir en una plataforma pública, de manera que qualsevol laboratori del món pot demanar-los i començar a utilitzar-los.

Segons Carme Cortina, investigadora experta en edició genètica de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB), que no ha participat en l'estudi, "es tracta d'un treball molt bonic, basat en una idea brillant i que millora significativament els mètodes anteriors d'edició genètica".

Les limitacions per superar

De moment, el *prime editing* permet esborrar seqüències genètiques de fins a 80 molècules i fer insercions de fins a 44 molècules. Es tracta de valors que estan per sota del que es pot fer amb les tècniques CRISPR anteriors, de manera que, segons Cortina, "pel que fa a la recerca bàsica, les eines CRISPR seguiran sent necessàries". "Ara mateix -explica- les utilitzem per generar proteïnes fluorescents o per aconseguir el suïcidi condicional de certes cèl·lules, i tots aquests processos requereixen editar fragments d'ADN més llargs".

Un altre cas en què caldrà seguir utilitzant les tècniques CRISPR anteriors és el de la recerca en immunoteràpia contra el càncer. Actualment s'estan fent assajos clínics en què s'extreuen glòbuls blancs, es modifiquen genèticament perquè puguin reconèixer i atacar les cèl·lules canceroses, i es tornen a introduir al cos del malalt. Per aconseguir aquest efecte cal modificar fragments d'ADN més llargs del que el *prime editing* és capaç d'editar.

Un altre aspecte a tenir en compte d'aquesta nova tècnica és que les eines moleculars encarregades de tallar el material genètic i cosir-n'hi de nou són força grosses. Aproximadament, són un 50% més voluminoses que les eines utilitzades en les tècniques CRISPR. Això pot fer que l'aplicació del *prime editing* sigui més difícil *in vivo*, és a dir, en animals vius, ja que, tal com explica Cortina "aquesta mida pot complicar l'accés d'aquests constructes a l'interior de les cèl·lules on s'ha de fer la modificació genètica".

De tota manera, per a aplicacions *ex vivo*, en què s'extreuen les cèl·lules per modificar-les i es tornen a introduir al cos del pacient, "es tracta d'un gran avenç", assegura Cortina. Aquestes aplicacions tenen la limitació evident que les cèl·lules que es volen tractar s'han de poder treure del cos i tornar-les-hi a introduir. Per això els tractaments actuals basats en CRISPR es fan, principalment, en malalties que afecten la sang, com l'anèmia falciforme i la betatalassèmia. Encara que es tingui una tècnica que permeti editar amb molta precisió el material genètic de cèl·lules nervioses, per posar un exemple, la tècnica *ex vivo* no es podrà utilitzar perquè no hi ha manera de treure i posar aquestes cèl·lules.

Per utilitzar el *prime editing* en teràpies, tal com ja es fa amb les tècniques CRISPR anteriors, caldrà desenvolupar també el que els científics anomenen *sistemes de purificació*. Encara que l'eficàcia de la nova tècnica és més alta, no aconsegueix editar el material genètic de totes les cèl·lules d'una mostra. Malgrat que amb CRISPR tampoc s'aconsegueix, la recerca dels últims anys ha permès el desenvolupament de tècniques de purificació que separen les cèl·lules editades correctament de la resta. D'aquesta manera, si es fa un tractament a la sang, la sang modificada que es reintrodueix al cos del pacient té un alt percentatge de cèl·lules corregides.

Un debat urgent

Malgrat les limitacions actuals i l'estadi primerenc en què es troba, aquesta nova tècnica promet un salt qualitatiu en el camp de l'edició genètica. La capacitat de manipular encara amb més precisió el material genètic farà que s'intensifiqui el debat ètic sobre com s'han d'utilitzar aquestes tecnologies. Més encara tenint en compte que el novembre passat el científic xinès Jiankui He va anunciar el naixement de dues bessones els embrions de les quals havia manipulat genèticament perquè tinguessin resistència al VIH. Juntament amb una seixantena d'experts en edició genètica, el creador del *prime editing*, David Liu, ja ha donat suport públic a una moratòria que prohibeixi la manipulació genètica d'embrions destinats a néixer fins que no hi hagi més coneixement científic sobre les conseqüències d'aquestes modificacions i s'hagi produït un debat que culmini en un ampli consens social sobre la qüestió. —