

# Obrint la capsula de Pandora

Una tècnica revolucionària accelera la investigació en el camp de l'enginyeria genètica des de fa tres anys. Un grup d'investigadors britànics acaba d'obtenir permís per utilitzar-la en l'edició d'embrions humans, un fet històric que obre la porta a un nou tipus de medicina genètica però també als anomenats 'nens a la carta'.

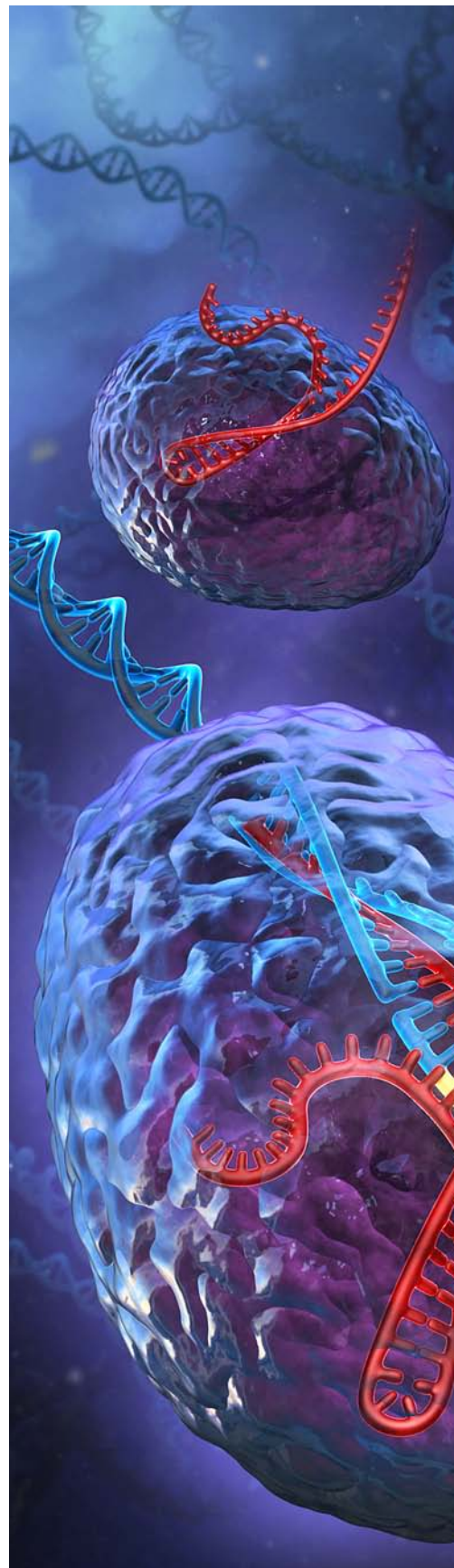
Reportatge d'Àstrid Bierge

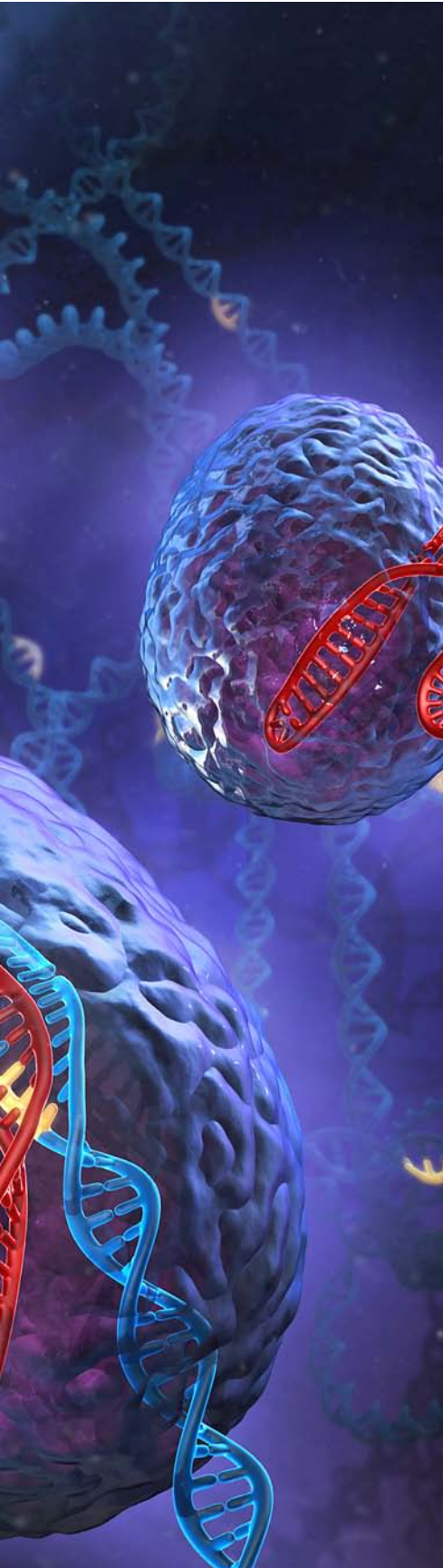
**D**urant milers de milions d'anys la vida ha evolucionat i ha assolit un alt nivell de bellesa i de complexitat. L'ADN és el manual d'instruccions que codifica la informació de tota aquesta diversitat, des dels bacteris fins als humans. Està escrit amb un llenguatge comú per a tots els éssers vius, un llenguatge amb un alfabet químic de només quatre lletres. Les diferents frases que es construeixen amb aquests caràcters són els gens, unitats d'informació que codifiquen les proteïnes necessàries per formar i fer funcionar els organismes.

En aquest manual d'instruccions que ens fa i ens relata, les faltes d'ortografia compten i molt. Si una part de l'ADN es copia malament o es fa malbé, les proteïnes funcionen radicalment diferent. Aquestes mutacions han permès l'evolució dels éssers vius, però també són responsables de les malalties. Fins fa

unes dècades, l'escriptura de la vida havia estat patrimoni exclusiu de la natura. Amb l'arribada de l'enginyeria genètica, a principi dels anys 70, hem après a programar el programari de la vida, no només per corregir faltes d'ortografia sinó també crear noves combinacions que la natura no havia inventat. Sabem fer síndries cúbiques, ratolins fosforescents, cultius resistents a les plagues, bacteris que fabriquen insulina humana o llevats que fan dièsel. Fins i tot es poden comprar per internet els anomenats *biobricks*, seqüències d'ADN amb funcions determinades que els científics utilitzen com si fossin peces de Lego.

L'any 2003 es va finalitzar el Projecte Genoma Humà, una empresa titànica que durant més d'una dècada va implicar milers de científics d'arreu del món per desxifrar tots els gens que conformen un ésser humà. Un cop ens vam tenir escrits sobre paper, la investi-





Simulació del CRISPR/Cas9, el sistema que ha donat un nou impuls a l'enginyeria genètica.

gació i les aplicacions reals en el camp de l'enginyeria genètica van fer un salt de gegant. Tot i així, som encara a les beceroles d'una tecnologia amb la qual podríem arribar a dissenyar a plaer els dissenys naturals de l'evolució.

### Retalla i enganxa

Malgrat les filigranes que hem après a fer des dels inicis de l'enginyeria genètica, fins fa poc les tècniques emprades eren complicades, cares i lentes. Molt. El 2012 es va desenvolupar un mètode que ha marcat un abans i un després en aquest camp científic. Es tracta del sistema CRISPR/Cas9, o simplement CRISPR, una tècnica que permet esborrar, introduir o reparar trossos de gens d'una manera molt més barata, precisa, senzilla i ràpida. Des que va començar a utilitzar-se s'ha expandit radicalment la investigació en el camp de l'edició genètica, i ha esclatat definitivament durant l'any 2015. De fet, la revista *Science* va considerar el CRISPR com l'avenç més important de l'any i es dona quasi per fet que Emmanuelle Charpentier i Jennifer Doudna –les dues científiques que van descobrir que molts bacteris utilitzen aquest sistema per protegir-se dels virus i que van veure les possibilitats que tenia com a tècnica d'enginyeria genètica– s'acabaran emportant un Nobel.

El sistema utilitza un enzim anomenat Cas9 que funciona com una mena de tisora molecular per tallar ADN. Aquest enzim pot ser fàcilment combinat amb una molècula d'ARN que li fa de guia. Els científics poden dissenyar aquesta molècula perquè vagi directament al segment genètic que volen editar. Un cop allà, l'enzim s'encarrega de tallar la part que es vol eliminar. Segons el disseny dels científics, o bé els dos extrems que han quedat solts s'ajunten o bé el mateix sistema introdueix un nou segment d'ADN en el buit que ha quedat. Talmunt com els retalla i enganxa que fem amb els textos a l'ordinador. És tan senzill que, allò que fa tres anys requeria un tipus de biologia molecu-

lar molt sofisticada, ara pot fer-ho un estudiant de batxillerat. En el context d'aquesta democratització de l'enginyeria genètica, ja s'han dissenyat milers de molècules guia d'ARN, i cadascuna porta l'enzim-tisora a un blanc genètic determinat. I són molt barates, es poden comprar a partir de trenta euros. A més, el sistema permet modificar diversos gens alhora, una possibilitat impensable amb les altres tècniques.

Com que és tan fàcil i barat dissenyar i provar els ARN guies, els científics estan fent tota mena de proves per entendre millor el llenguatge genètic. Retallen i enganxen a plaer diferents segments d'ADN per veure què passa. També utilitzen la tècnica per provar medicaments en diferents cèl·lules que només es diferencien en un sol gen, així poden entendre per què els medicaments serveixen en alguns casos i en d'altres no. Milers de laboratoris d'arreu del món estan treballant amb el CRISPR per desenvolupar un gran ventall d'aplicacions mèdiques. Per exemple, si es poguessin introduir gens en el sistema immunitari d'una persona perquè perseguís les cèl·lules cancerígenes, s'obriria una nova finestra en el camp de l'oncologia. També es podria millorar l'eficàcia de les teràpies gèniques, amb les quals els metges introdueixen gens normals a les cèl·lules de persones amb malalties genètiques com ara la fibrosi quística. Ja s'estan fent proves clíniques per aconseguir un millor tractament contra el VIH. S'extreuen cèl·lules del sistema immunitari del pacient i s'editen perquè tinguin una mutació que les faci molt resistents a la infecció. Llavors es cultiven en gran nombre i es tornen a introduir al corrent sanguini del pacient, on s'espera que prosperin i es reproduixin.

Un altre dels avantatges del CRISPR respecte a les tècniques anteriors és que pot funcionar en tots els éssers vius. Fins ara hi havia moltes eines per editar bacteris i llevats, però no servien per editar els gens d'altres organismes. Amb el CRISPR es podran modificar nous tipus →

La modificació genètica ens permet fer coses tan sorprenents com les síndries cúbiques. Com que no rodolen, són molt més fàcils de manipular. James Watson (a la foto de la dreta), que va descobrir l'estructura de l'ADN juntament amb Francis Crick, és actualment un dels màxims defensors de l'edició d'embrions humans.

→ de cultius i plantes per obtenir mutacions útils. I també es podrà investigar amb molts tipus d'insectes i animals per trobar aplicacions mèdiques per a les persones. El novembre passat, als Estats Units, es va donar llum verd als primers animals transgènics per al consum humà: salmons genèticament modificats per créixer el doble de ràpid. Algunes veus crítiques temen que, si els salmons s'escapen de la captivitat, podrien reproduir-se amb els salmons salvatges i pertorbar l'equilibri ecològic. No debades el CRISPR, segons com s'utilitzi, també pot comportar molts perills. No sols perquè la tècnica no està encara del tot dominada, sinó també per les conseqüències desconegudes que podria tenir el fet de manipular un llenguatge tan complex.

Actualment ja s'està investigant un tipus de modificació genètica que, en el cas d'aplicar-se, desembocaria en un canvi permanent de tota la població d'una espècie. Per exemple, els mosquits que transmeten malalties com la malària o el zica es poden modificar no sols perquè deixin de transmetre-les –ja fa anys que això es practica– sinó també perquè passin aquest gen modificat als seus descendents en el 100% dels casos. Normalment, un gen té el 50% de probabilitats de ser transmès ja que o bé s'hereta el gen de la mare o bé el del pare, però amb l'enginyeria genètica que permet el CRISPR es podria modificar la naturalesa de tots els individus d'una espècie amb unes quantes generacions. Encara no s'ha deixat en llibertat cap d'aquests poderosos exemplars, és una decisió amb majúscules. Si bé hi ha veus que adverteixen dels perills ocults d'aquest tipus de modificacions eternes, molts investigadors consideren que hi ha milers d'espècies diferents de mosquits i que canviar la naturalesa d'unes quantes no afectaria l'ecosistema.

### Creuant el Rubicó

El núvol més fosc que plana sobre el fenomen CRISPR és sens dubte l'edició d'òvuls, d'esperma i d'embrions humans.

Quan s'editen cèl·lules somàtiques, si alguna cosa surt malament, l'únic perjudicat serà aquell individu. Per contra, si s'editen cèl·lules de la línia germinal, la modificació seria present a totes les cèl·lules del nou-nat, que alhora la transmetria als seus descendents i passaria de generació en generació. A més, per molt que s'experimentés amb animals, els efectes de l'edició genètica d'un embrió no se sabrien del cert fins que el bebè nasqués. Els problemes podrien aparèixer fins i tot al cap d'uns anys. Actualment hi ha tècniques molt més segures per evitar que els fills heretin les malalties genètiques dels seus pares. Es poden fer diagnòstics genètics dels fetus i, en el procés de fecundació *in vitro*, es poden analitzar els diferents embrions per triar només els sans.

De moment no estem ni tècnicament ni èticament preparats per fer néixer persones genèticament modificades, però també genera polèmica el simple fet d'investigar amb embrions humans utilitzant el CRISPR –tal com en va generar en el seu dia la investigació amb cèl·lules mare. No s'havia fet mai –o no s'havia dit– fins l'abril de l'any passat, quan uns científics xinesos van anunciar que havien modificat embrions humans amb el CRISPR per intentar corregir una mutació que causa una malaltia de la sang. Van utilitzar embrions inviables –no haurien pogut desenvolupar-se– per no aixecar tanta polseguera ètica, però tot i així una part de la comunitat científica va fer sonar l'alarma. Amb aquest experiment, diuen alguns, es va creuar el Rubicó, i es va obrir la porta als futurs *nens a la carta*.

Aquest febrer, quan encara no feia ni un any de l'experiment xinès, l'autoritat en fertilitat del Regne Unit va concedir permís a un grup d'investigadors per fer el mateix, alterar genèticament embrions humans. La investigació, que començarà aviat, utilitzarà embrions donats voluntàriament a la ciència –sobralles de procediments *in vitro*– que s'hauran d'eliminar set dies després de



la fertilització. L'objectiu de l'estudi és entendre millor els gens necessaris perquè un embrió es desenvolupi amb èxit i esdevingui un bebè sa. Els avortaments i la infertilitat, problemes molt comuns, no es comprenen del tot. Si s'utilitza el CRISPR per *jugar* amb els gens responsables dels primers estadis de l'embrió, es podrà veure com afecten els canvis en el desenvolupament de les cèl·lules que conformaran la placenta. Entendre-ho permetria millorar el percentatge d'èxit de les fecundacions *in vitro* perquè es podrien triar els embrions amb més opcions de créixer sans.

De passada, l'experiment servirà per veure com funciona el CRISPR en aquest camp inexplorat. I aquí rau la polèmica. "Aquesta investigació permetrà als científics refinar les tècniques per crear



tats fins que no hi hagi un gran domini de la tècnica requerida per fer-ho. La pregunta és: un cop puguem, estarà bé o estarà malament?

James Watson, que va donar el tret de sortida a la ciència genètica quan va descobrir l'estructura de l'ADN amb el seu company Francis Crick, sempre ha defensat l'edició genètica humana. No sols per curar malalties sinó també per augmentar les nostres capacitats: "Quin dret tenim a interferir en la natura? Sovint sento aquest argument. Però la natura no és producte d'un gran disseny. Ningú no ha escrit un llibre. Només és producte de milions d'anys d'evolució, una evolució que depèn de canvis arbitraris en els missatges genètics que fan que uns organismes siguin més aptes per sobreviure que altres". Així, Watson considera que la imperfecció és només un *error* de l'evolució, i que els humans tenen dret a triar si volen millorar i sofisticar la seva naturalesa o la dels seus fills a través de la tecnologia. Que els canvis es fessin estrictament per evitar malalties genera poques preguntes ètiques, però què passaria si s'utilitzés el domini de la tècnica amb

fins capriciosos i es desenvolupés un mercat genètic en què els pares poguessin dissenyar els seus fills, i fer-los més alts, més forts, més intel·ligents o més dotats per a la música, la pintura o les matemàtiques? Molts adverteixen de les injustícies que això generaria entre els humans editats i els no editats. Segons Watson, però, la natura adjudica uns gens millors a unes persones que a unes altres i és precisament la tecnologia la que podria ajudar a compensar aquesta "injustícia genètica", de manera que igualés les oportunitats entre persones. Aquest argument l'aplica en tot: "Hi ha gent que pensa que seria terrible si féssim totes les noies boniques. Jo penso que seria fantàstic!"

A banda de les consideracions morals, molts científics consideren que la diversitat humana és un valor útil que ha fet avançar la nostra espècie, i adverteixen dels perills d'apostar per un determinat tipus d'intel·ligència o de físic en funció de les modes culturals d'un determinat moment. El debat és servit. De moment, l'únic que queda clar és que, per a bé o per a mal, el CRISPR ha arribat per quedar-se. ●

bebès genèticament modificats, i els assessors científics de molts Governos ja han decidit que estan a favor de permetre-ho". Són paraules del genetista David King, director de l'organisme britànic Human Genetics Alert. Per contra, n'hi ha que es mostren esperançats davant dels efectes transformadors que podria tenir l'edició d'embrions humans. En una cimera científica sobre el tema celebrada el desembre passat a Washington, el genetista de Harvard Dan McArthur va piular: "Predicció: els embrions dels meus néts hauran estat analitzats i editats. Seran humans igual que els d'ara. Serà com vacunar-se".

El debat és més moral que tècnic. La comunitat científica té clar que no es pot experimentar lliurement amb humans i que per tant no podran néixer nens edi-