

**Los investigadores piensan lo impensable: CRISPR podría llegar a revertir enfermedades neurológicas demoledoras ([LINK](#))**

Por SHARON BEGLEY (STAT News) | 10 de abril de 2018

La hija de Monica Coenraads nunca ha hablado desde que balbuceó "duck!" ("pato") mientras estaba tomando un baño poco antes de su primer cumpleaños, y nunca ha caminado. Chelsea perdió la habilidad de sujetar su taza con asas y dejó de responder cuando Coenraads jugaba al "puedes tocarte la nariz?". No puede usar sus manos, y se debe alimentar mediante un tubo, cosas que son tristemente comunes en niñas con Síndrome de Rett severo, un desorden que normalmente se inicia cuando las niñas son bebés y se debe a una mutación genética.

Puede parecer poco probable, entonces, que una condición tan devastadora esté cerca de los primeros puestos en la línea de desórdenes del cerebro que los investigadores esperan poder tratar algún día con tecnologías de edición, como [CRISPR](#). Por "tratar" no se refieren tan solo a evitar que la enfermedad vaya a más. Lo que buscan es revertir el daño y dar una segunda oportunidad al cerebro: CRISPR penetraría en el cerebro del paciente que ha vivido con el desorden durante años y repararía la mutación que la ha causado, liberando la capacidad neuroplástica del cerebro para tejer nuevos circuitos, hacer crecer nuevas neuronas o, simplemente, hacer bien lo que ha hecho mal mientras el gen mutado ha estado tomando las riendas.

Esta posibilidad, dice Coenraads, directora ejecutiva de Rett Syndrome Research Trust, "da a cada padre de un hijo con desorden del neurodesarrollo esperanza".

Esta no es solo la visión de alguien que necesita creer. La pregunta caliente en la intersección entre cerebros y genes es si la edición genética como CRISPR podrá revertir desórdenes cerebrales como el autismo, el Síndrome de X Frágil, la demencia frontotemporal, la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia y otros.

"La respuesta es sí", dice el neurocientífico del MIT Guoping Feng. "No solo es posible, sino que será un éxito. Habrá problemas técnicos, pero los vamos a resolver".

Hay grandes retos por delante en el camino de CRISPR'ar los cerebros dañados, y los investigadores son muy conscientes de que los éxitos en ratones suelen seguirse de fracasos en pacientes. Hacer este trabajo requiere de un enorme salto respecto a las enfermedades que los investigadores están ahora mismo pensando en tratar con CRISPR. Para curar la [anemia drepanocítica vía CRISPR](#), por ejemplo, debería bastar con cambiar a la producción de glóbulos sanguíneos normales, lo que en ratones se puede hacer mediante una simple edición de ADN. Para curar [algunas formas de ceguera](#), debería bastar con eliminar el gen que inutiliza los foto-receptores del ojo. Foto-receptores sanos, visión restaurada.

El cerebro es, no hace falta decirlo, enormemente más complejo que los glóbulos sanguíneos o los foto-receptores. Y una vez que se ha conectado mal, según el pensamiento tradicional, ya no hay nada que hacer.

"Tenemos esta idea de que, si no se construye bien el cerebro durante el desarrollo, no se puede revertir", dice el neurobiólogo Alcino Silva del Instituto de Investigación Cerebral de la

UCLA. "Algunos cambios en la arquitectura del cerebro durante el desarrollo son drásticos, eso puede ser cierto. Pero en más de 30 estudios hemos visto que cuando se interviene en ratones adultos a menudo se puede revertir totalmente" una enfermedad neurológica.

Él y otros basan su optimismo en la habilidad del cerebro de cambiar su estructura, conectándose y, por tanto, funcionar en respuesta a las circunstancias. Tras un derrame, por ejemplo, los cerebros adultos pueden, con terapia, utilizar regiones sanas para que asuman las tareas de las dañadas. Actualmente, cada vez más estudios muestran que ajustes genéticos pueden deshacer media vida de anormalidades del cerebro.

Hace dos años, Feng del MIT y sus colegas "[rescataron](#)" ratones adultos que tenían una mutación causante de desórdenes de tipo autista (la mutación causa cerca de un 1% de todos los casos del espectro autista en las personas), dándoles la versión sana del gen, llamada Shank3, con una técnica anterior a CRISPR. Por primera vez en sus vidas, los ratones preferían juntarse y socializar con extraños (de la variedad roedora) que estar con objetos inanimados. Y cesaron de lamer y morder violentamente, actitud que les había hecho tener una piel como si hubieran sido víctimas de un escuadrón de polillas.

Una vez el Shank3 normal empezó a funcionar, el cerebro de los ratones también cambió a mejor. Shank3 produce una proteína que, cuando está sana, estabiliza las sinapsis y permite la transmisión fluida de señales de una neurona a otra. "Sin ella, nuestras sinapsis son anormales", dice Feng, "y cada input sensorial que llega es anormal" - que es tal vez la razón por la que las personas con autismo suelen percibir sonidos intensos y otros estímulos del ambiente de manera intolerable. Tras la reparación del Shank3, las neuronas trabajaron de manera más normal e hicieron sinapsis numerosas y más estables.

El enfoque de Feng no ha llevado a que se pruebe en personas; el camino pre-CRISPR de reparar el gen que insertó es seguramente demasiado burdo para una terapia humana. Pero fue la primera demostración que, incluso después de que aparezcan síntomas de autismo en un ratón, e incluso después de que las neuronas y los circuitos hayan tomado un camino totalmente desastroso, la patología es reversible.

"Tengo grandísimas esperanzas en que se puede entrar con CRISPR y arreglar un gen incluso en adultos", que es la razón por la que los investigadores experimentan con ratones adultos, dice Feng. Estas reparaciones podrían ser "altamente beneficiosas e incluso una cura, porque el cerebro puede reconectarse".

Investigadores y defensores de los pacientes tienen las mismas esperanzas para el Síndrome de Rett. En este desorden, una mutación en un gen del cromosoma X inutiliza una proteína llamada MeCP2 que regula multitud de genes, incluyendo algunos que afectan a neuronas. Como resultado, las neuronas no maduran adecuadamente y no crecen las suficientes espinas dendríticas para generar las conexiones necesarias para que aparezcan circuitos portadores de información, con lo que pacientes como Chelsea son incapaces de moverse o hablar.

Hace más de una década, investigadores [diseñaron genéticamente ratones](#) en los que se podía apagar o encender el gen para MeCP2 como un interruptor de luz. Cuando el gen estaba deshabilitado, el ratón desarrollaba un cerebro y conductas tipo Rett. Pero al encenderlo,

incluso ya entrados en la edad adulta, se revertían los síntomas neurológicos. "No podías distinguirlos de ratones normales", dice Coenraads. "Si restauras MECP2 a cualquier edad del ratón, cada síntoma que se probó volvió a ser normal o casi normal": una cura.

Ese estudio, como el experimento Shank3, abrió la puerta a la posibilidad de curar una enfermedad cerebral demoledora. Pero las herramientas genéticas necesarias no existían. Con CRISPR, sí existen.

Con 600.000 dólares del grupo de Coenraads, el biólogo Rudolf Jaenisch y sus colegas del Instituto Whitehead del MIT están [usando CRISPR](#) para rescatar los cerebros de ratones dañados por una MeCP2 mutada. Aunque la fama de CRISPR se asienta en su capacidad para reparar genes que causan enfermedades, también puede conseguir ajustes moleculares que enciendan o apaguen genes, según [descubrió](#) Jaenisch en el año 2016. Para el Rett, se planea utilizar CRISPR para encender la copia silente pero sana del gen MECP2 que la mayoría de pacientes tiene.

Está intentando algo similar para el Síndrome de X Frágil, la causa más común de discapacidad intelectual en niños varones. Cuando [CRISPR eliminó](#) las moléculas silenciadoras de genes en el gen FMR1 en neuronas que crecían en mesas de laboratorio, informó Jaenisch este año, la actividad eléctrica de las neuronas - previamente caótica como una tormenta de verano - volvía a la normalidad. El siguiente paso es ver si esto funciona en los cerebros de los ratones.

A pesar de la habilidad del cerebro de recuperarse tras años de desarrollo anormal, hay enormes obstáculos en la manera en que CRISPR lo vuelve sano.

Un reto es identificar qué ADN necesita reparación. Aunque la forma de autismo Shank3, el Síndrome de Rett, X Frágil y otros pocos trastornos del cerebro están causados por un solo gen - lo que hace el objetivo obvio - otros no son tan claros. Alrededor de [108 genes](#) están implicados en la esquizofrenia, por ejemplo; no será tan trivial elegir el objetivo.

Además, CRISPR solo puede insertar un gen reparado en el genoma de células en proceso de división. Las neuronas no se dividen, aunque los investigadores tienen algunas ideas sobre cómo hacer que las neuronas acepten el ADN reparado igualmente. Y no está claro si los virus, que son la manera normal de llevar CRISPR a las células, pueden llevar los paquetes de genoma editado solo a las células correctas. Hay centenares de tipos de neuronas y otros tipos de células cerebrales, pero solo algunas están implicadas en un trastorno cerebral concreto.

"El mayor reto de llevar [CRISPR] al cerebro es saber cómo meterlas en tipos celulares específicos", dijo Patrick Hsu del Salk Institute, quién el mes pasado [informó](#) de haber usado un nuevo sistema CRISPR para reparar neuronas humanas en mesas de laboratorio que contenían una mutación que causa demencia frontotemporal. "Eso es lo que realmente va a *'mover el queso'*".

Los principales investigadores que usan CRISPR para reparar cerebros ven solucionable esta cuestión. Por ejemplo, pegar ciertas moléculas a CRISPR hace que éste solo actúe sobre células gliales o solo sobre neuronas, dice Hsu, aunque la tecnología es todavía imperfecta.



Los neurocientíficos llevan [una década](#) diciendo que el éxito en la reversión de ciertos desórdenes del neurodesarrollo en ratones adultos significa que los cerebros humanos dañados no son una causa perdida. Ahora, con CRISPR, las herramientas genéticas pueden estar preparadas para afrontar el reto.

“Hace veinte años habríamos dicho: no, la edición genética no puede solucionar enfermedades del cerebro donde los genes actúan pronto y producen muchas clases de problemas de conexión”, dice el Dr. Daniel Geschwind, un neurogenetista de la UCLA. “Pero estudio tras estudio nos muestra que el [cerebro] es modificable incluso en la edad adulta. Tenemos que ser optimistas”.

\*PUBLICADO CON EL PERMISO DE STAT NEWS

[Artículo original](#)