

Ariel

EL CATALIZADOR

THOMAS R. CECH

PREMIO NOBEL DE QUÍMICA

La Biblia del ARN
escrita por el científico
que lo descubrió:
todo lo que
necesitamos saber
sobre su naturaleza,
su funcionalidad y sus
aplicaciones presentes
y futuras está aquí

5 DE MARZO A LA VENTA

**MATERIAL EMBARGADO
HASTA PUBLICACIÓN**



AUTOR DISPONIBLE PARA ENTREVISTAS

PARA AMPLIAR INFORMACIÓN

Laura Fabregat | RESPONSABLE DE COMUNICACIÓN ÁREA DE ENSAYO
682 69 63 61 | lfabregat@planeta.es

SINOPSIS

CÓMO EL ARN SE CONVIRTIÓ EN LA CLAVE DEL ORIGEN Y EL FUTURO DE LA VIDA

El ácido ribonucleico (ARN) ha transformado nuestra comprensión de la regulación genética, abriendo puertas a múltiples y relevantes aplicaciones biotecnológicas y médicas en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades, así como en el desarrollo de nuevas terapias. Pero estos avances no hubieran sido posibles sin el trabajo previo de Thomas R. Cech, que ganó el Nobel de Química hace treinta años al descubrir la potencia catalítica del ARN y que explica por primera vez en este libro qué hace tan especial a esta molécula y por qué puede ser la solución a muchos de nuestros problemas de salud e, incluso, albergar la respuesta a si estamos solos o no en el universo.



EL AUTOR

THOMAS R. CECH (Chicago, 1947) es un químico, bioquímico y profesor universitario estadounidense premiado mundialmente por su trabajo. El área principal de sus investigaciones es la del proceso de transcripción genética del núcleo de las células, y cómo el código genético del ADN se transcribe en ARN. En 1989 fue galardonado, junto con Sidney Altman, con el Premio Nobel de Química por los descubrimientos de los procesos químicos de propiedades catalizadores del ácido ribonucleico.

«Tom Cech, uno de los mejores biólogos moleculares del mundo, ha escrito una canción de amor al ARN. En El catalizador, revela las muchas cosas que hace y que su primo más famoso, el ADN, no puede hacer. El ARN emerge como materia heroica, y es probable que los lectores sucumban también a sus encantos.»

Harold Varmus, premio Nobel
y exdirector de los Institutos Nacionales de Salud

«El catalizador nos cuenta las muchas historias improbables, pero ciertas, que hay detrás del ascenso del ARN que le han llevado a convertirse en la molécula de este siglo. Con metáforas creativas, Cech confiere vida a la ciencia, a los científicos y al propio ARN.»

Carol Greider, premio Nobel y catedrática
de Biología Molecular,
Celular y del Desarrollo
en la Universidad de California en Santa Cruz

«El ARN es la molécula misteriosa y mágica de la vida, esencial para el funcionamiento de las células vivas, necesaria para reflexionar sobre el origen de la vida y cada vez más útil para prevenir y tratar enfermedades. Este libro, magníficamente escrito por el mayor experto mundial en ARN, constituye una lectura esencial para cualquier persona interesada en las ciencias biológicas y médicas.»

Paul Nurse, premio Nobel
y autor de *¿Qué es la vida?*

ALGUNOS EXTRACTOS DE LA OBRA

«Este libro es una guía que te ayudará a entender cómo el ARN (literal y metafóricamente) se hizo viral, cómo pasó de ser un tema misterioso que interesaba sobre todo a los bioquímicos a convertirse en un asunto de primer orden que está configurando el futuro de la ciencia y la medicina.»

«Aunque el ADN haya dominado la investigación biológica en el pasado, el ARN se ha convertido claramente en el centro de atención del futuro. Ya se empieza a decir que el siglo XXI es la era del ARN, y a este siglo aún le queda mucho camino por recorrer.»

«Lo primero que hay que entender sobre el ARN es que hace muchas cosas maravillosas. Sí, puede almacenar información, igual que el ADN. Por ejemplo, muchos de los virus que nos infectan no necesitan ADN; sus genes están hechos de ARN, lo que les viene muy bien. Pero el almacenamiento de información es solo el primer capítulo. A diferencia del ADN, el ARN desempeña numerosas funciones activas en las células vivas. Puede actuar como enzima, empalmando y cortando otras moléculas de ARN o ensamblando proteínas (la materia de la que está hecha la vida) a partir de bloques de aminoácidos. Mantiene activas las células madre y previene el proceso de envejecimiento añadiendo ADN en los extremos de nuestros cromosomas. Como guía de la técnica de edición genética conocida como CRISPR, nos permite reescribir el código de la vida. Y muchos científicos creen que el ARN esconde el secreto del origen de la vida en nuestro planeta.»

Primera Parte - LA BÚSQUEDA

«En este libro cuento la historia del ARN en dos partes. La primera es la historia de cómo el ARN pasó a ser conocido como el gran catalizador de la vida. Empezamos en la década de 1950 con los experimentos gracias a los cuales se descubrió cómo el ARN dirige la construcción de las proteínas que realizan la mayoría de las funciones esenciales de los órganos vivos, desde mantener unidas las células hasta metabolizar los alimentos.»

«A mediados de la década de 1960, a algunos científicos les pareció que la historia del ARN había terminado. Cada ARNm dirigía la síntesis de una proteína diferente basándose en un código que se había podido descifrar. En la síntesis de proteínas intervenían otros dos tipos de ARN estables: los ARN de transferencia, que conectaban cada codón de ARNm con el aminoácido correspondiente, y los ARN ribosómicos, que (como veremos con más detalle más adelante) construían la proteína. Incluso hoy en día, mucha gente piensa que el ARN solo sirve para lo que acabo de explicar. Lo ven como un currante a las órdenes del ADN, que engrasa las ruedas de la maquinaria celular que transforma el código de la vida en la materia de la vida. Por supuesto, ese proceso biológico es esencial para la supervivencia de todos los seres vivos de la Tierra. Y si realmente fuera el final de la historia del ARN, seguiría siendo un logro colosal para nuestra minúscula molécula. Pero resulta que **la mensajería es solo el primero de los muchos superpoderes del ARN.**»

Un hallazgo que vale un Nobel

«El gran descubrimiento fue saber que el ARN, mediante una curiosa transformación llamada ***splicing*** (ajuste o corte y empalme en castellano), es responsable de que los seres humanos podamos hacer mucho más con la información de nuestro ADN que, por ejemplo, un hongo, un gusano o una mosca. A partir de ahí, la historia del libro da un giro personal. Cuento cómo mi equipo descubrió **moléculas de ARN catalíticas llamadas ribozimas**, cuya existencia violaba lo que se consideraba una regla básica de la naturaleza: que las enzimas deben ser proteínas. **Este descubrimiento me valió el Premio Nobel de Química de 1989** y marcó un punto de inflexión en la historia del ARN. Desde aquel momento, el mundo de la ciencia empezó a ver esta molécula no como un mensajero pasivo, un actor secundario en la química de la vida, sino como la estrella del espectáculo.

«El descubrimiento del ajuste o *splicing* reveló que **el ARN mensajero no siempre es una copia directa de la información almacenada en la doble hélice del ADN**. En los

organismos superiores, incluido el ser humano, el ARN que acabará convirtiéndose en ARNm se copia primero literalmente del ADN, incluidas las grandes interrupciones del código, los intrones. Pero el ajuste del ARN elimina los intrones, une las secuencias codificantes y produce el ARNm que sale del núcleo celular para unirse a los ribosomas. A primera vista, este proceso parece increíblemente ineficaz; ¿qué pretende la naturaleza interrumpiendo las secuencias codificantes de los genes con intrones, solo para empalmarlas de nuevo a nivel del ARN? Pero toda esta gimnasia tiene su lado positivo. **El hecho de que el ajuste del ARN pueda producirse en lugares alternativos confiere a un genoma limitado una versatilidad antes inimaginable y contribuye a que seamos quienes somos.»**

El mapa del ARN

«El siguiente gran reto fue trazar el mapa de las maravillosas formas que adopta el ARN para llevar a cabo sus múltiples milagros (un esfuerzo que superó incluso al del gran James Watson con su éxito al resolver la estructura del ADN).»

«Tanto el grupo del MIT como el de Cold Spring Harbor empezaron cartografiando la ubicación de los genes en el cromosoma del adenovirus. No esperaban que esto condujera a ningún gran descubrimiento; con esa cartografía pretendían encontrar el marco necesario para trabajos posteriores destinados a comprender cómo se expresaban los genes víricos. Cuando los investigadores compararon el ADN vírico con su copia de ARNm hallada en el citoplasma celular, esperaban encontrar las secuencias de ADN y ARNm sincronizadas de un extremo a otro. Y eso era lo que habría ocurrido en las bacterias.

En cambio, descubrieron que habían desaparecido grandes porciones internas del ARNm (que habrían estado presentes si el ARNm fuera una copia directa del ADN). **Parecía que se había producido un ajuste (más conocido por el término inglés *splicing* [corte y empalme]): algunos fragmentos centrales se habían eliminado y las secuencias adyacentes aparecían unidas.** Los investigadores se vieron obligados a concluir que las

regiones codificantes del gen del adenovirus no eran continuas, sino que estaban divididas y separadas por tramos de ADN no codificante que ahora llamamos intrones.

El público del laboratorio de Cold Spring Harbor quedó estupefacto. El propio Jim Watson, que se encontraba en la sala aquel día, calificó el descubrimiento de “bombazo”.»

Energía en movimiento

«A continuación, descubrimos que **el ARN es la fuente secreta de energía del ribosoma**, la “nave nodriza” de nuestras células que lee el código contenido en los ARN mensajeros y lo utiliza para sintetizar las proteínas, que impulsan gran parte de la vida.»

«Los **ARN autoempalmantes** parecían echar por tierra uno de los principios básicos de la biología: que todas las enzimas son proteínas. No es que Sumner estuviera muy equivocado. De hecho, la mayoría de las enzimas son proteínas. Sin embargo, todos estos ARN autoempalmantes hicieron especular con la posibilidad de que hubiera existido una época antigua, antes de la aparición de las proteínas, en la que las ribozimas dominaban la catálisis. Esos descubrimientos también suscitaron especulaciones sobre la posibilidad de que hubiera **catalizadores de ARN, aún por descubrir en la naturaleza, que llevaran a cabo todo tipo de reacciones deslumbrantes que hasta entonces se creían exclusivas de las proteínas**. Y, efectivamente, resultó que un tipo muy distinto de ARN con actividad catalítica estaba a la vuelta de la esquina, esperando a ser descubierto.»

«**El ARN de transferencia**, el adaptador que reconoce un codón de ARNm en un extremo y transporta el aminoácido correspondiente en el otro, es un buen ejemplo. Inicialmente se transcribe con ARN extra situado al principio del adaptador, y este apéndice debe cortarse (en una base determinada) para que el ARNt sea funcional. Una enzima que corta el ARN se denomina **ribonucleasa, abreviada ARNasa**, y la enzima particular que corta las secuencias extra no deseadas que preceden al ARNt se denomina *ribonucleasa P* (ARNasa P). La P es por procesamiento.»

Diseño de fármacos

«Dado que la resistencia a los antibióticos es tan común, los científicos no tuvieron problemas para hacerse con varios ribosomas resistentes a dichos fármacos. En cada uno de los casos, se plantearon la pregunta: ¿dónde está la mutación que confiere resistencia a los antibióticos? ¿Está en el ARN ribosómico o en una de las numerosas proteínas ribosómicas? **A partir de la década de 1970, los científicos secuenciaron el ARN ribosómico y las proteínas ribosómicas de las células resistentes a los fármacos y encontraron ejemplos de ambas situaciones.** En algunos casos, un cambio en la secuencia de aminoácidos de una proteína ribosómica confería resistencia a los antibióticos. Pero en otros, el cambio se producía en la secuencia de bases de uno de los ARN ribosómicos. Estos últimos casos respaldaron la idea, aún incipiente, de Harry Noller, Carl Woese y sus colegas de la comunidad de investigadores del ARN de que el ARN ribosómico era fundamental para la función ribosómica.»

«Las diversas estructuras de los ribosomas ofrecen a la comunidad biomédica **una nueva y poderosa herramienta para combatir las bacterias resistentes a los antibióticos.** En lo que se denomina diseño de fármacos basado en estructuras, los científicos examinan la superficie de una proteína causante de enfermedad o, en el caso de los antibióticos, cualquier proteína esencial de una bacteria patógena. Cuando encuentran una hendidura en una parte funcionalmente crítica de la molécula diana, utilizan programas informáticos de “acoplamiento” para predecir la forma de una pequeña molécula de fármaco que rellenaría la hendidura: una llave inglesa que encaja en la maquinaria. Por tanto, lo más importante es que **no se puede diseñar un fármaco basado en la estructura sin un modelo detallado de la misma, pero ahora ya podemos conocer la estructura de los ribosomas.**»

La inteligencia artificial al rescate

«Aprovechar la sabiduría de la multitud es una forma única de resolver estructuras de ARN. Pero es más probable que el futuro de este campo pase por sustituir la capacidad intelectual humana por el aprendizaje automático.»

«En los cuatro rompecabezas de ARN analizados, el método de Das-Dror basado en IA proporcionó un modelo más preciso que el enviado por cualquier participante. Aún no es perfecto, pero va camino de convertirse en una herramienta fiable para la comunidad. **Se vislumbra un futuro en el que este tipo de estructuras se resolverán sin necesidad de ir al laboratorio**, una perspectiva emocionante para el progreso científico, pero bastante triste para los que nos hemos pasado la vida preparando recetas moleculares en el laboratorio y saboreando los resultados.»

¿Cómo empezó la vida en nuestro planeta?

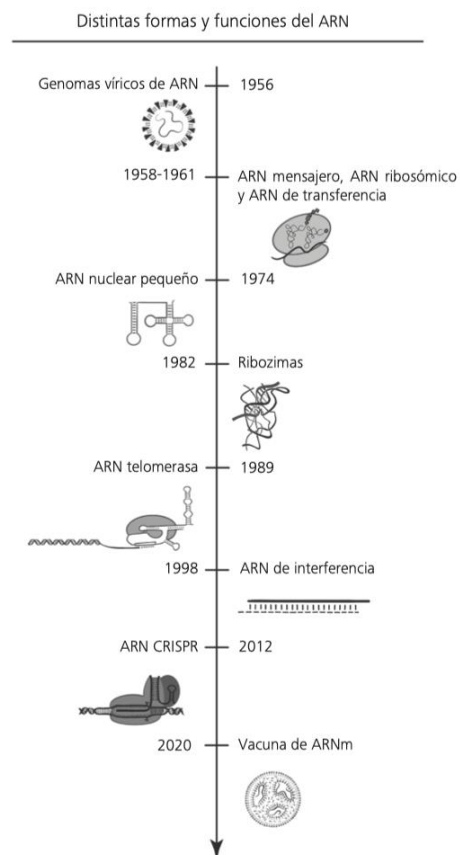
«Si la vida significa replicación, entonces debe haber algunas instrucciones, alguna información, que se transmita de una generación a la siguiente. En las formas de vida modernas, esa información se encuentra en la doble hélice del ADN. Pero, aunque el ADN nos proporciona el manual de instrucciones para la vida, no puede copiarse a sí mismo sin ayuda externa. Unas pequeñas máquinas proteínicas llamadas replicasas actúan como fotocopadoras moleculares, copiando cada cadena parental de ADN en una cadena hija, convirtiendo una doble hélice en dos copias. Esto explica por qué el origen de la vida se considera a menudo la madre de todos los problemas tipo “**¿fue primero el huevo o la gallina?**”. **Los científicos nunca han podido averiguar qué fue primero**, si la molécula informativa, el ADN, o la molécula funcional, la proteína que la reproduce. Ambas cosas tuvieron que surgir de manera simultánea, pero la idea de que algunas reacciones químicas aleatorias pudieran haber producido ADN y su máquina copiadora impulsada por proteínas al mismo tiempo y exactamente en el mismo lugar parecía inconcebible.»

«En 2019 se produjo un gran avance en el laboratorio del bioquímico alemán Thomas Carell. Comenzando con **moléculas que podrían haber existido en la Tierra prebiótica**, el equipo de Carell descubrió que los ciclos entre condiciones húmedas y secas permitían que los cuatro nucleótidos se acumularan en un recipiente. Es muy probable que el medio ambiente de la Tierra primitiva pasara por condiciones húmedas y secas: el día seguía a la noche, igual que ahora, y las gotas de agua y los compuestos disueltos que se condensaban en las rocas en el frescor de la noche habrían empezado a evaporarse cuando aparecían los rayos solares. Esta evaporación concentraría primero los

compuestos disueltos en el agua, lo que favorece las reacciones químicas, antes de que las gotas se secan por completo. No se trata de elaborar un retrato de una Tierra ancestral apacible. En aquella época, la Tierra era un lugar violento, lleno de tormentas eléctricas, bombardeos de cometas, erupciones volcánicas y una potente radiación ultravioleta procedente del Sol. **Este duro entorno aportaba la energía necesaria para impulsar las reacciones químicas.»**

«Aunque era emocionante ver cómo se formaban estos segmentos cortos de ARN sin ninguna enzima que impulsara su ensamblaje, la reacción era extremadamente lenta e ineficiente. **Las ribozimas podían ser el ingrediente que faltaba.** ¿Y si uno de los trozos de ARN producidos de forma aleatoria por Leslie fuera lo bastante largo y tuviera la secuencia de nucleótidos adecuada para poder plegarse y funcionar como catalizador capaz de copiarse a sí mismo? Entonces, **en lugar de crecer a trompicones, el ARN podría reproducirse por completo, y ese sería el tipo de replicación que habría permitido al ARN ser la molécula milagrosa que catalizó la vida en la Tierra.**

La probabilidad de que esto ocurra de forma espontánea es casi seguro mucho menor que la de que te toque la primitiva. Pero el juego del ARN prebiótico se jugaría en millones de lugares de toda la Tierra. Si se tarda cien millones de años en encontrar un ganador, no hay problema: la vida puede esperar.»



SEGUNDA PARTE - LA CURA

«Mientras que en la primera parte del libro describo cómo el ARN sustenta la vida, en la segunda explico **cómo el ARN puede mejorar y prolongar la vida** más allá de los límites actuales de la naturaleza.»

¿Es la fuente de la juventud una trampa mortal?

«La proliferación controlada de células madre permite al cuerpo humano renovarse, y este proceso vital no sería posible sin la telomerasa. Sin embargo, **aunque la telomerasa es clave para el buen funcionamiento de las células madre, también es un rasgo distintivo de la mayoría de los cánceres.**»

«El hecho de que la telomerasa pueda conseguir que las células humanas sean inmortales, manteniéndolas en continua división en el laboratorio sin sufrir senescencia, es un hecho científico. Pero eso se ha utilizado, por desgracia, para sugerir que **un aumento del nivel de telomerasa podría alargar la vida humana. Es una idea demasiado simplista:** si nuestras células no mueren, nosotros tampoco moriremos.»

«Dado el terrorífico poder que la telomerasa confiere a las células tumorales, la esperanza sería **encontrar una forma no de potenciar sino de inhibir la telomerasa en los tumores o de evitar su activación.** Pero para ello, los científicos tendrían que resolver otro misterio: cómo se reactiva la telomerasa en los tumores.»

Cortocircuitando enfermedades

«¿Podría utilizarse alguna versión de la tecnología del ARNpi para luchar también contra el aumento de las enfermedades neurodegenerativas? Dada la promesa científica de esta técnica y la creciente necesidad médica, **los investigadores no renuncian a hacer llegar el ARNpi al cerebro.**»

«En 2022, Alnylam anunció un nuevo programa en colaboración con Regeneron, la empresa biotecnológica conocida por su **tratamiento con anticuerpos contra el COVID-19, para hacer frente a la enfermedad de Alzheimer.** En concreto, están desarrollando

ARNpi dirigidos al ARNm de la proteína precursora del amiloide. Esperan que la reducción de los niveles de esta proteína disminuya proporcionalmente la formación de placas beta-amiloides. Sustituyendo la anterior “asa” del ARNpi dirigida al hígado por una nueva asa, ya han conseguido silenciar la proteína precursora del amiloide en el sistema nervioso central de ratones de forma segura y eficaz.»

Las vacunas de ARNm

«El ARN no solo nos cura; también puede matarnos. El ARN es el material genético de muchos de los virus más mortíferos de la historia, desde el virus de la polio hasta el SARS-CoV-2. Mientras que estos virus convierten al ARN en un villano, las vacunas de ARNm nos muestran su cara más amable, protegiéndonos no solo del COVID-19 sino también, quizá, del cáncer y de muchas otras enfermedades.»

«Recuerdo cuando las vacunas de ARNm aparecieron en los titulares en la primavera de 2020. Los periodistas y los usuarios de las redes sociales hablaban del ARNm como si fuera una sustancia extraña, un nuevo medicamento. **Muchos no se daban cuenta de que, aunque el ARNm estaba siendo descubierto para su uso como vacuna, también era una parte natural y esencial de cada célula de nuestro cuerpo y de cada célula de cualquier otro organismo de la Tierra.** Esta falta de comprensión contribuyó a alimentar el temor de que las vacunas de ARNm fueran de algún modo peligrosas.

Pero no solo la ignorancia sobre la naturaleza del ARNm contribuyó a la desconfianza hacia las vacunas. Otro factor fue la fulgurante rapidez con la que aparecieron. Resulta asombroso que las vacunas de ARNm, seguras y eficaces, se concibieran, fabricaran, probaran y aprobaran para su uso de emergencia en el plazo de un año. El desarrollo de otros tipos de vacunas suele requerir entre seis y ocho años.

¿Cómo lo consiguieron tan rápidamente? La respuesta corta es que no fue así. Aunque la vacuna para el COVID-19 apareció en un tiempo récord, se basó en décadas de avances científicos. Puede ser útil pensar en la vacuna como si fuera un rompecabezas. Fue impresionante ver lo rápido que se resolvió, pero todas las piezas ya estaban sobre la mesa cuando surgió la pandemia. El reto era averiguar cómo encajarlas. Y la recompensa adicional por resolver el rompecabezas fue darnos cuenta de que los

conocimientos adquiridos podían servir para desarrollar vacunas de ARNm contra nuevos virus y otras enfermedades potencialmente mortales.»

¿Una vacuna contra el cáncer?

«Los próximos retos que pondrán a prueba las vacunas de ARNm se dirigirán no solo contra otros virus, sino también contra el cáncer. Recordemos que **tanto BioNTech como Moderna habían estado buscando vacunas contra el cáncer antes de dejarlo, por todos nosotros, y pasarse al COVID-19.**»

«¿Cómo funcionaría, aunque solo fuera en teoría, una vacuna contra el cáncer? La respuesta puede no ser obvia. Las vacunas víricas tienen sentido: el virus es un invasor extranjero, distinto de la biología humana, por lo que el sistema inmunitario humano lo reconocería como extraño y trataría de destruirlo. La proteína de la espícula del SARS-CoV-2 es un buen ejemplo: es específica del virus y está completamente ausente en un ser humano no infectado, por lo que la proteína proporciona una advertencia inequívoca. **Hay algunos cánceres que se sabe que están causados por virus** (por ejemplo, la mayoría de los cánceres de cuello uterino están causados por el virus del papiloma humano), por lo que, una vez más, es fácil entender por qué la vacunación con Gardasil de Merck está salvando tantos miles de vidas que antes se perdían a causa de ese cáncer: si no hay infección vírica, no hay cáncer. **Sin embargo, la mayoría de los cánceres no están causados por un virus, sino por procesos celulares normales que se tuercen.**»

«**Se podría fabricar una vacuna contra el cáncer porque los tumores producen proteínas aberrantes que no se encuentran en el tejido humano sano.** Las mutaciones del ADN, provocadas por agentes mutágenos como el humo del tabaco (cáncer de pulmón) o la luz ultravioleta (melanoma), producen proteínas mutadas que pueden provocar cáncer. Como parte de su vigilancia inmunitaria, las células tienen un mecanismo natural para trocear las proteínas y presentarlas en su superficie externa donde pueden ser analizadas por las células T. **Si los trozos de proteína están mutados, las células T los ven como “extraños” y matan a la célula que los presenta.** La lógica

básica es que, si se observa que una célula produce una proteína vírica o una proteína mutada, es probable que esté infectada o sea cancerosa y, en cualquier caso, debe ser sacrificada por el bien del organismo.»

Tecnología CRISPR

«El ARN logra su venganza definitiva sobre el ADN al ser el protagonista que hay tras lo que conocemos como **CRISPR, una tecnología que nos da la capacidad de remodelar el propio ADN**. El sistema CRISPR ha revolucionado la investigación científica básica, y dentro de nada se podrá utilizar en medicina y en la ralentización del proceso del cambio climático. Curiosamente, la misma versatilidad que le permite desempeñar muchas funciones vitales en la naturaleza también convierte al ARN en la herramienta perfecta para los ingenieros biomédicos que ahora están redefiniendo la vida tal y como la conocemos.»

«La tecnología CRISPR nos permite modificar los genes de prácticamente cualquier organismo, desde mosquitos a maíz o seres humanos. Aunque mucha gente asocia CRISPR con la tecnología de ingeniería genética, sus componentes operativos se descubrieron en realidad como un proceso natural en las bacterias, que lo utilizan para evitar los ataques de los virus conocidos como fagos de los que hemos hablado en páginas anteriores. La guerra entre las bacterias y sus virus lleva produciéndose desde hace más de mil millones de años, y siempre que uno de los bandos inventa un nuevo ataque, el otro contraataca con otro. Así que, en cierto sentido, **el sistema CRISPR, que funciona contra los virus basados en el ADN, no es especial, sino solo uno de los muchos sistemas de protección contra los fagos. Pero es el primero que ha sido incorporado a un kit de ingeniería genética, y su enorme poder se debe al ARN.**»

«La actual es una época apasionante para la investigación CRISPR, ya que cada año **aparecen nuevas innovaciones**. La técnica original de edición de genes (en la que se utiliza el ARN guía Cas9 para cortar el ADN cerca de un sitio diana, y el ADN que se suministra como plantilla donante para la recombinación homóloga) sigue estando muy presente y se perfecciona constantemente. También se están desarrollando varias

estrategias basadas en el Dead Cas9, que aprovechan el poder de “búsqueda” del ARN guía Cas9, pero evitan el corte del ADN; el editor de bases de David Liu es uno de esos enfoques. Otros científicos están investigando sistemas CRISPR alternativos que utilizan parientes de Cas9, entre ellos una enzima llamada Cas12a que, al parecer, corta el ADN de tal forma que modifica las probabilidades de reparación del ADN a favor de la recombinación homóloga frente a la NHEJ. Esto nos coloca en una buena posición al contar con un conjunto diverso de herramientas CRISPR, lo que significa que, si uno de los enfoques se queda corto para una terapia, tenemos planes alternativos.»

Una mirada ética

«Muchos científicos no comparten mi entusiasmo por estos ARN. Piensan que la ARN polimerasa, la enzima que sintetiza el ARN a partir del ADN, comete errores y a veces produce ARN basura a partir de ADN basura. Una descripción más erudita de estos ARN es la que los define como “ruido transcripcional”, es decir, que la ARN polimerasa no es perfecta. A veces se asienta sobre el trozo equivocado de ADN y lo copia en ARN, y ese ARN puede no tener ninguna función. **Admito de buen grado que algunos de los ARNnci pueden ser ruido, carecer de función, no significar nada.**»

«El principal objetivo de [muchos miembros de la comunidad científica], es **evitar la pérdida de confianza pública en la tecnología CRISPR**. Eso podría suceder si el miedo y la confusión sobre los riesgos potenciales eclipsaran los beneficios que pueden obtenerse si la tecnología se utiliza de forma responsable y regulada.»

«Son las cosas que no sabemos las que deberían impedirnos “apretar el gatillo”. Por eso, las Academias Nacionales de Estados Unidos, en un estudio de un año de duración finalizado en 2016, concluyeron que **se necesita más investigación antes de utilizar el impulsor genético CRISPR.**»

«Las terapias basadas en el ARN de las que hemos hablado en capítulos anteriores, como el ARNpi y el ARNm, podrían ser útiles para tratar estas enfermedades, pero no pueden curarlas del todo porque no eliminarían por completo la proteína mutada. La edición del

gen para devolverlo a su estado normal, no mutado, permitiría en teoría encontrar una cura. **Gracias a CRISPR, este tipo de edición genética ya se ha logrado en moscas de la fruta y ratones. ¿Por qué no en humanos?»**

«CRISPR está a punto para **afrontar la crisis climática de otra forma: proporcionando mejores biocombustibles** [...]. Si utilizáramos plantas o algas para producir biocombustibles, estaríamos más cerca del punto de equilibrio: a través de la fotosíntesis, las plantas eliminan dióxido de carbono de la atmósfera mientras están vivas, compensando el dióxido de carbono que se libera cuando se quema el combustible que se obtiene de ellas.»

El futuro del ARN

«Los humanos y los ratones no son los únicos organismos en los que hay ARN aún por descubrir. **El mundo está lleno de criaturas cuya biología permanece inexplorada.** Pensemos en los descubrimientos de distintos ARN que se relatan en este libro, y los humildes organismos donde se originaron. Por ejemplo, la investigación de la microscópica Tetrahymena, habitante de las aguas residuales de los estanques, condujo al descubrimiento no solo del ARN catalítico, sino también de la telomerasa, que nos permitió comprender los procesos clave que subyacen al cáncer y al envejecimiento en los seres humanos. [...] Un virus de E. coli, el T7, aportó la ARN polimerasa que fabrica las vacunas de ARNm que salvan vidas. Y los gusanos desvelaron los secretos de un modo totalmente inexplorado de regulación génica (el ARN de interferencia) que también funcionaba en los seres humanos, pero que había pasado desapercibido.

Sin embargo, aunque la ciencia del ARN, y, a través de ella, la medicina y la biotecnología, se ha beneficiado enormemente del estudio de criaturas poco conocidas durante el último medio siglo, las entidades que financian nuestros proyectos están reduciendo su apoyo a este tipo de investigación. De hecho, **la financiación de cualquier tipo de investigación básica impulsada por la curiosidad ha disminuido en las últimas décadas.**»

«La historia del ARN nos demuestra que muchos de nuestros fármacos y terapias más prometedores han surgido de investigaciones impulsadas únicamente por la curiosidad científica. **Creo que con una cartera más equilibrada de prioridades de investigación podemos abordar al mismo tiempo enfermedades específicas y las cuestiones fundamentales que plantea la ciencia básica.** Debemos hacerlo con la humildad necesaria para reconocer que el próximo gran avance médico podría proceder de una fuente poco probable.»

Ariel

PARA AMPLIAR INFORMACIÓN

Laura Fabregat | RESPONSABLE DE COMUNICACIÓN ÁREA DE ENSAYO
682 69 63 61 | lfabregat@planeta.es