



*CRISPR-CAS
9: LA
TÈCNICA DE
FUTUR*

PSEUDÒNIM: MOCHO

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ.....	pàg. 4
2. OBJECTIUS.....	pàg. 5-6
3. COS TEÒRIC.....	pàg. 7
3.1. Història de la genètica.....	pàg. 7-8
3.2. ADN.....	pàg. 8
3.2.1. Què és l'ADN?.....	pàg. 8
3.2.2. La replicació de l'ADN.....	pàg. 8-9
3.3. Els gens i la manipulació genòmica.....	pàg. 11
3.3.1. El gen.....	pàg. 11
3.3.2. La manipulació genòmica.....	pàg. 12
3.4. Tècnica CRISPR-Cas 9.....	pàg. 13
3.4.1. Què és?.....	pàg. 13-15
3.4.2. Biografia de la tècnica.....	pàg. 16-18
3.4.3. Utilitats de la tècnica.....	pàg. 19-21
3.4.4. Qui en pot fer ús.....	pàg. 22-23
3.4.5. Avantatges i desavantatges.....	pàg. 23-24

4. PART PRÀCTICA.....	pàg. 26
4.1. Pleistocene Park Project	pàg. 26
4.2. Buscant als experts.....	pàg. 26-28
4.3. Visita al IRB.....	pàg. 29
4.3.1. Què és el IRB?.....	pàg. 29
4.3.2. Què vam fer allà?.....	pàg. 29
4.3.3. Càncer de còlon.....	pàg. 30
4.3.4. En què treballa l'equip del Dr Batlle.....	pàg. 31-32
4.4. Entrevista a un oncòleg.....	pàg. 32-34
4.4.1. Conclusions.....	pàg. 35
5. ELS LÍMITS DE LA BIOÈTICA.....	pàg. 36-37
5.1. Quins són els límits bioètics de la tècnica.....	pàg. 37-38
5.2. Els límits de la ciència (entrevistes)	
5.2.1. Entrevista des del punt de vista d'un filòsof.....	pàg. 38-40
5.2.2. Entrevista des del punt de vista d'un biòleg.....	pàg. 41-42
5.3. Comparació i conclusions de les entrevistes.....	pàg. 43
6. CONCLUSIONS.....	pàg. 44
7. BIBLIOGRAFIA.....	pàg. 45-47

1. INTRODUCCIÓ

Quan estudiava 4t d'ESO, em va cridar l'atenció un article que vaig trobar navegant per Internet quan buscava informació per fer un projecte de biologia. Aquell article parlava sobre un experiment genètic que pretenia tornar a la vida un animal extingit com és el mamut.

El primer que se'm va passar pel cap quan el llegia, va ser un : "Com?". Em va interessar des del minut zero. La meva curiositat científica va posar-se en marxa; havia de saber com era possible reviure un ésser extingit.. Avui, però, a més a més de la curiositat científica crec que també haig de tenir en compte el meu deure com a ciutadà del món, per tant també em pregunto quin propòsit busquen i quines conseqüències podria tenir, ja que no estem parlant de un projecte intranscendent precisament.

Arriba un punt on em qüestiono si el que estan fent els científics, amb el nostre desconeixement, supera el que és bio èticament correcte. Durant molts anys s'ha deixat en mans de Déus o creences, o fins i tot l'atzar, però avui en dia tenim el poder de manipular el corrent de la natura al nostre desig.

Aquest experiment s'està duent a terme a la tundra Siberiana, concretament en el Pleistocene Park, un parc natural que té les característiques idònies per poder introduir la nova espècie.

El relat del meu treball m'ha portat per camins que en un inici desconeixia, i que, dins les meves possibilitats, he intentat explorar. Per exemple el camp de la investigació científica. Un món paral·lel al nostre, un món que avança molt a passes no si si per més petites més importants.

Espero que us atrapi i emocioni com ho ha fet amb mi.

2.OBJECTIUS

Com és possible tornar a introduir a la tundra siberiana un animal que es va extingir fa milers i milers d'anys'

EL PAÍS ; "El primer paso hacia el retorno del mamut..El genetista Carles Lalueza-Fox recuerda en un libro su contribución a la 'reinención' de especies desaparecidas"

Explica que els científics del projecte científics en qüestió volen afegir certes seqüències d'unes restes d'ADN d'un mamut llanut al genoma d'un embrió d'elefant asiàtic ja que és l'animal més proper a aquest evolutivament parlant.

Per fer-ho utilitzant una tècnica anomenada CRISPR 9 que serveix per modelar l'ADN d'un animal, s'utilitza per corregir o editar qualsevol genoma de qualsevol cèl·lula. El que farien en aquest cas és introduir certs genomes significatius del mamut llanut per crear un híbrid entre un mamut llanut i un elefant asiàtic. Per tan es podria crear un elefant però que tingui orelles petites, grassa subcutània, pel llarg i sang que s'adapti al fred. Com que tenen moltes característiques semblants, només faria falta canviar aquelles característiques que determinen que l'animal és el mamut i no un elefant asiàtic.

La meva intenció és contactar amb l'equip de científics que estan duent a terme actualment aquest experiment a Siberia per tal de entrevistar-los ; resoldre els meus dubtes, com ho fan a la pràctica o amb quins problemes s'han trobat, entre d'altres.

Vaig poder fer el contacte. Concretament vaig contactar amb Nikita Zimov (més endavant detallo el contacte) La resposta però no era la que esperava. Malauradament . degut a la llunyania, al pressupost del projecte , caríssim, les fases no es duen a terme en els terminis previstos, i encara estan en fases preliminars. Tot i així em comenten que aquesta tècnica s'utilitza comunament en altres aplicacions com és l'estudi del càncer, ja que és de fàcil gestió, quan es vol tallar o adjuntar fragments d'ADN. Per aquests motius i tenint en compte que a aquestes alçades ja m'ha picat el cuc de la curiositat, decideixo donar un petit tomb al meu treball. No deixant la investigació del perquè de la clonació del mamut, investigaré sobre la tècnica que ho fa possible. Qui i on estudien el càncer amb aquesta tècnica al nostre país?

La investigació em portarà a l'equip del Dr. Batlle, al Parc Científic de Barcelona, on podré veure de primera ma , com s'aplica aqueta tècnica, i els avenços que ens han apartat aquestes investigacions en el camp de l'estudi del càncer de colon.

Ara bé, donat el meu neguit com a ciutadà del món, tinc la intenció de contractar amb un expert en filosofia, per tractar els aspectes bioètics i les fronteres que els humans no hauríem de poder traspasar per tal de no alterar la naturalesa i/o l'equilibri del medi ambient. Ja que si som capaços de dur a terme aquest projecte amb mamuts, també serem capaços de poder plantejar-nos-ho amb altres animals o fins i tot en persones.

3. COS TEÒRIC

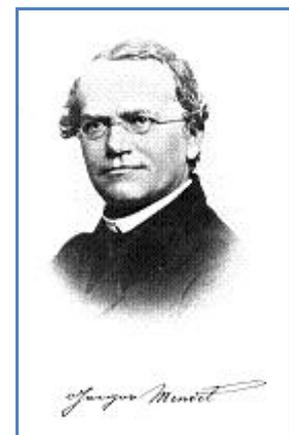
Un cop explicats els objectius, anem a desglossar-los d'un a un. En aquest apartat buscaré com teòricament haurien de fer els científics per tal de tornar a la vida el mamut llanut.

3.1. HISTÒRIA DE LA GENÈTICA

Aquest projecte tracte sobre l'àmbit de la genètica i per tant abans d'endinsar-nos en temes més concrets necessitem tenir un idea general. Per això he de fer recerca sobre quina branca de la genètica estem treballant i on es troba situat aquest experiment en la història.

Abans de tot hem de saber que la genètica és una branca de la biologia que estudia com els caràcters d'un individu es transmeten de generació en generació.

Tot i que anteriorment van existir varies teories sobre l'herència genètica, no va ser fins al 1866 quan Gregor Mendel publica el seu treball sobre la genètica en les pesoleres que no va ser reconeguda fins principis del segle XX. L'anomenada herència mendeliana.



Gregor Mendel, 1

Per aquest motiu la genètica es considera una ciència que neix al segle XX, quan Carl Correns, Hugo de Vries y Eric Von Tschermak redescobreixen les lleis de Mendel. No

va ser fins al 1906 que William Bateson va donar forma al concepte de genètica i va escriure el primer llibre de text sobre aquesta, aquest la definia com la ciència que es dedica a l'estudi dels fenòmens de l'herència i la variació. Els avenços conceptuals de segle XIX, com va ser la genètica de Mendel o l'origen de les espècies de Charles Darwin, foren fonamentals per el pensament genètic posterior.

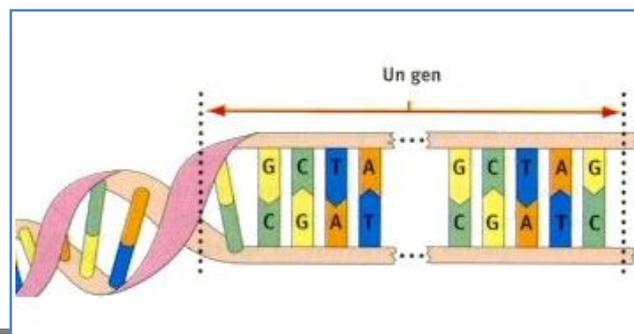
Durant el 1914 i 1916 Thomas Hunt Morgan demostra amb els experiments de les mosques del vinagre que els gens es troben als cromosomes.

Després de la segona guerra mundial, gràcies a les noves tecnologies, es produeix el salt més important cap a la naturalesa física del material hereditari. Llavors és a partir dels anys 40 que esdevenen més descobriments. Al 1942 l'estudi de bacteries revela que els gens estan formats per ADN, que es troba al nucli de les cèl·lules. A continuació, durant el 1953, a partir de les dades de difracció dels rajos X recollits per Rosalind Franklin i Murice Wilkins, els científics James D.Watson i Francis Crick van proposar l'estructura de doble hèlix de l'ADN que consta de dues cadenes d'ADN antiparal·leles unides per ponts d'hidrogen. D'aquesta manera l'estructura suggeria com podia ser replicat o duplicat.

Va ser als anys 70 quan científics entre d'ells Àngel Pellicer descobreixen com tallar i enganxar cadenes d'ADN obrin així les portes a la enginyeria molecular. Tot seguit, als anys 80 es descobreix que hi poden haver anomalies als gens que poden predisposar a contraure malalties, una d'elles pot ser el càncer. Al 1996 s'obté en el laboratori de I. Wilmut el primer mamífer clònic (l'ovella Dolly) obtinguda a partir de cèl·lules mamaríes diferenciades.

El projecte "Genoma Humà" és un projecte que té com a fi desxifrar el genoma humà (no tant totes les seqüències d'aminoàcids, sinó també les proteïnes que el formen) i per això diferents països com Estats Units, la China o França. Van invertir molts diners per tal d'obtenir el text lineal format per la seqüència de les quatre bases químiques de l'ADN que conté les instruccions per construir un ésser humà. El projecte va finalitzar l'any 2004 amb un èxit rotund.

El 1990, el Projecte del Genoma Humà ja estava en marxa. Si bé diversos



països hi participaven, el seu principal impulsor foren els Estats Units, amb un pressupost anual d'uns 200 milions de dòlars. L'objectiu d'aquest Consorci Públic: localitzar i identificar tots els gens de l'ADN abans del 2003. Aquest objectiu suposa conèixer la seqüència de la totalitat dels gens presents en els cromosomes, és a dir, un catàleg o mapa del genoma humà.

El resultat serà la seqüència de tres mil milions de lletres (una alternança d'A, T, C i G, que indiquen les quatre bases) que compon els gens dels 23 cromosomes. El pas següent i complementari serà comprendre les funcions codificades de cada gen i identificar els gens responsables de les malalties genètiques.

3.2. ADN

3.2.1. QUÈ ÉS L'ADN?

L'àcid desoxirribonucleic és un àcid nuclèic format per dues cadenes polinucleòtiques. Està format per seqüències de bases nitrogenades, i les combinacions possibles són infinites. Trobem les molècules d'ADN en totes les cèl·lules dels éssers vius, siguin unicel·lulars o pluricel·lulars. En les cèl·lules procariotes es troba situat en el citoplasma, en canvi en les cèl·lules eucariotes es troba dins del nucli, en els mitocondris i els cloroplasts.

A continuació em centraré en com funciona la replicació de l'ADN que és el que més ens interessarà a l'hora de fer saber com funciona el CRISPR.

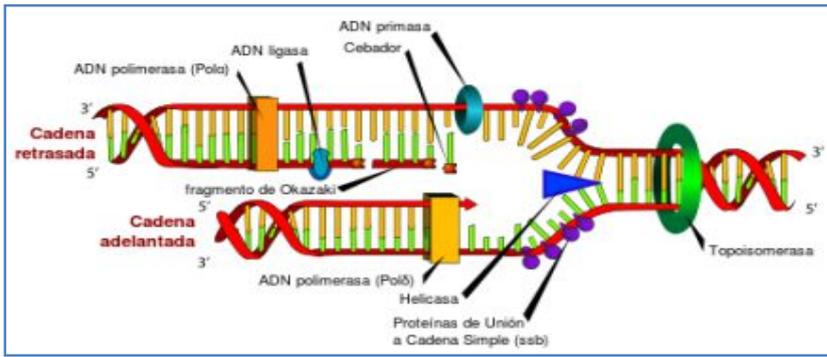


ADN, 3

3.2.2. LA REPLICACIÓ DE L'ADN

Les molècules d'ADN contenen la informació genètica que hauran de transmetre de la cèl·lula mare a la cèl·lula filla, totalment idèntiques, de manera que l'ADN ha de crear còpies de si mateix amb el mínim marge d'error possible per no causar mutacions. Aquestes còpies les crea mitjançant la replicació en la fase S de la interfase cel·lular.

1. Hi ha una seqüència de nucleòtids a l'ADN, anomenada «origen de la replicació», que actua com a senyal d'iniciació de tot el procés de replicació que serveix com a punt d'unió de les proteïnes iniciadores.
2. El procés s'inicia amb un enzim anomenat helicasa que trenca els ponts d'hidrogen entre els dos filaments complementaris i els separa perquè serveixin de patrons o motlles.
3. A continuació hi intervenen unes proteïnes que s'enllacen sobre l'ADN de filament únic. Són les proteïnes estabilitzadores (SSB), que tenen com a funció mantenir la separació dels dos filaments complementaris.
4. El procés és bidireccional, és a dir, hi ha una helicasa que treballa en un sentit i una altra que treballa en sentit oposat. Les dues forquetes de replicació formen les anomenades bombolles o forquetes de replicació.
5. Com que cap ADN-polimerasa no pot actuar sense encebador, primer hi intervé una ARN polimerasa que sí que ho pot fer. El que fa l'encebador és proporcionar un extrem $-OH$ 3' lliure per poder començar a afegir nucleòtids).
6. Després hi intervé l'ADN-polimerasa III que, a partir del primer, comença a sintetitzar en direcció 5'→ 3', com totes les polimerases, un filament d'ADN a partir de nucleòtids trifosfat.
7. Posteriorment, hi intervé l'ADN-polimerasa I, que primer, gràcies a la funció exonucleasa, retira els segments d'ARN, i després, gràcies a la funció polimerasa, omple els buits amb nucleòtids d'ADN.
8. Finalment, hi intervé l'ADN-ligasa, que empalma entre si els diferents fragments. Així doncs, aquest filament és de creixement discontinu.



La forquilla d'Okazaki, 4

3.3. ELS GENS I LA MANIPULACIÓ GENÈTICA

3.3.1. EL GEN

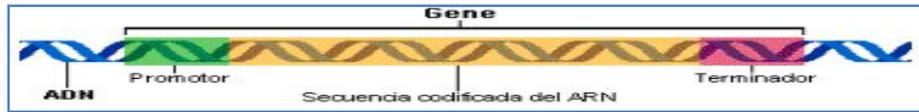
Actualment és difícil definir amb precisió que és un gen, però si ho hem de fer, diríem que són les unitats del genoma, formats per una seqüència de nucleòtids amb la finalitat de sintetitzar una cadena polipeptídica específica o d'una seqüència de ribonucleòtids que té la funció de ARN de transferència o ribosòmic.

O com es coneix en llenguatge més proper, els gens són els que porten informació que determina els nostres trets, és a dir, aspectes o característiques de com som i que ens transmeten els nostres pares (els vam heretar d'ells).

L'estructura del gen està constituïda per les següents parts:

- **Enhancer:** És la regió de l'ADN que se situa a distància del gen i gràcies a la unió dels factors de transcripció activa la transcripció.
- **Promotor:** És una seqüència de nucleòtids que marca l'inici del gen. aquest conté la TATAbox i és recorregut pel ARNpol II, que s'uneix als factors de transcripció situats a la TATAbox.
- **Regió codificant:** És la informació del gen. Hi ha dos tipus de regió:
 - Introns: són les seqüències no-codificants d'informació, les quals són posteriorment eliminades.
 - Exons: són les seqüències codificants d'informació.

- **Acabador:** Seqüència de nucleòtids que simbolitza el final del gen.



Parts del gen, 5

3.3.2. LA MANIPULACIÓ GENÈTICA

La manipulació genètica és el nom donat al conjunt de tècniques que permet la modificació de la informació genètica ja existent d'un individu o afegir gens externs. L'objectiu principal d'aquestes pràctiques és millorar les característiques o qualitats del subjecte que és manipulats. Modificant la informació que codifiquen els seus gens, podem canviar per complet les propietats de l'individu.

Un clar exemple de manipulació genètica d'avui en dia són els aliments transgènics. Aquests aliments transgènics són aquells productes alimentaris que han estat modificats genèticament afegint gens d'altres espècies. D'aquesta manera adquireix propietats que anteriorment no tenia i millora la qualitat del producte, fent-lo més resistent a malalties, més abundant o més apetitós. Actualment la quantitat d'aliments transgènics que hi ha al mercat és espectacularment gran, pel que podem veure com la manipulació dels gens no és quelcom del futur sinó del present.



Tomàquet genèticament editat, 6

Durant les últimes dècades, científics d'arreu del món s'han preguntat si aquesta edició genòmica que es pot dur a terme en vegetals, si seria possible poder millorar la nostra espècie i la nostra qualitat de vida eradicant malalties. La realitat és que en els últims anys s'han descobert diverses maneres a través de les quals podem modificar els gens d'una cèl·lula. Aquestes tècniques són les que precedeixen al CRISPR-Cas 9.

3.4. TÈCNICA CRISPR-CAS 9

3.4.1. QUÈ ÉS?

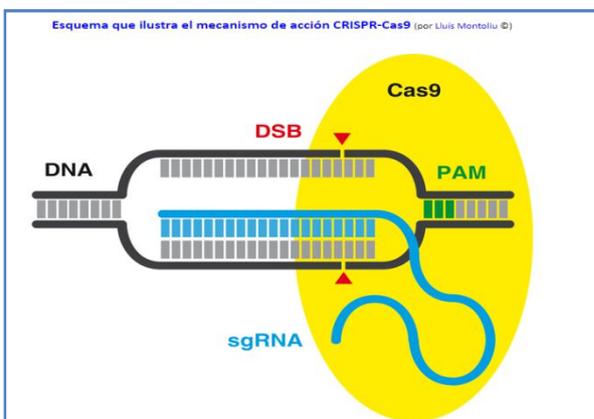
Les sigles CRISPR/Cas9 provenen de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, en català “Repeticions Palindròmiques (que es llegeix igual en direcció 5' → 3' que a l'inrevés) Curtes Agrupades y Regularment interespaciades.” La segona és el nombre d'una sèrie de proteïnes, principalment unes nucleases, que les van anomenar així per *CRISPR associated system* (és a dir: “sistema associat a CRISPR”).

Aquestes dues seqüències són elements d'un antic sistema de defensa adaptativa procariòtica conservada en genomes bacterians. Mentre CRISPR representa la memòria del sistema, un repositori de seqüències de nucleòtids curtes i repetides directament flanquejades per petits fragments únics d'ADN adquirits d'infeccions anteriors, les proteïnes Cas són els efectors efectius, que són capaços de processar les seqüències CRISPR en petits RNAs, i escindir aquelles molècules d'ADN infeccioses que coincideixen perfectament amb els RNA derivats de CRISPR.

Per traduir un sistema complex procariota en una eina d'edició de genoma simple, l'ARNcr (ARN CRISPR) i el ARNcr (ARN trans-activador) s'han fusionat en un ARN guia sintètic petit (ARNg), compost per una estructura d'ARN en forquilla, vinculat a una seqüència de 20 pb homòleg al ADN objectiu. De totes les proteïnes associades a CRISPR, Cas9 és el efector final; capaç de formar un complex i dividir ambdues cadenes d'una molècula d'ADN al detectar un aparellament de parelles de bases homòlogues típic de Watson & Crick amb el ARNg. Per tant, el sistema CRISPR-Cas9 sovint es denomina CRISPR/CAS). La enginyeria del genoma mitjançant aquestes nucleases Cas9 programables per ARN tenen amplies aplicacions en biologia,

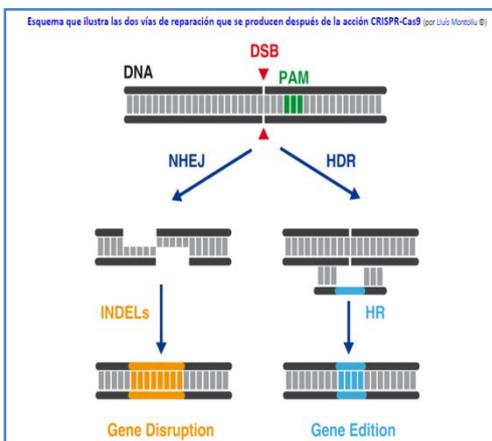
biomedicina i biotecnologia. La microbiòloga Emmanuelle Charpentier i la biòloga estructural Jennifer Doudna, junt amb els seus equips, són coautors de les primeres publicacions sobre aquest tema.

En termes menys tècnics i científics, la tecnologia CRISPR-Cas9 és una eina molecular utilitzada per editar o corregir el genoma de qualsevol cèl·lula, per tant també es pot treballar en cèl·lules humanes. És a dir, serien com unes tisores moleculars que són capaces de tallar qualsevol molècula d'ADN de manera molt precisa i totalment controlada. Aquesta capacitat de tallar l'ADN és precisament el que ens permet modificar una seqüència d'informació genètica, eliminant o insertant nou ADN.



Funcionament del CRISPR-Cas 9, 7

En aquesta imatge podem veure com funciona el CRISPR-Cas9, En aquesta imatge podem veure com funciona el CRISPR-Cas9,



Dues maneres de funcionament de la tècnica, 8

Com veiem en aquesta imatge, el CRISPR-Cas 9 pot funcionar de dues maneres:

GENE DISRUPTION

La primera és directament tallar un gen amb l'enzima catalasa, d'aquesta manera l'ADN el que fa es traslladar tots els gens ocupant així el lloc del gen tallat, és a dir, la base del triplet que es afectat, quan es eliminat, la següent base ocupa el lloc que ha deixat la base tallada i es canvien tots els triplets.

GTA CTA **A** GAT TGA

Si es talla el nucleòtid A, el que comporta que tots els nucleòtids es moguin una posició.

GTA CTG ATT GA.....

Això es el que passa quan tallem un gen i l'ADN intenta reestructurar-se perquè pugui seguir fent la seva funció.

GENE EDITION

La segona variant d'utilització del CRISPR-Cas 9 és tallar el gen amb l'enzim catalasa com anteriorment hem vist, però aquest cop en l'espai que hem tallat, hi afegim un nou gen però amb el començament i el final del vell gen per tal de que no sigui vist com una amenaça i sigui expulsat.

Aquestes dos maneres de fer servir el CRISPR-Cas 9 són les que ens permeten editar un genoma de qualsevol ésser viu.

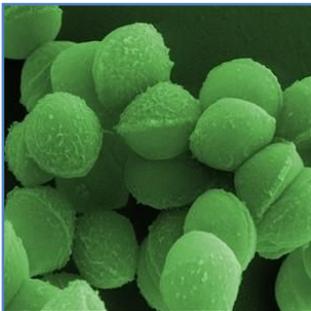
BLOQUEIG DE LA TÈCNICA

A finals del desembre del 2016 es va publicar en la revista Cell el descobriment d'una manera d'inactivar el sistema CRISPR-Cas, utilitzant per fer-ho unes proteïnes de bacteriòfags (són paràsits intracel·lulars que es multipliquen a l'interior de les bastaries, fent us d'algunes o totes les seves maquinàries biosintètics, són els virus

que infecten bactèries). Pot semblar confús que es faci servir un inhibidor del CRISPR-Cas 9 quan en teoria és un sistema que el que ens permet és editar un genoma. Però no hem d'oblidar que el CRISPR-Cas 9 no és un sistema cent per cent eficient i pot passar que alguna vegada falli. Per tant, amb aquestes proteïnes "antiCRISPR" els científics tindran al seu abast un ajud que els permetrà tenir un control més precís en les aplicacions i també poden servir per bloquejar de manera ràpida usos potencialment danyins per la tècnica. Recordem que el principal problema que ens comporta aquesta tècnica és que no és suficientment eficaç co hauria de ser. De manera que aquests inhibidors ens permetran tenir un major control en un futur.

3.4.2. BIOGRAFIA DE LA TÈCNICA

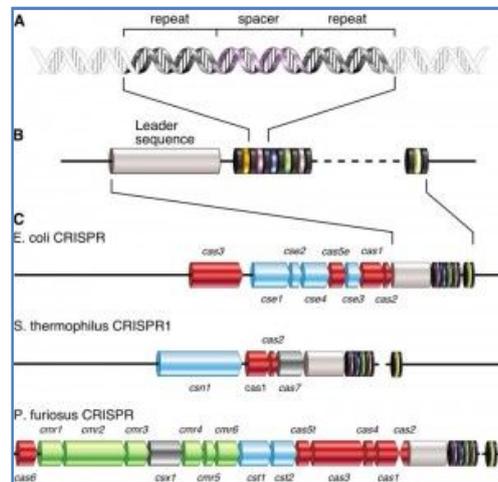
Tot va començar quan al 1987, Francisco Juan Martínez Mojica, amb el qual vaig contactar via email però no va disposar de temps per atendre a les meves preguntes. Va publicar en un article en que es descrivien alguns bacteris (*Streptococcus pyogenes*) es defensaven de les infeccions víriques. Aquestes bactèries tenien uns enzims que eren són capaços de distingir entre el seu propi material genètic i el del virus, i un cop localitzat, destrueixen el material genètic del virus.



Streptococcus pyogenes, 9

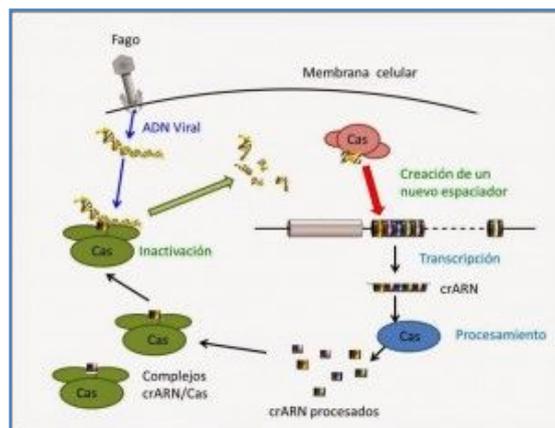
Tot i que les bases d'aquest mecanisme no es van conèixer fins més tard, quan es van estudiar els genomes d'algunes d'algunes bactèries i d'altres microorganismes. Es va trobar que en una zona determinada del genoma d'una àmplia quantitat de microorganismes, sobretot en arqueobacteris (que són organismes que poden fer servir el sofre i creixent a grans temperatures . Aquestes característiques són molt similars a les que es van donar a la sopa primitiva.<https://biologia.laguia2000.com/microbiologia/arqueobacterias>). Doncs aquesta zona estava plena de repeticions palindròmiques, és a dir, que es llegeixen igual del dret i del revés, sense ninguna funció aparent. Aquestes repeticions estaven separades entre si mitjançant unes seqüències anomenades "espaiadors" que s'assemblaven a altres de virus i plàsmidis. Just davant d'aquelles repeticions i espaiadors hi ha una seqüència que podem dir "líder". Aquesta seqüència és la que

nosaltres anomenem CRISPR. Molt a prop d'aquest agrupament es podien trobar uns gens que codificaven per un tipus de nucleases: les Cas.



Les seqüències repetides del CRISPR, 10

Quan un virus entra dins d'una bactèria pren el control de la maquinaria cel·lular i per això interacciona amb els diferents components cel·lulars. Però les bactèries que tenen aquest sistema de defensa tenen un complex format per una proteïna Cas unida al ARN produït a partir de les seqüències CRISPR. Llavors el material genètic del virus pot interaccionar amb aquest complex. Si això passa, el material genètic viral és inactivat i posteriorment degradat. Però el sistema va més enllà, ja que les proteïnes Cas són capaces d'agafar una petita part del ADN viral, modificar-lo i integrar-lo dins del conjunt de seqüències CRISPR. Així doncs, si aquesta bactèria o la seva descendència es troba amb el mateix virus, inactivarà de forma molt més eficient el material genètic viral. És per això que es converteix en un verdader sistema immune.



El sistema CRISPR-Cas 9 inactiva el virus, 11

Durant els anys següents es va continuar amb la investigació sobre aquest sistema, però no fou fins l'any 2012 en el que es va donar el pas clau per convertir aquest descobriment, aquesta observació biològica en una eina molecular útil en un laboratori. A l'agost del 2015 un equip d'investigadors dirigits per les doctores Emmanuelle Charpentier de l'universitat d'Umea i Jennifer Doudna, de l'universitat de Berkeley, va publicar un article en la revista Science el que demostrava com convertir aquesta maquinaria natural en l'eina d'edició "programable", que servia per retallar qualsevol cadena d'ADN in vitro. És a dir, van aconseguir programar el sistema per tal de que es dirigís a una posició específica d'un ADN qualsevol (no només víric) i el tallés.



Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, 12

3.4.3. UTILITATS DE LA TÈCNICA

Les utilitats d'aquesta tècnica són en teoria quasi bé infinites, però n'hi han algunes que són més realistes que d'altres. Per tant centrant-nos en el primer objectiu en el qual volia saber si seria possible reviure un mamut, es possible que esdevingui real? A continuació faré una llista d'algunes utilitats que té aquesta tècnica.

1. Eliminar la malària dels mosquits

Els investigadors, els últims anys han estat investigant una possible aplicació sobre aquests certs mosquits per tal de que siguin resistents al paràsit que causa la malària, *Plasmodium falciparum*. Han fet servir el CRISPR per extreure un segment d'ADN de mosquit i quan el sistema genètic del mosquit intenta reparar el genoma, introdueixen un segment d'ADN creat pels científics que fa que el mosquit sigui resistent al paràsit en qüestió. Els mosquits alterats van passar als gens de resistència al 99% de la seva descendència, fins i tot quan es van unir amb mosquits normals. Fet que ens apropa cada cop més a la cura d'aquesta terrible malaltia.

2. Cura per el càncer

Com veurem a continuació del treball, molts científics arreu del món estan utilitzant aquesta tècnica per tal de trobar la cura. Però en aquest cas hi ha diferents aplicacions d'aquesta tècnica segons el tipus de càncer. Ja que molts cops s'utilitza aquesta tècnica per tal d'investigar com es comporta el càncer i quines possibles solucions són les millors, és a dir, quins gens són els que estenen les cèl·lules cancerígenes arreu del cos

3. Tractament de la distròfia muscular

La distròfia muscular de Duchenne es causada per una mutació que impedeix que el cos produeixi la proteïna distròfia, una proteïna crítica en el desenvolupament del teixit muscular. Les persones que tenen aquesta mutació genètica pateixen una degeneració muscular que pot acabar causant la mort. Atès que la mutació que causa la distròfia muscular afecta un gen específic, utilitzant el CRISPR poden trobar i

investigar aquest gen. Els investigadors van tractar amb èxit la distròfia muscular en ratolins de laboratori aquest mes mitjançant l'ús de CRISPR per tallar i reparar el gen de la distròfia.

4. Aplicacions a animals

Els científics xinesos han utilitzat CRISPR / Cas9 per eliminar els gens que inhibeixen el creixement del múscul i el cabell en cabres per complementar les indústries comercials de la carn i la llana del país. També van fer el mateix amb un parell de beagles.. Xina investiga agressivament tant l'enginyeria genètica com la clonació, i és possible que aquestes dues tecnologies es converteixin en un mètode habitual d'expansió de les indústries ramaderes i agrícoles. T'imagines enormes vaques saboroses o cabres que fessin la llet més bona del món? Doncs d'aquí més o menys temps pot arribar a ser possible.

5. Donar òrgans de porc als humans

George Church de l' universitat de Harvard recentment va liderar un equip de científics que van usar una complexa molècula CRISPR per editar 62 gens en cèl·lules porcines alhora. Church creu que aquesta tècnica podria ser utilitzada per fer que els òrgans de porc siguin adequats per al trasplantament als humans. Els experiments de l'equip també representen un pas endavant en la tecnologia CRISPR mitjançant l'eina per editar molts gens alhora, un mètode que es podria imitar per fer canvis més complexos a l'ADN amb rapidesa.

Podria posar més exemples però he seleccionat un últim per tal de ressaltar el que som o serem capaços de fer en un futur proper o més llunyà. Perquè aquesta tècnica està revolucionant la genètica.

espècies, només és una variant, això sí més complexa, però al cap i a la fi amb possibilitats.

3.4.4. QUI EN POT FER ÚS

Essent CRISPR / CAS9 una tècnica increïblement recent i nova, només uns pocs països ja han autoritzat el seu ús per a experiments relacionats amb l'espècie humana. A més a més, la manipulació genètica és un tema realment complicat i complex en l'aspecte més ètic de la ciència, ja que el que comporta no està molt bé vist per una gran part de la comunitat científica.

Sent aquest el cas, la tècnica CRISPR / CAS9 està actualment acceptada amb fins mèdics únicament als Estats Units, la Xina i el Regne Unit. Tot i que els experiments puguin ser realitzats, això no implica que, per exemple, en el cas de els embrions, aquests puguin ser implantats en el cos d'una dona. Això és el que està totalment prohibit, així que la llei respecte a la tècnica CRISPR / CAS9 és bastant relativa, implicant únicament la demostració que la tècnica és efectiva. És cert que hi ha algunes excepcions com ara veurem a la Xina.

Aquests tres països van donar llum verda a la manipulació genètica d'embrions a la vegada, només amb pocs dies de diferència entre un i altre a inicis de 2016. Això sí, Xina ressaltava dels altres per ser el primer que permet, mesos després, la manipulació genètica en humans adults. A través d'un experiment conduït per la Universitat de Sichuan, van modificar cèl·lules portadores d'un gen danyat que causava el càncer de pulmó i les van introduir "in vivo" en el cos del pacient. També s'ha dut a terme un

experiment fa molt poc temps, on un científic xinès ha aconseguit crear dos embrions immunes al virus del SIDA, d'aquest experiment ja en parlarem més endavant.



Embrió, 15

El Regne Unit i els Estats Units van darrere en la carrera, sent legal manipular embrions però sota cap circumstància es permet la injecció d'aquestes cèl·lules en persones.

Pel que fa a Espanya, aquesta tècnica encara és il·legal ja que avui en dia en el codi penal de la justícia espanyola, el genoma humà està protegit. Però encara no hi ha hagut cap petició per part d'un equip científic per dur a terme una manipulació sobre cap ésser humà. Si es volgués, els passos que s'haurien seguir són els següents:

- Primer, haurien dirigir-se a la CNRHA (Comissió Nacional de Reproducció Humana Assistida), i sol·licitar l'autorització per a realitzar un experiment o projecte en concret.
- Un cop això s'hagués fet, la CNRHA hauria de valorar si l'experiment s'ha de dur a terme a causa de els seus beneficis, o pel contrari, comportaria algun risc o no és viable.

Malgrat això, la legalització de CRISPR / CAS9 es troba molt a prop de ser mundialment acceptada a mesura que es vagin reconeixent tots els i avantatges que CRISPR pot aportar a les nostres vides. Això suposarà un augment del nombre d'equips de recerca interessats en la tècnica i, per tant, de països que la suportessin econòmicament.

3.4.5. AVANTATGES I DESAVANTATGES

No tot és or el que brilla, aquesta tècnica no és perfecte, però en utilitzar CRISPR/Cas9 per a la manipulació genètica programada en lloc d'altres tècniques suposa una notable avantatge. Aquestes són els següents pros del CRISPR respecte d'altres tècniques:

- Utilitzar CRISPR/Cas9 és que és molt més fàcil de realitzar que moltes altres tècniques. La seva relativa simplicitat és només crear el ARN cadena guia complementària a l'ADN que volem tallar. La proteïna Cas no necessita ser creat perquè ja existeix en els organismes
- CRISPR és que és molt més barat que qualsevol altre tècnica, per la seva simplicitat tècnica. S'arriba a parlar d'una despesa de 20-30 dòlars per gen editat, en comparació amb la aproximada de 4.000 dòlars per gen d'altres tècniques similars.
- El fet de que es pot dur a terme en menys temps que les altres tècniques és una gran avantatge. És a dir, que és més ràpida per obtenir la manipulació que desitgem i poder així veure abans els resultats.
- El quart avantatge sobre les altres tècniques és que els estudis ja dut a terme, l'ús de CRISPR/Cas9 en cèl·lules humanes resulta ser d'allò més eficaç. Això és un avantatge molt important perquè moltes vegades s'ha cregut tenir la solució a algun problema, però en el moment de demostrar-ho en humans ha acabat fracassant. El fet d'haver demostrat que és possible realitzar-lo per a la millora de la nostra espècie i no només per plantes o altres tipus d'éssers vius es diferencia de moltes altres tècniques.
- A més a més de ser capaç d'editar cèl·lules humanes, ens permet, a diferència de qualsevol altre, manipular els gens d'una persona in vivo. Això significa que per primera vegada, podem editar el genoma d'una persona de la vida adulta. Normalment, les edicions es van executar en laboratoris amb embrions animals, així que si hi havia algun error, l'organisme encara no havia nascut i es podia evitar el seu naixement. Alhora de tractar amb una persona viva, la veritat és que el risc d'error augmenta i les conseqüències serien realment tràgiques. La causa que CRISPR/Cas9 pugui fer això és, una vegada més, la seva senzillesa tècnica. No obstant això, com ja hem esmentat, hauríem d'editar el Cas9 fora del organisme en el que es vulgui injectar.

Malgrat tots aquests avantatges, el CRISPR/Cas9 té un gran defecte. Segons un estudi publicat per la revista Nature Methods, s'ha demostrat que CRISPR/Cas9 podria causar centenars de mutacions en el seu ús. És cert que aquestes mutacions podrien ser qualsevol simples mutacions nucleòtides, o en regions no codificants, així no seria considerat mutacions greus o significatives per a l'organisme. Malgrat això, és important tenir en compte aquestes possibles errors.

Fa molt poc temps s'ha trobat el fet que quan fem servir la tècnica CRISPR, el nostre sistema immunològic pot ser que ataquí a les cèl·lules que contenen aquest gen editat o fins i tot que el cos reaccioni i acabem emmalaltint, quelcom que és certament preocupant. Aquesta afirmació la va dir el creador de la tècnica Francis Mojica.

Tanmateix, hi ha experiments que mostra tot el contrari: que CRISPR/Cas9 no causa indesitjades mutacions després de la seva aplicació. Aquesta contradicció no es pot resoldre fins els experiments siguin més abundants i se'n coneguin els resultats.

4. PART PRÀCTICA

Quan vaig començar a fer aquest treball em va entusiasmar el tema. EL REPTE era la part experimental. És obvi que no podia dur a terme un experiment amb les meves mans dins d'un laboratori, era quasi bé impossible. Així que vaig pensar posar-me en contacte amb qui ho està fent i poder anar-hi i veure-ho in situ.

4.1. PLEISTOCENE PARK PROJECT

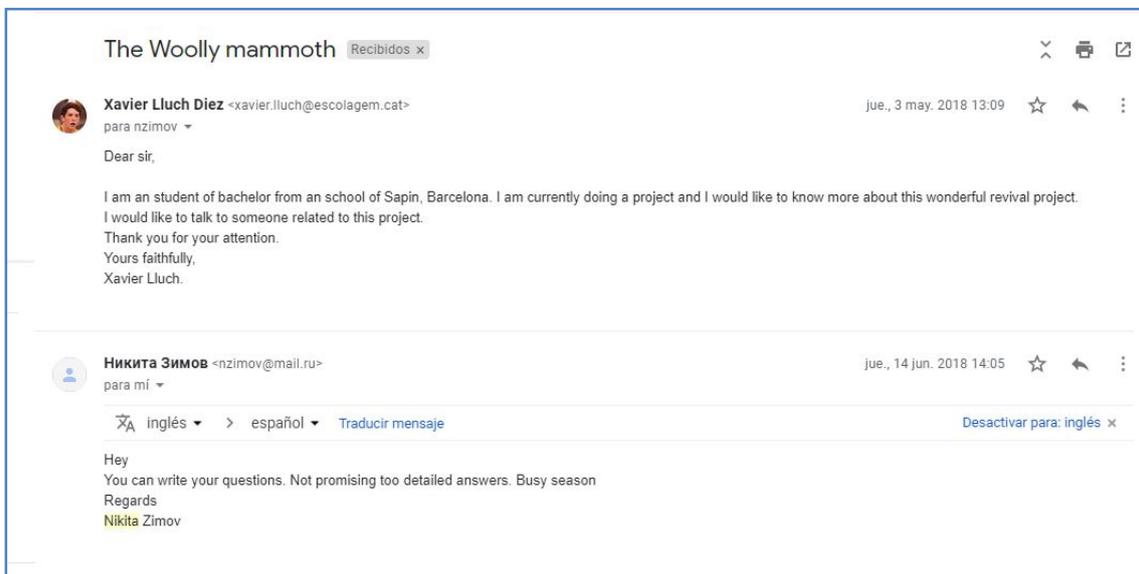
Pleistocene Park és un parc natural al riu Kolimà al sud de Chersky a la República de Sakhà, Rússia, al nord-est de Sibèria, on s'està realitzant un intent de recrear l'ecosistema de pastures de l'estepa del subàrtic nord que va florir a la zona durant l'últim període glacial. El projecte està sent liderat per científics rus Sergey Zimov i Nikita Zimov, comprovant la hipòtesis que repoblant amb grans herbívors (i depredadors) poden restaurar els rics ecosistemes, com s'esperava si per sobrecaça i no el clima canvi, era la principal responsable de l'extinció de la fauna i la desaparició de les praderies al final del Pleistocè. L'objectiu del projecte és investigar els efectes climàtics dels canvis esperats en l'ecosistema. Aquí la hipòtesi és que el canvi de tundra a prats d'herba es traduiran en una proporció elevada d'emissió d'energia a d'absorció d'energia de la zona, donant lloc a menys descongelaçió de neus perpètuas i per tant menys emissió de gasos d'efecte hivernacle. També es creu que l'eliminació de neu pels grans herbívors reduirà més aïllament del permagel, gel que no es fon mai.

Per estudiar-la, s'han alliberat grans herbívors, i el seu efecte sobre la fauna autòctona està sent monitoritzat. Els resultats preliminars apunten que el bioma de la tundra

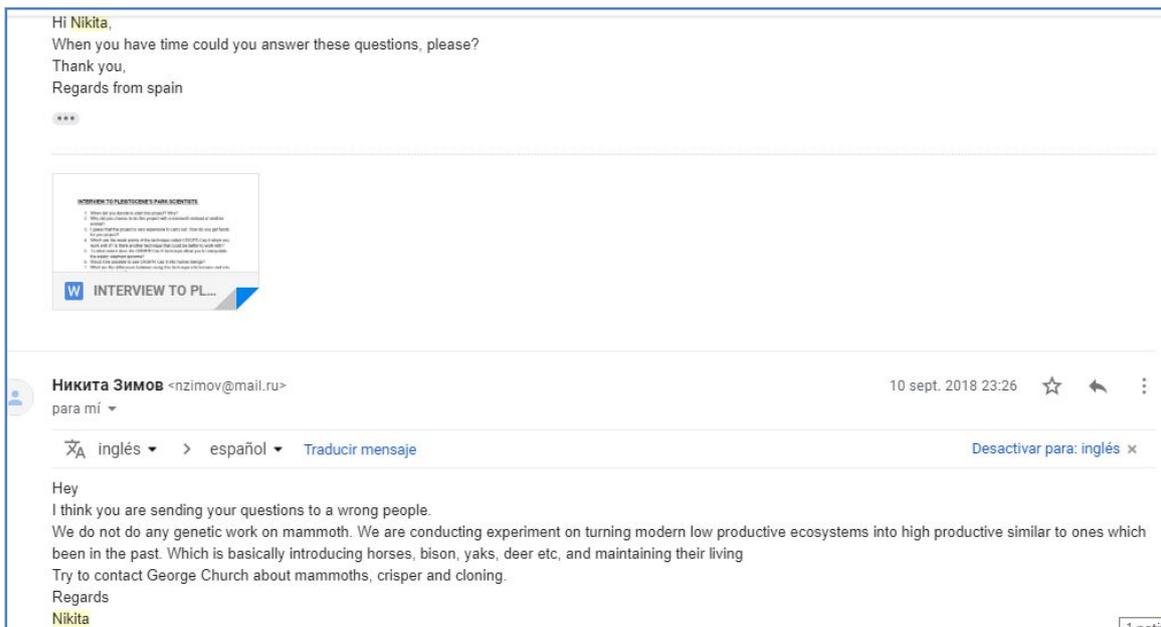
ecològicament baix es converteixi en un productiu bioma de prats i herbassars, i el increment de l'energia d'emissió

4.2. BUSCANT ALS EXPERTS

La primera persona amb la que vaig contactar va ser amb el creador de la pàgina web del parc natural de Pleistocene a Siberia, Rússia. El creador de la pàgina web em va donar el correu d'un científic que està actualment treballant allà. En Nikita Zimov va accedir a fer-me una entrevista, quan li vaig enviar les preguntes, em va informar que en aquell parc natural ell es dedicava a la reintroducció d'animals i l'estudi de l'ecosistema. Això va ser una llàstima perquè d'haver pogut dur a terme l'entrevista hauria après i donar un punt de vista diferent al meu projecte.



Conversa amb Nikita, 17



Conversa amb Nikita, 18

Però no vaig desistir ja que vaig escriure a més científics com a Lluís Montoliu, un expert en el CRISPR o fins i tot el mateix descobridor de la tècnica, Francis Mojica. Ambdós em van respondre dient que ho sentien molt però que érem molts els que sol·licitàvem poder entrevistar-los i que no disposaven del suficient temps. Val a dir que també vaig enviar missatges a investigadors com George Church o en Zhang del Broad Institute, però no vaig rebre cap resposta.

No va ser fins contactar amb el Dr. Eduard Batlle que vaig tenir l'opció de fer la tant desitjada entrevista. El Dr. Eduard Batlle és un investigador de renom al ICREA (Institut Català de Recerca i Estudis Avançats) i és el coordinador del programa d'oncologia del IRB. No seria directament amb ell, sinó amb Gemma Turon, que està actualment fent un doctorat en el seu laboratori. Ella va accedir molt amablement, però en aquest cas va ser diferent, ja que més que un sistema de pregunta i resposta, em va explicar que feia ella allà i com utilitzaven la tècnica. També vaig tenir la gran sort de poder veure el laboratori i els cultius de càncer amb els quals estan treballant..

Durant la visita al IRB vaig adonar-me que el següent pas que calia donar era cap al terreny del càncer de colon. Tots aquests estudis tant importants en el camp de la recerca, com es concreten en el món sanitari? Per tant vaig decidir entrevistar a un oncòleg de l'hospital de Mataró especialitzat en aquest tipus de càncers (de colon), el

Dr Francesc Salvà. que em va ajudar a mirar-ho des d'una altra perspectiva, ja que la tècnica aquesta no té encara un ús clínic. Per tant hem de treballar per tal de poder arribar fins al punt on aquesta sigui una tècnica útil en el nostre dia a dia.



IRB, 19

4.3. VISITA AL IRB

4.3.1. QUÈ ÉS EL IRB?

L'IRB Barcelona és un centre d'investigació biomèdic pioner a nivell mundial, dedicat a comprendre les bases fonamentals de la salut i les malalties que ens afecten. Va ser fundat el 25 d'octubre per la Generalitat de Catalunya i la Universitat de Barcelona (UB) i està situat en el Parc Científic Barcelona (PCB). L'IRB Barcelona forma part del Barcelona Institute of Science and Technology.

Entre les seves principals missions del centre, s'inclou dur a terme la recerca multidisciplinària d'excel·lència en els límits entre les àrees de Biologia, química i medicina, mitjançant l'aportació als seus equips (incloent també a Estudiants i visitants), d'una



formació d'alt nivell en l'àmbit de les ciències biomèdiques, aconseguint així una transferència tecnològica, en benefici de la societat. Pretenen promoure un diàleg amb el públic mitjançant la promoció d'un gran nombre d'activitats que impliquen la participació ciutadana i educació científica.

4.3.2. QUÈ VAM FER ALLÀ?

El 16 d'Octubre del 2018 vam anar a l'IRB (Institut de Recerca en Biomedicina) de Barcelona situat al c/ Baldori Reixach 8. Vam arribar a les 4 de la tarda i a continuació ens va atendre la Gemma Turon. Està fent un doctorat amb l'ajut de l'equip de l'Eduard Batlle que es base en l'estudi del càncer de còlon amb l'ajut de la tècnica CRISPR-Cas 9.

Un cop vam entrar a les instal·lacions de l'edifici, vam passar a una sala on li vam poder fer una sèrie de preguntes i on ens va explicar ben bé que feien allà.



Aleshores, ens va explicar que en realitat [IRB, 21](#)

allà no estaven buscant un medicament ja

que abans de tot s'ha d'estudiar exhaustivament com evoluciona el càncer. És a dir que actualment el que feia era un estudi del càncer, les cèl·lules cancerígenes. Ella introduïa dins del gen que li era desitjat una mol·lècula anomenada stem cell marker d'un color brillant que permet seguir el gen desitjat amb més facilitat. De manera que funciona com un localitzador i així podia seguir els diferents gens que són precursors del càncer i estudiar la seva evolució.

Quan vam acabar de parlar, em va ensenyar el laboratori on treballava i el que feia allà. Finalment vam entrar a un laboratori esterilitzat on havíem de dur posada una bata, uns peücs i un protector pel cap. La Gemma va obrir una nevera on hi tenia guardades unes mostres in vitro dels diferents cultius de gens dels quals estudiava la seva evolució. Les mostres estaven organitzades segons el seu creixement i n'hi havia 5 tipus diferents. Cada mostra tenia un color diferent ja que contenia un localitzador diferent. Després ens vam ficar dins d'una cabina on hi havia un microscopi. Vam observar els diferents localitzadors a obscures ja que com que eren fosforescents no ho veuríem sinó fos a les fosques. Era clarament visible la diferència entre els diferents gens estudiats ja que n'hi havia de més abundants i de menys.

Quan vaig anar tenia una idea, ara que ja ha passat ho veig amb uns altres ulls. El CRISPR-Cas9 és una tècnica que sembla molt fàcil d'utilitzar però no tot es com

sembla. Tampoc podem curar qualsevol malaltia fent servir aquesta tècnica, ja que només és una eina, molt util, però al cap i a la fi una eina. Així que són tots els experts els que tenen el mèrit de veritat, perquè sense ells el CRISPR-Cas9 no tindria cap valor en les nostres mans.

4.3.3. CÀNCER DE CÒLON

El còlon i el recte (intestí gros) estan situats a l'abdomen i formen part del sistema digestiu. Ambdós tenen un paper fonamental en la formació de deposicions. Els primers 150-180 centímetres de l'intestí gros correspon al còlon i els últims 15 al recte.



Càncer de còlon, 22

Normalment, les cèl·lules que formen els diferents òrgans del nostre cos es divideixen de forma ordenada per a substituir les antigues cèl·lules. Aquesta divisió està estrictament regulada per un mecanisme de control que explica la cèl·lula quan fer-ho. Els tumors malignes es caracteritzen per ser formats per cèl·lules a les que el mecanisme regulador se'ls hi ha alterat. És per això que pot envair i destruir el teixit al voltant d'ells. Quan aquest procés afecta l'intestí gros, es denomina càncer colorectal o càncer de còlon.

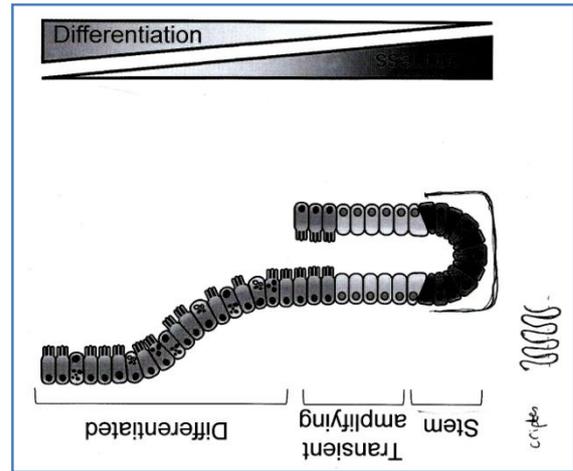
Si les cèl·lules malignes penetren en el flux de sang o la limfa, aquest s'extén a qualsevol part del cos i causa danys a altres òrgans. Aquest procés de difusió de càncer s'anomena Metàstasi.

Aquest càncer és el tercer més comú en homes i el segon en dones a Espanya.

4.3.4. EN QUÈ TREBALLA L'EQUIP DEL DR. BATLLE

El doctorat de la Gemma Turon, tutorat per l'Eduard Batlle, tracta sobre l'heterogeneïtat cel·lular en el càncer de còlon, és a dir, que com em va dir en Salvà, el que dificulta molt trobar una cura per el càncer és que cada càncer és diferent. Doncs això és el que està estudiant la Gemma al laboratori de l'Eduard Batlle.

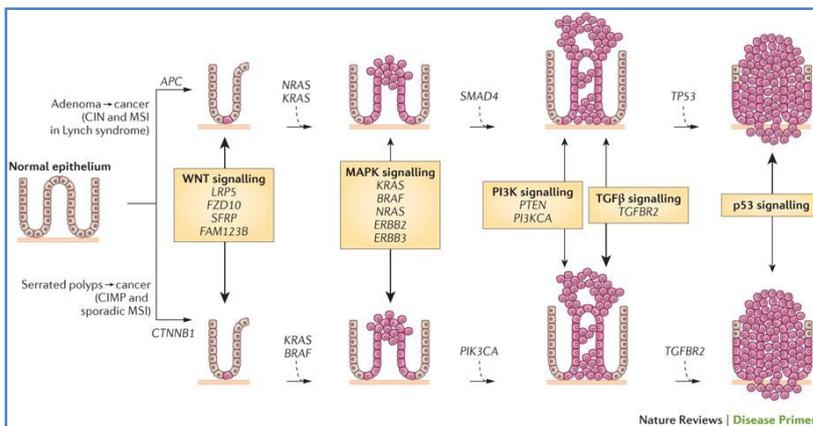
Com podem veure a la imatge de la dreta, per entendre com funciona el càncer de còlon, ens hem de basar en l'idea de que l'intestí gros està format per cavitats. És a dir que té un relleu per tal de poder absorbir la major quantitat de matèria, els residus que no són digeribles.



Esquema sobre la diferenciació del càncer, 23

Com podem veure al final de cada cavitat, està format per un conjunt de cèl·lules mare. Aquestes cèl·lules mare a mesura que van pujant per l'epiteli del còlon, es van especialitzant cada cop més. El que pot passar es que una de les cèl·lules que es troben adalt de la concavitat es torni un cèl·lula cancerígena, però com que ja està al final de l'etapa, no infectarà a més cèl·lules.

El problema arriba quan el que muta cap a una cèl·lula cancerígena és una cèl·lula mare, a mesura que vagi pujant, el càncer s'anirà expandint.



Mutació del càncer, 24

Doncs aquest fet és el que està estudiant la Gemma, de moment el que està fent són cultius d'aquestes cèl·lules in vitro i també en ratolins. El CRISPR entra en acció quan a l'hora d'estudiar l'evolució del càncer, utilitza el Golden stem cell marker (un marcador) que introdueix al gen que li interessa estudiar.

Quan ja ha marcat els diferents gens que li són d'interès, els posa en cultius i veu la seva evolució. Per tal de veure-la, cal anar a una sala fosca ja que els marcadors són

fosforitos de diferents colors i d'aquesta manera amb un microscopi es pot observar l'evolució que han patit les cèl·lules cancerígenes.

Com he dit molts cops, no estem ni molt menys a prop de trobar la cura del càncer, però per arribar-hi, el primer pas és saber com aquest es comporta. Ja que no pots crear un cura sinó saps ben bé com funciona el càncer. I per tal de poder seguir investigant aquestes malalties, ens hem d'involucrar com a societat i ajudar als científics perquè puguin seguir investigant més i millor.

4.4. ENTREVISTA A UN ONCÒLEG

Després de saber com utilitzen el CRSPR en la investigació en el càncer de còlon, per tal d'informar-me més d'aquest àmbit, entrevistaré a un oncòleg especialitzat en el càncer de colon.

ENTREVISTA A FRANCESC SALVÀ (oncòleg a l'Hospital de Mataró)

1. Quants anys portes treballant com a oncòleg a l'hospital?

Ara farà vuit anys que ja treballo a l'hospital, 5 com a resident i 3 com a adjunt.

2. En aquests anys has notat algun canvi en el tractament del càncer de còlon?

Sí, sobretot he notat molts canvis en el càncer en general perquè t'he de confessar que des de fa dos o tres anys estem bastant estancats. Ja que en oncologia hi ha dos

grans nivells, la part experimental que va a un ritme vertiginós i va canviant molt, i la part més clínica que va sempre més lenta i hem d'interpretar es factors. Llavors aquesta segona part ha canviat molt menys que la part d'investigació i el que intentem fer és classificar els càncers de còlon en perfils moleculars individualitzant així cada tractament.

3. És un càncer de difícil tractament el de còlon?

Això depenent d'en quin estat es diagnostiqui, ja que si tens el càncer a l'estadi 1, la possibilitat de curar-se és d'un 90%, però si l'agafes en l'últim estadi que es el 4, doncs hi ha menys d'un 10% de probabilitats de sobreviure. És a dir, que és molt important en quin estadi el trobes. Però en general es curen més que no és curen.

4. Quins són els tractament que es fan servir?

Els tractaments són la cirurgia, que és la eina bàsica per poder-lo curar, la quimioteràpia i finalment la radioteràpia. La gràcia és combinant-los tots si es possible per tal de fer el millor tractament possible.

5. Has sentit mai a parlar del laboratori de l'Eduard Batlle? I sobre el CRISPR?

Sí que havia sentit a parlar però no sobre la tècnica. De fet quan vaig acabar la residència una de les opcions que em va sorgir va ser anar a treballar al seu laboratori. Però és cert que és un món de l'oncologia que es d'investigació llunyana, és a dir, que estàs a un laboratori amb el pacient relativament lluny i no el veus. S'usen tècniques molt específiques de laboratori i per tant nosaltres no sempre estem al dia de tot. Ja que nosaltres ens hem d'intentar actualitzar amb el que realment té aplicacions en les nostres tècniques habituals. Llavors com que el CRISPR no ens aporta doncs no forma part de la nostra dinàmica habitual.

6. En un futur quin creus que serà el tractament per aquest càncer?

En un futur, el primer de tot es com a societat fer-nos un replantejament ja que la gent no és conscient que els factors externs influencien molt sobre el càncer. L'altre dia vaig

llegir en un article americà on el càncer de còlon es causat en dues terceres parts per factors externs com el tabac, l'alcohol, manca d'exercici físic, obesitat, etc. Ja només canviant això ja t'estalvies el 66% dels càncers de colon.

Segon, intentar fer un screening que és un crimatge d'atenció precoç, si es curen més en l'estadi inicial doncs el que em de fer és introduir testos. Aquí a Catalunya s'en va introduir un screening que fa dos anys que es fa, llavors es pot veure com els tumors d'estadi 4 estan baixant i els d'estadi 1 estan augmentan. Per tant en un futur els càncers de còlon es curaran abans ja que el detectes abans.

Però si per mala sort et diagnostiquen un càncer en estat avançat, l'ideal seria poder seqüenciar el genoma del càncer, veure quines són les seves alteracions moleculars que fan que aquestes cèl·lules es tornin dolentes i tenir fàrmacs disponibles que tractin aquestes alteracions. Això seria la famosa oncologia personalitzada o basada en una diana terapèutica.

Això sembla molt bonic però estem veient com el càncer és molt heterogeni, és a dir, que no és una diana única que l'ataques i la cèl·lula mort, sinó que hi han moltes dianes i això complica molt el tractament.

7. Com a última pregunta, quan creus que es trobarà?

A dia d'avui, en el càncer en general, es curen mes del 50%. Jo crec que aquest percentatge en deu o vint anys augmentarà fins al 75%, però trobar la cura per els 100% dels càncers tardarà i molt si es que ho veiem. Perquè d'entre d'altres coses, hi ha una quantitat d'informació espectacular per totes les noves tècniques de seqüenciació genètica que ens faltarà temps per analitzar. A més a més, no se jo si el món està preparat pel que implica a nivell econòmic. Així que si passa, tardarem molts anys en veure la cura pel 100% dels casos.

4.4.1. CONCLUSIONS

El Dr Francesc Salvà no ha sentit mai a parlar d'aquesta tècnica, però estic segur que no és l'únic ja que es tracta d'una tècnica molt nova i molt experimental. Però comencen a poder aplicar tractaments nous que han sorgit de la investigació amb aquesta tècnica. Amb aquesta entrevista he pogut reafirmar el fet de que el CRISPR encara està molt lluny de ser usat d'una manera clínica i 100% fiable ne hospitals, i més en el càncer. Ja que com diu en Francesc, el càncer és tant heterogeni que trobar

una sola cura que valgui per tots els càncers és impossible. Per tant es necessita d'una aportació sumament gran de diners per tal d'intentar fer tractaments el més individualitzats possibles.

Així que només ens queda seguir investigant sense descans per arribar quan abans millor a aquesta cura i evitar el màxim de pacients possibles. També cal a dir que com bé ha dit en Salvà, la prevenció i els screenings són la manera més real per evitar una mort per càncer. Ja que si portem una vida saludable i ens cuidem com es degut, ja evitaríem així la major part dels càncers i amb l'ajut de nous controls, serem capaços de detectar els càncers quan abans possible. El que comporta que serà més fàcil de curar i d'aquesta manera podem fer del càncer una malaltia més controlada i que no sigui vista com quelcom terrible i els pacients es sentin forts i amb energia per vèncer-lo.

5. ELS LÍMITS DE LA BIOÈTICA

Malgrat tots els progressos que hem vist que ha patit la tècnica aquests últims anys, hi ha un tema que s'ha de tenir sempre en compte, aquest és el bioètic. Hi ha molta controvèrsia sempre que es descobreix alguna tècnica o mètode per canviar característiques de l'ésser humà, sobretot en els temps que corren on es presenten possibles millores a les nostres qualitats de manera constant.

La veritat és que el fet de poder manipular un gen es quelcom que pot resultar essent increïblement profitós si es fa un ús responsable com pot ser eradicar malalties genètiques o per corregir mutacions genòmiques per allargar la vida al pacient. Però l'ambició humana ho pot fer malbé tot.

Des d'un punt objectiu, el principal objectiu del CRISPR és poder enfortir la lluita contra totes aquelles malalties hereditàries o cròniques contra les que milions de persones

conviuen diàriament sense poder fer res al respecte. El problema es presenta quan confonem el que es considera curar malalties i el que és millorar l'espècie. Molta gent ja ha vist el potencial de CRISPR com a mètode a través del que canviar les característiques físiques i superficials del ésser humà; com el color d'ulls, del cabell, la condició física, etc. Els "nadons de disseny" són un clar exemple de l'ambició que tenim per crear humans "perfectes".

Els "nadons de disseny" o "nadons a la carta" són els noms que se li han donat a l'idea de poder editar un embrió o fetus per poder decidir les seves capacitats físiques o fins i tot incrementar la capacitat cerebral. Quan hom ho pensa pot semblar que sigui l'argument d'una pel·lícula de ciència ficció, però senyors i senyores, el futur ja ha arribat i la veritat és que no sabem ben bé que fer amb ell. Quan s'arriben a aquests extrems, tan els professionals com la societat, es plantegen certes preguntes. On està el límit a l'hora de decidir com som i què som? Hi hauria discriminació cap als que no estan genèticament modificats? Fins a quin punt seríem diferents als demés?

Però davant d'aquestes preguntes hi ha dos tipus de respostes ètiques: Els transhumanistes que estan a favor de qualsevol tècnica que permeti el perfeccionament de l'espècie. Aquests defensen que han de sobreviure els "millors" gens per assegurar la millor "qualitat" de persones. Anhelen arribar a l'utopia genètica, el que crea discriminació ja de per si. En canvi, existeix la branca més filosòfica i conservadora que considera que el fet de modificar l'ADN humà és anar més lluny del que s'hauria. Ja que aquest disseny promouria un tipus d'eugenèsia i aniria totalment en contra de la naturalesa. Davant d'això, cadascú de nosaltres ha de pensar si la possibilitat d'arribar a una utopia compensa per totes les coses no ètiques i sacrificis que hauríem de fer.

El que és cert es que estem jugant a ser déus sense saber com es juga en realitat, el món va ser creat fa milers de milions d'anys i fa poc que vam arribar nosaltres i ja ens creiem amos i senyors. I això passa factura.



Bioètica, 25

5.1. QUINS SÓN ELS LÍMITS BIOÈTICS DE LA TÈCNICA

“Hem creat la tecnologia CRISPR que és el suficientment fàcil perquè la gent pugui impulsivament fer experiments que podrien tenir conseqüències com a mínim, conseqüències en les relacions públiques”, ens diu George Church, investigador del CRISPR a la universitat de Harvard.

Els investigadors estan treballant per enfrontar-se a les possibles conseqüències. El 18 de gener, investigadors, metges, especialistes en ètica i advocats es van reunir a Napa, Califòrnia, per discutir que s’ha de fer sobre la possibilitat real de que la tecnologia CRISPR/Cas9 sigui utilitzada per modificar els genomes d’embrions humans i cèl·lules germinals hereditàries. El consens de la reunió, que va ser publicat el 19 de març a la revista Science, demana a la comunitat científica a "fortament descoratjar" modificacions genòmiques del genoma humà.

Com podem veure, els científics més influents en la matèria estan demanant una actitud més responsable i sensata a l’hora de fer aquests tipus d’experiments.



George Church, 26

5.2. ELS LÍMITS DE LA CIÈNCIA (ENTREVISTES)

Vaig pensar que els límits podria trobar-los en dos experts; una professora de filosofia aliena totalment a la “ciència”, i a una professora de bioètica llicenciada en biologia.

5.2.1 ELENA GOMEZ (professora de filosofia)

Quins són els límits establerts de la bioètica? N’hi ha?

Pel que sé, més que “límits”, hi hauria uns principis bàsics que cal respectar, al menys en la bioètica laica:

El progrés del coneixement és, en si mateix, un valor ètic fonamental.

L’humà és part de la natura i no algú que s’oposa a ella.

El progrés del coneixement és la font principal del progrés de la humanitat, ja que, amb ell es disminueix el patiment humà.

Cal destacar que aquests postulats poden adir-se bé amb aquells investigadors amb creences religioses.

Trobes que és bioèticament correcte el que es vol dur a terme amb el mamut?

Des del meu punt de vista, em sembla una barbaritat per dos motius fonamentals:

En un moment en què estem patint un canvi climàtic evident (i preocupant), i que posa en perill la vida d’espècies com l’ós polar...quina esperança de supervivència podria tenir un mamut, que és fruit d’una era glacial ? És absurd !

Els recursos que s’invertirien en aquesta absurditat (que segur que seria caríssima), es poden invertir en mesures per ajudar a minimitzar o revertir el canvi climàtic o en salvar espècies vives. En cas que els diners, com he llegit, provinguessin de persones privades, no em resultaria menys rebutjable, ja que és malmetre els diners igualment.

Quins són els encarregats de prohibir o donar permís per dur a terme un experiment com aquest?

Pel que sé, és la pròpia comunitat científica la que ho regula: l'investigador ha d'informar-ne la resta de la comunitat i publicar les seves investigacions, proves, dades...i, evidentment, s'ha d'ajustar a les lleis del seu país.

Desconec si existeix un equip bioètic de treball, doncs dels propis equips científics, que assessori a l'hora de decidir.

A partir del descobriment d'aquesta nova tècnica (CRISPR Cas-9) creus que canviaran els límits de la bioètica?

Tenint en compte aquells postulats bàsics esmentats al principi, no crec que es pugui parlar de "canviar els límits" de la bioètica, sinó que, en tot cas, el que és evident és que ara el coneixement tecnològic és molt més perillós. A més capacitat de modificar allò que és natural, més perill de fer coses que siguin èticament incorrectes o, al menys, qüestionables.

Si ens ajustem estrictament a aquells principis, no veig el problema; el problema, realment, és que els humans difícilment ens ajustem sempre a uns principis o normes. El que hauríem de tenir és, al menys, lleis estrictes que castiguin aquests usos indeguts i altament perillosos perquè atempten contra drets fonamentals de persones i animals i que en absolut ens procuren una vida millor.

Com a conclusió, és evident que resulta vital i urgent una reflexió autèntica i honesta sobre el que la tecnologia és capaç de fer, i em preocupa que, justament, la ètica i el debat filosòfic estan infravalorats i arraconats, tant en els estudis com en la societat.

Creus que si no deixen prosseguir amb aquests experiments perquè no són bioèticament correctes estem negant l'evolució de la nostra espècie?

Per una banda, crec que podríem dir que és una llàstima renunciar al desenvolupament d'aquests coneixements, però, per una altra, millor aturar-los que no fer-ne un mal ús. Segons el meu punt de vista, insisteixo, el prioritari és la reflexió i el marc legal, abans de continuar amb les investigacions. Una vegada saps com fer una cosa és difícil evitar que algú la faci servir de forma indeguda.

Cada cop més es vol aplicar aquesta tècnica per tal de millorar el genoma humà, millorar la nostre espècie. Creus que si en un futur som capaços d'editar el nostre genoma, no estem alterant la naturalesa de la nostra espècie?

L'humà es caracteritza per ser un ésser cultural, la qual cosa vol dir que, ara mateix, ja ens trobem prou lluny dels condicionaments naturals que té la nostra espècie. El que sí que és nou, crec, és aquesta possibilitat, (que comença a veure la llum), d'alterar absolutament la nostra dotació genètica. És el que s'ha anomenat "transhumanisme" i que pot assolir nivells delirants.

Ara la tecnologia és una eina que ens possibilita variar allò que era invariable: la genètica, obrint unes possibilitats impensables. És un perill, ja que és com donar un arma potentíssima a un nen petit, ja que, sense reflexió, som nens petits.

Fa una setmana un xinès va aconseguir que dos embrions siguin immunes al virus del SIDA, que opines al respecte?

Conec poc la notícia, ja que els diaris no n'informen més que en una petita part, però dic el mateix que fins ara: l'ús sembla "bo" perquè busca lluitar contra una malaltia, s'ajusta a aquells principis anteriors...però el que resulta inquietant és que sembla que aquest investigador xinès no ha realitzat això dins d'un marc legal precís (la Xina es veu que no ho prohibeix de forma clara), la qual cosa demostra que qualsevol investigador podria fer el mateix amb fins criminals o indesitjables.

5.2.2. ROSABEL CABOT

En canvi, per tenir un punt de vista diferent, he fet l'entrevista a la Rosabel Cabot, biòloga i professora de bioètica de l'escola GEM.

Quins són els límits establerts de la bioètica? N'hi han?

El 1998, l'Assemblea General de les Nacions Unides ratificava i feia seva la **Declaració Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humà i els Drets Humans**, de 1997. Alguns dels principis que es proclamen són:

1. La necessitat de respectar l'ésser humà com a persona individual i com a membre d'una espècie.
2. La responsabilitat de les actuals generacions envers les generacions futures.

3. La vigència dels principis universals d'igualtat i no discriminació en l'àmbit dels descobriments sobre el genoma humà.
4. La protecció de la identitat de l'ésser humà, considerant el genoma humà patrimoni de la humanitat.
5. La selecció de les característiques genètiques o dels tres fenotípics mitjançant la modificació genètica només és lícita si va encaminada a la prevenció de malalties hereditàries greus.
6. El dret a la participació en els beneficis que proporciona el progrés biotecnològic, sense limitacions basades en diferències culturals, geogràfiques o de recursos.

Trobes que és bioèticament correcte el que es vol dur a terme amb el mamut?

Crec que els científics haurien de treballar més per la preservació de les espècies actuals, moltes de les quals estan en perill d'extinció.

Quins són els encarregats de prohibir o donar permís per dur a terme un experiment com aquest?

Els comitès de bioètica.

A partir del descobriment d'aquesta nova tècnica (CRISPR Cas-9) creus que canviaran els límits de la bioètica?

La revolució biomèdica posa sobre la taula nous dilemes que els comitès bioètics hauran d'analitzar.

Creus que si no deixen prosseguir amb aquests experiments perquè no són bioèticament correctes estem negant l'evolució de la nostre espècie?

Les espècies evolucionen de forma natural des d'abans de la nostra existència.

Cada cop més es vol aplicar aquesta tècnica per tal de millorar el genoma humà, millorar la nostre espècie. Creus que si en un futur som capaços

d'editar el nostre genoma, no estem alterant la naturalesa de la nostre espècie?

Si alterem molt l'evolució natural de les espècies qui sap si es girarà en contra nostra.

Fa una setmana un xinès va aconseguir que dos embrions siguin immunes al virus del SIDA, que opines al respecte?

Els comitès ètics han d'avaluar-ho. A més, cal tenir en compte que si alterem alguns gens, quina pot ser la conseqüència en la manifestació de tots els altres? Portarà a noves malalties?

5.3. COMPARACIÓ I CONCLUSIONS DE LES ENTREVISTES

Des d'un punt objectiu, els dos punts de vista defensen la protecció del genoma humà i només "editar-lo" si es que aquest pateix una malaltia, però mai per millorar l'espècie, ja que com bé diu l'Elena, els humans som part de la natura i no som nosaltres els que l'hem d'alterar. També ambdós punts de vista concorden amb l'absurditat de reviure un mamut quan de fet hi han espècies en perill d'extinció que necessiten d'ajuda. Des d'un punt de vista més filosòfic, es considera que rarament els humans fem cas dels límits i les normes, fins i tot intentem no fer-ne cas. Per això s'hauria d'establir un càstig per aquells que hagin incomplert una llei. En canvi, la Rosabel opina que davant d'aquesta evolució, s'hauran de posar sobre la taula els nous dilemes que els comitès bioètics hauran d'analitzar.

Quan parlem sobre si negar els experiments amb CRISPR va contra l'evolució, L'Elena apunta a fer reflexió i establir un marc legal ja que es podria fer un mal ús, però no negar tampoc dràsticament el progrés. D'altre banda des d'un banda més científica, entenem que l'evolució la duu a terme la naturalesa i existeix des de fa molt de temps i seguirà existint quan marxem. Però com bé suposen l'Elena i la Rosabel, qui sap si alterant el genoma humà arribarà un moment que es girarà en contra nostre.

Com apunta l'Elena, l'ús de crea dos nadons immunes al virus del SIDA pot semblar a simple vista "bo", però pel que es veu l'investigador a actuat fora del marc legal i són aquest tipus de comportaments els que fan perillar els fins morals d'aquest tipus d'experiments. La Rosabel en aquest cas vol fer un incís sobre el fet que encara no se sap si aquest assaig pot provocar futurs malalties.

Així que com a breu conclusió he de dir que fa falta recalcar els límits bioètics per tal de que així els científics puguin treballar en el que sigui lícit i puguem arribar abans a la cura de les malalties que ens afecten com a societat.

6. CONCLUSIONS

Quan vaig començar aquest treball pensava que el que llegia no podia ser cert, no podia ser possible que es pogués editar el genoma humà. Però després de fer aquest treball m'he adonat que el que jo pensava que era el futur ja està més a prop del que pensava.

Aquesta tècnica sembla més fàcil del que és en realitat, quan t'ho expliquen penses que d'aquí dos anys literalment estarem envoltats de dinosaures, però ni de bon tros és tan trivial. Als investigadors encara els hi queda molt per aprendre ja que com he esmentat diversos cops anteriorment, encara no se sap quines conseqüències hi ha a l'hora de fer servir aquesta tècnica. Per exemple, els nadons que són immunes al SIDA , no sabem que pot passar quan es facin grans, quins efectes secundaris tindrà

la tècnica en ells? I parlant sobre l'experiment de reviure un mamut qui sap com pot acabar. Ara cada cop sembla menys ciència ficció la pel·lícula de Jurassic Park.

Perquè això no passi s'han d'establir uns límits ben clars. No podem deixar que algun científic utilitzi aquesta tècnica per tal de fer quelcom il·lícit i malvat, ja que veient la funcionalitat que té, és qüestió de temps que es faci un mal ús de la tècnica. Però això només són petites branques a les rodes d'aquesta gran tècnica. Hem de tenir fe però sobretot donar suport i treballar per tal de fer d'aquesta tècnica, l'eina d'edició molecular per excel·lència. La tècnica del futur i tot i que no som conscients del present també. Jo confio en que d'aquí uns anys veurem cada cop més, notícies sobre exitosos experiments que facin salvar milers de vides.

7. BIBLIOGRAFIA

1. COS TEÒRIC

- Història de la genètica

1. BIOINFORMATICA. *La ciència genètica*. [en línia].
<http://bioinformatica.uab.es/genetica/curso/Historia.html>
2. INSTITUTO BERNABEU. *Què és la genètica?*. [en línia].
<https://www.ibbiotech.com/es/info/que-es-la-genetica/>
3. BIOPEDIA. *Què és la genètica?*. [en línia].
<https://www.biopedia.com/historia-de-la-genetica/>
4. CEFEGEN. *Història del descobriment de la genètica*. [en línia].
<https://cefegen.es/blogs/la-5. historia-del-descubrimiento-del-adn-resumen>

5. XTEC. *Projecte genoma humà*. [en línia].
<https://blocs.xtec.cat/biologia4mp/2009/08/19/projecte-genoma-huma/>

- L'ADN

1. GEFEGEN. *Les principals funcions del ADN i ARN*. [en línia].
<https://cefegen.es/blogs/las-principales-funciones-del-adn-del-arn>
2. . ELSEVIER. *Funció de l'ADN*. [en línia].
<http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-articulo-estructura-funcion-del-adn-los-S1138359310000596>
3. XTEC. *Marafa Premià de mar*. [en línia].
<http://blocs.xtec.cat/marafapremiademar/files/2012/10/3.03.Gen%C3%A8ticamolecular.pdf>
4. MOODLE ESCOLA GEM. *Genètica*. [en línia].
<https://drive.google.com/file/d/0B7Icu8Ti72T5Y3V2OUI2SkxGUVU/view>

- Els gens i la manipulació genètica

1. MUY INTERESANTE. *Què són els aliments transgènics*. [en línia].
<https://www.muyinteresante.es/innovacion/articulo/i-que-son-los-alimentos-transgenicos>

- Tècnica CRISPR-Cas 9

Cal a dir que la major part de la informació la he tret de la visita que vaig fer al IRB i de unes presentacions confidencials que em va ensenyar la Gemma Turon.

1. DE CIÈNCIA. *Què és el CRISPR-Cas 9*. [en línia].
<http://www.dciencia.es/que-es-la-tecnologia-crispr-cas9/>
2. MICROBIOLOGY BOOK. *Bacteriòfags*. [en línia].
<http://www.microbiologybook.org/Spanish/chapter7.htm>
3. DE CIÈNCIA. *Què és la tecnologia CRISPR-Cas 9*. [en línia]. <http://www.dciencia.es/que-es-la-tecnologia-crispr-cas9/>
- 4 EL PAÍS. *Què és el CRISPR-Cas 9*. [en línia].
https://elpais.com/elpais/2018/11/28/ciencia/1543381113_429352.html

5. DEPOPULAR MECHANICS. *Coses que podem fer amb el CRISPR-Cas 9*. [en línia].
<https://www.popularmechanics.com/science/a19067/11-crazy-things-we-can-do-with-crispr-cas9/>

6. FUTURISM. *11 Coses increïbles que podem fer amb el CRISPR-Cas 9*. [en línia].
<https://futurism.com/11-incredible-things-crispr-has-helped-us-achieve-in-2017>

- Pleistocene Park Project

1. PLEISTOCENE PARK. *Què és el Pleistocene Park*. [en línia].
<http://www.pleistocenepark.ru/en/>

2. PART PRÀCTICA

1. IRB. *About us*. [en línia].

<https://www.irbbarcelona.org/es/about-us>

2. GENCAT. *Càncer colorrectal*. [en línia].

http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/ciudadans/documents/arxiu/el_cancer_colorrectal_se_puede_prevenir.pdf.pdf

8. ELS LÍMITS DE LA BIOÈTICA

1. EL PAÍS. *Bona vida*. [en línia].

https://elpais.com/elpais/2017/01/12/buenavida/1484239772_049539.html

2. REVISTA REPLICANTE. *Manipulació genètica humana*. [en línia].

<https://revistareplicante.com/manipulacion-genetica-humana/>

3. EFESALUT. *Edició genòmica en humans*. [en línia].

<https://www.efesalud.com/edicion-genomica-humanos/>

2. FUTURE SCIENCE. *El futur del CRISPR-Cas 9*. [en línia].

<https://www.future-science.com/doi/10.2144/0001142>