

LAS HERRAMIENTAS CRISPR: NUEVAS SOLUCIONES PARA LA MEJORA GENÉTICA ANIMAL

Lluís Montoliu

Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) y Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII), Madrid

La mejora genética animal es una de las aplicaciones clásicas, evidentes de la genética en producción animal. Desde que el hombre domesticó diversas especies animales para su uso y/o consumo las sucesivas generaciones de ganaderos y mejoradores han ido seleccionando los individuos más adecuados, con las características más interesantes, consiguiéndose razas especializadas en la producción de carne, de leche, de lana, etc.

A medida que la tecnología ha ido avanzando ha sido paulatinamente más sencillo correlacionar el fenotipo a seleccionar con su correspondiente substrato genético. Los problemas persistían al intentar reunir en un mismo animal las características beneficiosas de dos razas independientes, sin perder un ápice de su utilidad productiva. La segregación de los genes al cruzar dos razas distintas complicaba mucho los procesos de mejora, aunque la utilización de marcadores moleculares permitía determinar los individuos más interesantes en cada generación.

Un salto prometedor, que sin embargo no dio el resultado previsto, se produjo cuando se incorporaron las tecnologías de la transgénesis animal, que permitían introducir, *de novo*, un nuevo locus con las características apropiadas, en un determinado genoma. Con algunas excepciones, minoritarias, lo cierto es que las limitaciones de la transgénesis animal (inserción al azar, falta de conocimiento de los elementos reguladores que determinan el patrón de expresión del locus de interés, etc...) impidieron que este salto tecnológico impactara de forma relevante en la mejora genética animal. Por otra parte, la modificación dirigida del genoma, relativamente sencilla en el ratón, no tuvo tanto éxito y costó que despegara en otras especies animales, fundamentalmente por la ausencia de células embrionales pluripotentes, equivalentes a las ES de ratón. En parte, esta limitación se superó desde *Dolly* con el método de transferencia nuclear de células somáticas, que permitió obtener un número limitado de modelos animales con modificaciones específicas en el locus de interés. Ahora bien, todo ello ha quedado en un segundo plano desde Mayo de 2013, cuando conocimos la existencia de las herramientas CRISPR, originalmente derivadas de bacterias y arqueas, donde constituyen uno de los sistemas inmunes para defenderse de patógenos que las acosan.

Las herramientas CRISPR son el tercero de los tipos de editores genómicos que permiten dirigir un corte de ADN de doble cadena en un lugar preciso, predefinido por el usuario. Los mecanismos de reparación endógenos existentes en todas las células se encargan del resto, provocando que en el lugar del corte se origine o bien una mutación por inserción/delección (INDEL), que determine la inactivación del gen; o bien la edición del mismo, cuando se le añade al sistema un ADN molde heterólogo con segmentos de homología colindantes al lugar del corte. Esta tecnología, ahora sí, permite plantearse la modificación específica, dirigida, de cualquier genoma de cualquier especie, directamente sobre el individuo, sobre la raza que se pretende modificar. Esta ventaja resulta extraordinariamente útil en mejora animal, cuando se conoce el gen o genes tras un determinado carácter productivo o fenotipo a preservar o implementar. Directamente sobre el locus diana, y sin afectar al resto del genoma.

Por vez primera se puede editar, con garantías, el genoma a voluntad, sin temor a que la introducción de nueva información genética provoque alteraciones genéticas inesperadas, que desluzcan o oculten el objetivo final. En esta presentación repasaré el origen de las CRISPR, las diversas aplicaciones y estrategias que podemos emplear con estas herramientas, ilustrando la charla con ejemplos propios de mejora genética animal en especies productivas, como la oveja, el cerdo y la vaca.