



LLEGA LA TECNOLOGÍA CRISPR PARA LA DETECCIÓN RÁPIDA DEL VIRUS CAUSANTE DE LA COVID-19

Este mes de mayo hemos conocido resultados muy buenos y esperanzadores a partir de las biotecnologías CRISPR y LAMP para la detección directa, rápida y segura del virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad Covid-19. Avances muy relevantes para el control efectivo de esta pandemia, y de otras posibles amenazas en el futuro.

No nos referimos a test rápidos para detectar los anticuerpos, sino, directamente, a la detección rápida y fiable de la presencia del virus. La noticia ha sido que la FDA (*Food and Drug Administration*), el organismo regulador de los EE UU que controla los medicamentos y los alimentos, ha autorizado el primer test para el virus de la Covid-19 basado en la tecnología de inserción genética CRISPR (siglas en inglés de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*); en español "Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas". El nuevo test o prueba se denomina SHERLOCK, y estamos ante un tipo de autorización que se denomina "de emergencia", es decir, el tipo de permiso que el organismo regulador (la FDA) tiene previsto para el uso de productos o dispositivos médicos, no autorizados por el procedimiento habitual, cuando no existan suficientes alternativas aprobadas y disponibles.

Debemos recordar, aunque sea de pasada, que las secuencias repetitivas CRISPR fueron descubiertas y así nombradas en 2002 por **Francisco Mojica** (Universidad de Alicante), en estudios realizados en arqueas y bacterias de las salinas de la zona. Le señalábamos como posible candidato a premio Nobel (DM, 6 oct 2016) por la trascendencia de su investigación básica, que años más tarde está alumbrando la tecnología más importante del siglo. CRISPR, junto a un conjunto de genes denominados CAS, resultan ser esenciales en el funcionamiento de la inmunidad adquirida o adaptativa de las bacterias (y otros microorganismos procariontes denominados arqueas), al ser un mecanismo que les permite guardar, insertados en su ADN, fragmentos seleccionados del material genético de los virus que les van invadiendo. Estos fragmentos son utilizados por las bacterias para detectar y destruir el ADN de nuevos virus atacantes similares, y así poder defenderse eficazmente de ellos. Por tanto,

TRIBUNA

Andreu Palou, Catalina Picó y M^a Luisa Bonet

Catedráticos del Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología (LBNB) de la Universidad de las Islas Baleares (UIB). Grupo de Nutrigenómica de la UIB, IDISBA y CIBEROBN.

podríamos decir que CRISPR es el "sistema inmune" de las bacterias. Pero CRISPR es bastante más que esto. En general, es una tecnología que nos permite, en teoría y ya en la práctica en casos sencillos, reescribir el genoma de cualquier célula, de forma fácil y barata, para combatir enfermedades genéticas, para cambiar características de nuestras células o de nuestros alimentos, etc., una tecnología que está llamada a cambiarnos la vida, bastante más que el virus. La tecnología CRISPR utiliza un ARN guía que puede programarse para reconocer cualquier determinada secuencia genética diana y unirse a ella, y proteínas CAS que funcionan como tijeras moleculares que se activan cuando se produce esa unión, introduciendo cortes precisos en la secuencia diana.

Pues bien, decíamos hace un par de meses (*Diario de Mallorca*, 26 de marzo) que esta tecnología se estaba ya aplicando al desarrollo de una prueba o test para detectar el coronavirus. Todo va muy rápido y ahora ya ha sido aprobado por la FDA. Desarrollado por la compañía biotecnológica *SHERLOCK Biosciences*, funciona mediante un ARN guía CRISPR programado para detectar la presencia de unas secuen-

cias específicas del genoma de ARN del virus SARS-CoV-2. Se analiza una muestra del paciente, que puede ser nasal (tomada con uno de estos bastoncillos con el extremo algodónado, denominados *hisopos*), o bien orofaríngea, nasofaríngea, o procedente de un lavado broncoalveolar. Si el ARN guía CRISPR encuentra en la muestra problema las secuencias del virus, la proteína CAS, que está asociada al ARN guía y que actúa como si fuera una tijera, se activa y corta el material genético en pedazos. El tipo concreto de proteína CAS utilizada, una vez activada, también actúa sobre unas pequeñas moléculas de material genético introducidas en el ensayo y, en este caso, al activarse el corte, se libera una señal fácilmente medible, indicativa de que la prueba es positiva para el virus. Además del test en sí, la empresa americana también está desarrollando un dispositivo o equipo muy sencillo (un kit), similar al de una prueba de embarazo, que podrá hacerse en casa. Todo en 45 minutos o menos. El método estándar PCR también funciona buscando pequeños trozos del gen del virus, pero es bastante más lento (4 horas) y requiere equipos más especializados.

La empresa norteamericana ha

dicho que ya trabaja intensamente en el escalado de la producción y en conseguir distribuir el test en todo el mundo, por lo que compartirá planes de distribución y disponibilidad en las próximas semanas. Nos hemos apuntado al seguimiento. Es un ejemplo de varias iniciativas similares (*Mam-*

La disponibilidad de métodos de diagnóstico rápidos, precisos y sensibles es clave

moth Biosciences; MIT; *Caspr biotech...*) que han publicado información de test basados en CRISPR, en revistas del grupo Nature y otras. *Mammoth biosciences*, por ejemplo, planea tener un kit de diagnóstico doméstico no reutilizable, listo para final del año. Con todo, cabe esperar incluso una optimización del tiempo requerido para la obtención de resultados fiables.

También se está trabajando en una variante de los novedosos test LAMP (del inglés *Loop-Mediated Isothermal Amplification*;

en español "Amplificación Isotérmica Mediada por Bucle"), denominada RT-LAMP, una técnica rápida y *low-cost*, para permitir la detección del ARN del virus, aunque parece presentar más problemas de optimización. Se diferencia de la tecnología PCR en que la reacción de amplificación de la secuencia de ARN a amplificar (en este caso, ARN del virus SARS-Cov-2), no se realiza en varios pasos, ni con una serie continuada de ciclos de temperatura alternantes, que requieren un equipo termociclador. La "amplificación isotérmica" se realiza a una temperatura constante y, por tanto, no requiere de equipamiento sofisticado (no requiere termociclador), además de ser más rápida (unos 20-30 minutos), ya que se hace en un sólo paso.

▶ **Los tendremos pronto aquí, CRISPR y LAMP.** Aunque ya se han alzado voces en el sentido de que "proporcionar pruebas domésticas a personas sin la obligación de informar sobre el resultado significaría perder una información de salud pública crucial", lo cierto es que pocos dudan de lo práctico y útil que resulta poder adquirir y hacerse las pruebas de diagnóstico en las farmacias o uno mismo, aunque no sean oficiales, como las del VIH y las de otros diversos parámetros relacionados con nuestra salud. Además del uso individual, las empresas, como las aerolíneas, los hoteles, etc., están muy interesadas en pruebas rápidas y fáciles. Todo está cambiando y, con una simplificación de los desarrollos domésticos, biotecnologías como la CRISPR, combinadas con aplicaciones bioinformáticas, reconocimientos de imágenes y procedimientos no invasivos, etc., permitirán detectar, fácilmente e "in situ", no solo virus como el que nos ocupa, sino numerosas otras condiciones, de riesgo y de otro tipo, además de orientar según las preocupaciones e intereses de cada persona individual.

Está claro que la disponibilidad de métodos de diagnóstico rápidos, precisos y sensibles, ampliamente disponibles, es clave para la vuelta a la normalidad. Los fundamentos de precisión y especificidad de SHERLOCK y pruebas o test similares son, de por sí, muy grandes, ya que pueden permitir la identificación de una sola alteración, en una secuencia de ARN, en una sola molécula. Además, la rapidez de la prueba y su practicidad - incluso la podremos hacer en casa - permitirá escapar del corsé que, para muchas personas individuales y empresas, suponen las disposiciones actuales de autorización de pruebas de diagnóstico en nuestro sistema sanitario. Incluso, para tranquilidad de todos, el kit para la realización del test no es difícil que incluya la emisión del correspondiente aviso al sistema sanitario en los casos positivos.



Un ciudadano se somete a una prueba de Covid-19. EFE