

LLUIS MONTOLIU

Pionero en la tecnología de edición genética CRISPR

Investigador Científico del CSIC y del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII) en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC).

CONFERENCIA
INAUGURAL

EDICIÓN
GENÉTICA
CRISPR EN
ENFERMEDADES
DEGENERATIVAS
DE LA RETINA Y
EN LA COVID-19.

“Esperemos que la técnica CRISPR permita extender sus beneficios en enfermedades graves de la retina, como la DMAE o la retinosis pigmentaria, así como en la Covid-19”



José M. Valdés/Redacción

Los sistemas CRISPR –una de las herramientas de edición genética más importantes jamás descubiertas– fueron descritos hace más de 20 años por el microbiólogo español Francisco Juan Martínez Mojica (Elche, 1963), de la Universidad de Alicante, una proeza tecnológica que impactó de forma fundamental tanto en la biología como en la biotecnología animal y vegetal y, por supuesto, en la biomedicina. Su hallazgo fue una pura serendipia, ya que lo descubrió en una salina de Santa Pola (Alicante) tras comprobar cómo las bacterias se defendían de los virus. Poco tiempo después, su descubrimiento se convirtió en un importante elemento de discusión sobre propiedad intelectual, patentes y explotación.

Lluís Montoliu (Barcelona, 1963), doctor en Biología por la Universidad de Barcelona, es el pionero en el uso de las herramientas CRISPR Cas9 en España, una técnica que ha revolucionado la biología moderna. Este eminente científico ha trabajado durante toda su vida profesional con organismos modificados genéticamente y ha realizado dos estancias posdoctorales en el Centro Alemán de Investigación sobre el Cáncer en Heidelberg (Alemania, 1991-1995) y en la Universidad Autónoma de Barcelona (1995-96) antes de incorporarse,

ya en 1997, al Centro Nacional de Biotecnología (CNB) en Madrid.

En su laboratorio ha realizado aportaciones tecnológicas relevantes a la transgénesis animal, como el uso de cromosomas artificiales, ha escrito varios libros sobre edición genética y albinismo, y es coinventor de diversas patentes en su campo.

Dr. Montoliu, la comunidad científica ha acuñado el término “crispear” para definir el desarrollo del sistema CRISPR, pero... ¿Qué es realmente “crispear”?

“Crispear” es la palabra que nos hemos inventado para indicar que estamos usando las herramientas CRISPR, descritas por Francis Mojica, sobre un gen de un organismo determinado. Es decir para ilustrar que lo estamos editando, que estamos cambiando la secuencia del ADN de una forma sencilla, asequible y precisa.

La técnica CRISPR ¿sigue siendo a día de hoy un elemento de discusión sobre propiedad intelectual y patentes? ¿Cree que se ha ido de las manos?

Los investigadores en la academia no tenemos ninguna barrera o impedimento para usar las herramientas CRISPR en nuestros experimentos. El límite está en nuestra imaginación. Sin embargo,

su uso comercial o con fines industriales sigue siendo problemático, debido a la existencia de varias instituciones norteamericanas y europeas que se disputan, todavía hoy en día, la autoría principal en el descubrimiento, y que, por ello, complican a cualquier empresa el uso legítimo de estas técnicas obligándoles a firmar diferentes acuerdos en diferentes países para poder desarrollar sus servicios o productos, que usen la técnica CRISPR.

Se comenta que ya ha habido terapias en humanos a partir de esta técnica. ¿Qué opina de ello?

La existencia de, no dos, sino tres niñas editadas genéticamente en China no es una suposición sino, desgraciadamente, una realidad, un experimento irresponsable que nunca debió haber ocurrido, ilegal en muchos países, por el cual, un año después, han sido condenados los investigadores responsables a penas económicas, de cárcel y de inhabilitación profesional. La técnica CRISPR sigue asociada a incertidumbres que pueden gestionarse en animales de laboratorio, pero que es imprudente y éticamente inaceptable trasladar estos riesgos a embriones humanos con el objeto de generar bebés editados. Además de límites legales, existen límites éticos. No todo lo que en principio puede hacerse con la técnica CRISPR debería hacerse. Los científicos debemos reflexionar si determinados usos y aplicaciones aportan beneficios o generan problemas, sufrimiento o alteraciones genéticas que no controlamos.

¿Cuántas enfermedades de base genética pueden ser estudiadas y tratadas con la técnica CRISPR?

La técnica CRISPR permite investigar y desarrollar tratamientos para cualquier patología que tenga una base genética, principalmente las enfermedades raras, de las que se conocen más de 6.000 y en su gran mayoría (80%) tienen un origen genético. La inmensa mayoría de enfermedades raras congénitas no tienen tratamiento, y por ello todas son relevantes y deben ser investigadas. Probablemente las prioritarias, desde el Sistema Nacional de Salud, deban ser las degenerativas, las que cursan con un deterioro progresivo del cuerpo o de algunos sistemas del cuerpo, y que pueden determinar una alteración importante de la calidad de vida o hasta la muerte.

Dr. Montoliu ¿Somos conscientes del poder económico que puede esconderse tras CRISPR?

La tecnología CRISPR ha suscitado expectativas de negocios que se valoran, no ya en centenas, sino en miles de millones de dólares. Aunque la biomedicina sea una de las aplicaciones más esperadas, la

técnica CRISPR progresa más rápidamente como herramienta biotecnológica en otros campos, como la agricultura, la ganadería, el diagnóstico genético o el control de enfermedades distribuidas por insectos. En Biomedicina ya estamos viendo los primeros éxitos de la técnica CRISPR en inmunoterapias contra cánceres refractarios y en el tratamiento de enfermedades graves de la sangre, como la anemia falciforme y la beta-talasemia. Los ensayos clínicos detrás de estos avances han movilizado ingentes cantidades de dinero y han provocado la aparición de diversas empresas para explotarlos.

Uno de los propietarios de la patente, Feng Zhang, diseñó una nueva versión de la herramienta que, en lugar de editar ADN en las células, lo hace con ARN ¿Dónde están los límites de CRISPR?

Efectivamente, Feng Zhang nos descubrió lo que se ha llamado las herramientas CRISPR 2.0, que ya no sirven para editar el ADN sino que son capaces de editar el ARN, lo cual presenta sus ventajas (sería



En Biomedicina ya estamos viendo los primeros éxitos de la técnica CRISPR en inmunoterapias contra cánceres refractarios y en el tratamiento de enfermedades graves de la sangre, como la anemia falciforme y la beta-talasemia.



legal en todos aquellos países que impiden modificar el ADN de forma irreversible en embriones) e inconvenientes (dado que la alteración se realiza sobre ARN, una molécula que tras utilizarse desaparece, se degrada, y por lo tanto hay que mantener la producción de moléculas de ARN de forma sostenida en el tiempo). Hay infinidad de variantes CRISPR. Se sabe que por lo menos un 50% de las bacterias y el 80% de las arqueas tienen sistemas CRISPR todavía por descubrir, que podrían ser mejores que los que ya conocemos. Por eso sigue siendo tan necesaria la investigación básica.

En el próximo Congreso Online OPTOM'21, va a impartir la conferencia inaugural sobre CRISPR Cas9 en las enfermedades degenerativas de la retina, como DMAE o retinosis pigmentaria. así como en la Covid-19 ¿Qué nos puede adelantar sobre estas investigaciones?

De momento el uso de la técnica CRISPR para el tratamiento de enfermedades degenerativas ►



► de la retina se ha explorado en modelos animales y, en muy pocos casos, se ha llevado a ensayos clínicos en humanos. Uno de los que está actualmente en marcha es un ensayo clínico para tratar la amaurosis congénita de Leber de tipo 10. Se espera que otras indicaciones similares permitan extender los beneficios de la técnica CRISPR a enfermedades graves de la retina, como la DMAE o la retinosis pigmentaria. La ventaja de estas aproximaciones experimentales es que el ojo es un órgano aislado del resto del cuerpo, por lo que las posibles alteraciones no deseadas o daños colaterales al uso de la técnica CRISPR estarán mucho más contenidos en el ojo.

¿En cuanto tiempo podríamos eliminar este tipo de patologías oculares degenerativas?

Esta es la pregunta más difícil de esta entrevista. Las terapias experimentales, para convertirse en verdaderos tratamientos, aprobados por las autoridades reguladoras y sanitarias de un país, deben seguir unos pasos muy pautados que llamamos ensayos clínicos, con diferentes fases, de I a IV, en las que sucesivamente se va explorando la toxicidad y la eficacia de un nuevo tratamiento. Una terapia antes de ser eficaz debe ser segura. Estos ensayos clínicos pueden dilatarse en el tiempo, especialmente cuando los resultados no acompañan. CRISPR permite restaurar la secuencia correcta de un gen mutado, pero no asegura que en todo momento la secuencias de ADN cambiará tal y como la ha diseñado el investigador. El reducir estos riesgos e incertidumbres nos va a llevar algunos años. No es posible predecir una fecha con criterios racionales, dado que son muchos los parámetros que una empresa encontrará por el camino y deberá resolver.

¿Estamos tan deslumbrados con los avances de la genética que quizás queramos ir demasiado deprisa con los resultados?

Hasta cierto punto es lógico que toda aquella persona o familiar de alguien que esté afectado por una patología de base genética, potencial-

mente tratable con la técnica CRISPR, empuje y apriete para que todo vaya más rápido y logremos saltar de los experimentos en el laboratorio a los tratamientos en la clínica. Sin embargo debemos ser honestos y ya son demasiado los experimentos que nos demuestran que cuando nos saltamos algún paso, cuando tomamos algún atajo, acabamos pagando, tarde o temprano las consecuencias y, algunas de ellas, pueden ser muy graves y determinar una mayor pérdida de calidad de vida de los pacientes a quienes queríamos curar o aliviar. Repito, mucho antes de la eficacia interviene la seguridad. Como los dos principios fundamentales de la Bioética: no hacer el mal (principio de no maleficencia) y hacer el bien (principio de beneficencia). La biomedicina tiene unos protocolos, unos procedimientos y unos tiempos, y se establecieron para proteger a los pacientes, para que no pudiéramos administrar medicamentos que causaran más problemas que beneficios. Por ello deberemos proceder y seguir investigando y validando las terapias experimentales a medida que vayan completando su fase preclínica (por ejemplo en ratones) y se adentren en las fases clínicas que antes comentaba. Todo protocolo tiene su tiempo y sus procedimientos, que no debemos acortar ni saltarnos, de nuevo recordando que todo esto se hace para garantizar la seguridad de los tratamientos y fundamentalmente para proteger a los pacientes que deberán recibirlos.

Por último Dr. Montoliu ¿Qué puede aportar la técnica CRISPR en la terapéutica de la infección por el virus SARS CoV-2?

Durante esta pandemia de la COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2, las herramientas CRISPR también han aportado diferentes soluciones diagnósticas innovadoras, así como propuestas terapéuticas antivirales, que ilustran la gran versatilidad de las aproximaciones de edición genética ante los desafíos biomédicos y biotecnológicos, y que serán comentadas en esta ponencia del congreso online OPTOM'21. 