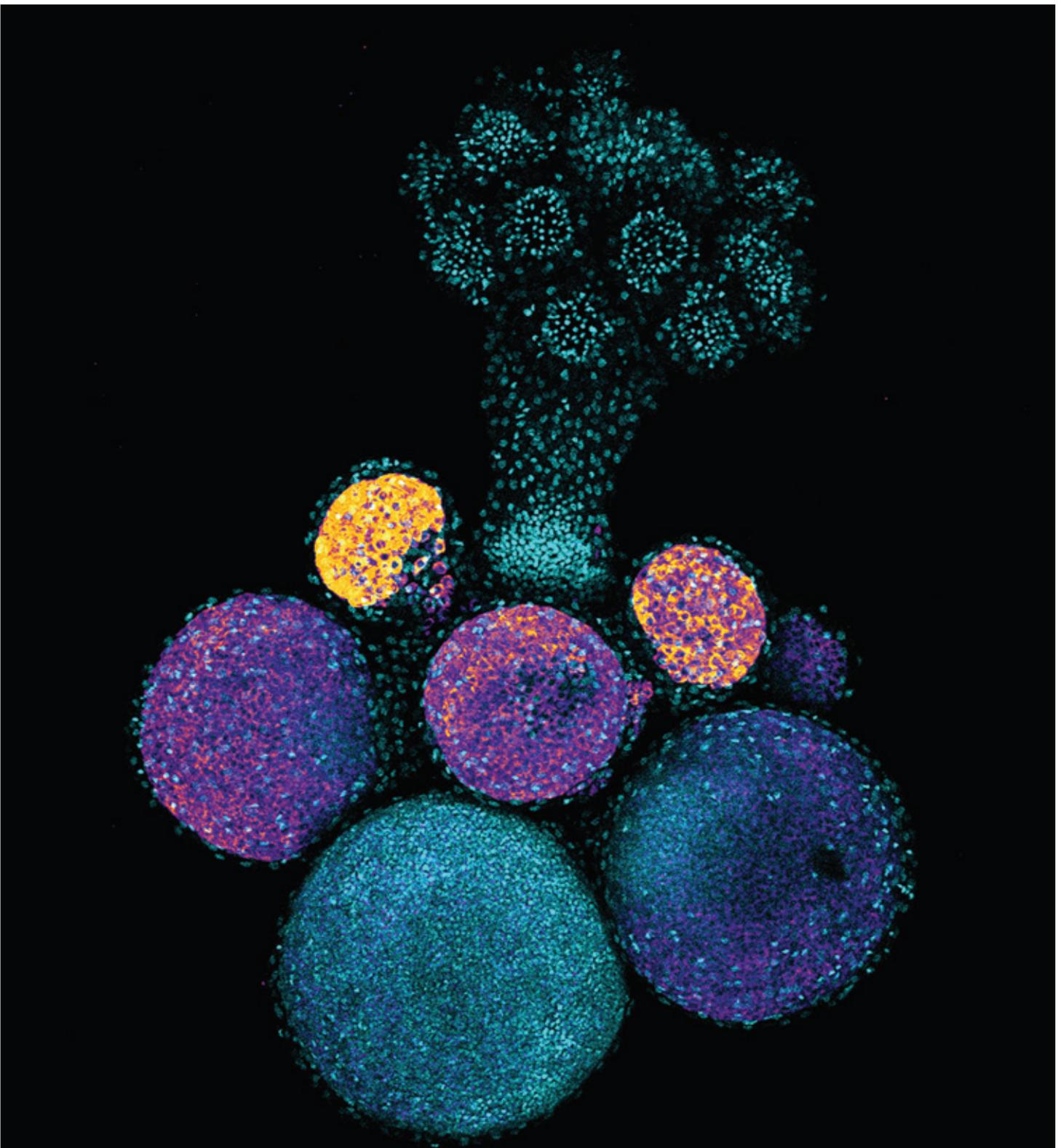


La tercera Bienal Ciudad y Ciencia 2023 exploró distintas cuestiones acerca del concepto de vida. Una de ellas fue la revolución terapéutica que supone para la vida futura la tecnología CRISPR, nacida a partir de una investigación básica de Francis Mojica, microbiólogo de la Universidad de Alicante. Sobre ello conversaron Sandra Rodríguez-Perales, investigadora jefa de la Unidad Citogenética Molecular y Edición Genómica en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), y Lluís Montoliu, investigador del CSIC y vicedirector del Centro Nacional de Biotecnología CNB-CSIC.

EDICIÓN GENÉTICA, ENVEJECIMIENTO Y TECNOLOGÍA CRISPR

LLUÍS MONTOLIU | SANDRA RODRÍGUEZ-PERALES

Pólipos sexuales masculinos del cnidario *Hydractinia symbiolongicarpus*. © Timothy DuBuc, Ph.D., Swarthmore College



Pólipos sexuales femeninos del cnidario *Hydractinia symbiolongicarpus*. © Timothy DuBuc, Ph.D., Swarthmore College

LLUÍS MONTOLIU

Por circunstancias varias, probablemente también por la serendipia, que es muy importante en ciencia, nuestros respectivos grupos de trabajo acabaron siendo los primeros en este país en utilizar la tecnología CRISPR¹. Se trata de unas herramientas que permiten recortar, editar y pegar las letras de nuestro genoma. No son una invención humana, sino que las crearon las bacterias hace miles de millones de años. De ahí que lo que nos ha llegado es un diamante absolutamente pulido que no deja de sorprendernos en las diferentes aplicaciones que hemos probado hasta ahora. Explicaremos algunas de ellas dentro del marco del futuro y el envejecimiento. También hablaremos de cuáles son las expectativas razonables y honestas sobre esta tecnología y cuánto hay de imaginación.

SANDRA RODRÍGUEZ-PERALES

Es importante separar qué es realidad y qué es ciencia ficción en lo concerniente a la edición génica. Las series de televisión que hablan del tema de las CRISPR lo presentan como si cualquiera en su casa pudiera modificar el genoma; incluso se han llegado a comercializar kits para su uso doméstico. Sin embargo, se trata de una técnica que posee un importante proceso de diseño, por lo que, para que funcione, ha de ser manipulada por bioquímicos.

Como decía Lluís, es un sistema sencillo, heredado de las bacterias, que son quienes lo han puesto a punto, y que nosotros hemos de adaptar a nuestros problemas. Además de ser un diamante pulido, está en permanente evolución, lo que nos permite extraer de él muchas otras aplicaciones. Para describirlo, siempre utilizo estas palabras de Lluís: «La potencialidad de este sistema no está en el sistema mismo, sino en la imaginación del investigador que lo utiliza».

LLUÍS MONTOLIU

Para definirlo, se suele emplear la metáfora de la navaja suiza, pues es un sistema multiusos, con múltiples recovecos y posibilidades. Como dice Sandra, en países como Estados Unidos, se venden por unos pocos de cientos de dólares kits de herramientas CRISPR de edición genética para uso doméstico, lo que es una simplificación excesiva. Todavía no hemos sabido transmitir la responsabilidad que supone utilizar las CRISPR, tampoco su enorme potencialidad, no solo para el desarrollo de nuevas terapias, sino también para el desarrollo de otras necesidades. Un ejemplo lo encontramos en los cultivos. Debido al cambio climático, necesitamos plantas a las que les haga falta menos agua y con capacidad para resistir las plagas. Asimismo, hay que alimentar a una población creciente, cerca de 8.000 millones de habitantes, para lo que se debe aumentar la productividad. Estas son aplicaciones que podríamos catalogar dentro del ámbito de las beneficiosas, como aquellas que sirven para generar mejoras en la salud, la biotecnología, la biología, pero existen otras a las que, desde mi punto de vista, no deberíamos estar asignando recursos. Hay quien quiere utilizar las CRISPR para *mejorar*, adquiriendo nuevas capacidades físicas y psíquicas. La *mejora* es un eufemismo de la eugenesia. Recientemente, se ha vuelto a animar la corriente filosófica del transhumanismo. En el ejercicio de la libertad absoluta, las personas transhumanistas quieren aplicar sobre sí mismas estos avances tecnológicos sin esperar a que las autoridades organicen el sistema y les permitan hacerlo.

SANDRA RODRÍGUEZ-PERALES

La tecnología CRISPR genera tal cantidad de alternativas y de posibilidades, y tan rápidamente, que lo que podemos hacer va por delante de lo que pensamos. De ahí que los comités éticos que existen sobre la materia vayan por detrás de lo que es posible hacer en el laboratorio, dependiendo del país y de la ética personal de cada uno. El hecho es que tenemos en nuestras manos una herramienta muy poderosa. Y, al igual que con otras herramientas revolucionarias, esta tecnología tiene sus puntos positivos y negativos. ¿Puede mejorar la sociedad y nuestra calidad de vida o puede modificar a nivel hereditario el genoma y no solo alterar a una persona, sino también a todos sus descendientes?

LLUÍS MONTOLIU

Para hacernos una idea de la precisión y el nivel de especificidad de las CRISPR, pensemos en que tenemos 6.000 millones de pares de letras en el genoma—3.000 del padre y otros 3.000 de la madre—, es decir, 12.000 millones de letras, entre los que estas herramientas son capaces

¹ Siglas en inglés de «Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas».



de encontrar exactamente la letra que buscamos. Nuestro conciudadano Francis Mojica, microbiólogo de la Universidad de Alicante y creador de una investigación básica en la que se basan las herramientas CRISPR, nos explicó que las bacterias las desarrollaron para defenderse de los virus, y nosotros las hemos sacado fuera de contexto y las utilizamos para cortar y editar genes. Hasta ahora se han usado para curar genes, lo que llamamos terapia génica. En las bases de datos internacionales consta que hoy existen cerca de 5.000 ensayos clínicos de diversos tipos de terapia génica; de estos, más de noventa están utilizando ya estas herramientas de edición genética CRISPR en cáncer, a través de la inmunoterapia, lo que supone una gran revolución. La inmunoterapia requiere la inactivación de genes específicos, que habitualmente mantienen atezado el sistema inmunitario. Al inactivarlos, nuestro sistema inmunitario se vuelve más agresivo contra las células tumorales. Este campo, en el que trabaja Sandra, es uno de los que más se ha beneficiado de CRISPR. Yo trabajo en el de las enfermedades raras, de las que hay miles y cada una de ellas afecta a muy pocas personas, aunque globalmente alcanzan un número muy significativo. Uno de sus problemas fundamentales es diagnosticarlas, encontrar su etiología, cuál es el gen que ha dejado de funcionar. La solución a veces es tan sencilla como inactivar un gen, algo que hacen estupendamente las CRISPR. Muchas personas se beneficiarán de ellas, pues la eliminación de ese gen que nos provoca la enfermedad acabará convirtiéndose en un tratamiento más pronto que tarde. De hecho, es posible que este año se apruebe el primer tratamiento CRISPR. Se aplicaría contra la anemia falciforme, una enfermedad que afecta a grandes poblaciones en el Sur global, es decir, África, Latinoamérica y el Sudeste asiático.

SANDRA RODRÍGUEZ-PERALES

Tanto el cáncer como las enfermedades raras son enfermedades genéticas. Pero el del cáncer es otro campo totalmente distinto. En las enfermedades raras monogénicas, hay un único gen alterado y una única letra alterada. Dar con ella a veces es difícil, pero se sabe lo que hay que tratar. Sin embargo, el cáncer es una enfermedad genética que está alterada a muchísimos niveles. En este caso, hay tantos genes tocados que, en ocasiones, las CRISPR no se pueden utilizar de la manera tradicional para matar una célula tumoral. Además, el cáncer depende de cada individuo. Antes había un único tratamiento, ahora se están diversificando. Al secuenciar las células tumorales de cada paciente, vemos que cada persona tiene un tipo de cáncer diferente. Funciona muy bien la inmunoterapia, que consiste en reforzar a nuestro sistema inmune. El tumor es como un sistema vivo y lo que quiere es conseguir nutrientes para seguir creciendo. Su enemigo es el sistema inmune, pero el tumor tiene mecanismos para que este no sea capaz de detectarlo. Con el sistema CRISPR, sacamos del paciente los linfocitos que son ciegos al tumor, los modificamos y los volvemos a introducir. Estas terapias están curando a gente con tipos de cáncer que eran incurables, por eso son revolucionarias.

Con el sistema CRISPR, sacamos del paciente los linfocitos que son ciegos al tumor, los modificamos y los volvemos a introducir. Estas terapias están curando a gente con tipos de cáncer que eran incurables, por eso son revolucionarias.

SANDRA RODRÍGUEZ-PERALES

Francis Mojica, microbiólogo de la Universidad de Alicante y creador de una investigación básica en la que se basan las herramientas CRISPR, nos explicó que las bacterias las desarrollaron para defenderse de los virus, y nosotros las hemos sacado fuera de contexto y las utilizamos para cortar y editar genes.

LLUÍS MONTOLIU

En nuestro laboratorio hemos tomado otra vía. Intentamos desarrollar elementos que podamos meter dentro del cuerpo del paciente y buscar aquellas dianas que, simplemente tocando una pequeña región, matamos esa célula. Y lo hacemos de tal forma que generamos una especie de destrucción, como si lanzáramos una bomba atómica. Así, se generan tantos restos que el sistema inmune detecta que algo raro está ocurriendo, va a esa zona y ayuda a terminar de matar el tumor. Hay muchas opciones en las que la edición génica puede ayudar en el tratamiento tumoral.

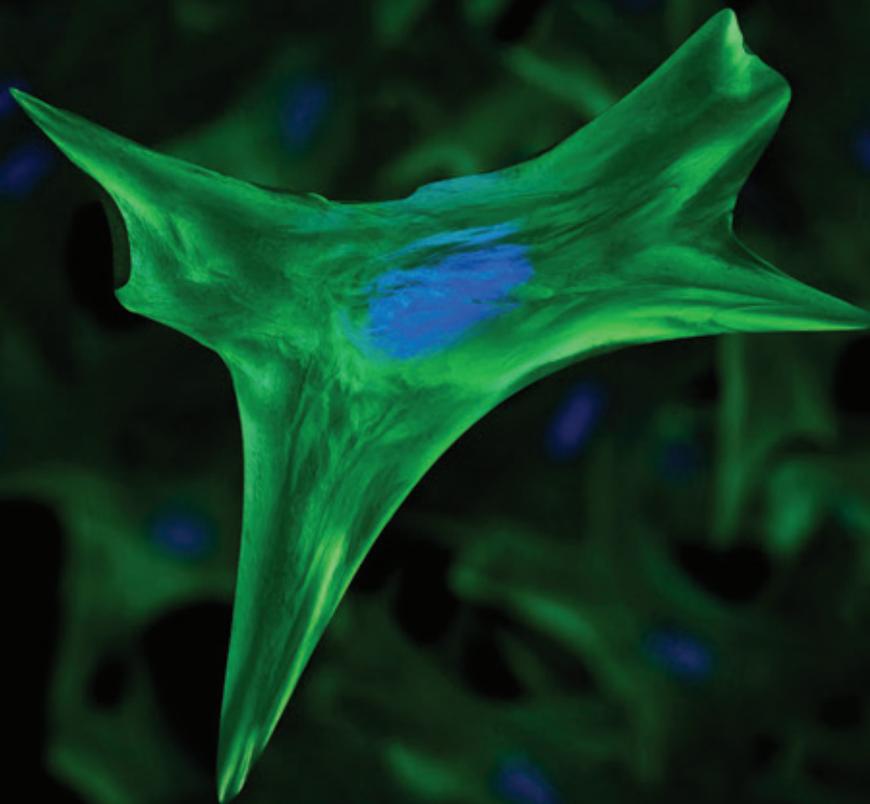
LLUÍS MONTOLIU

Un caso que muestra lo que nos trae el futuro es el proyecto *Resilient* [Resiliente] llevado a cabo por un grupo de investigadores de Estados Unidos, que se dedicaron a investigar el genoma de medio millón de personas sanas, que, aparentemente, no sufrían ninguna enfermedad. Para su sorpresa y la de muchos, encontraron nada menos que a trece que tenían unas mutaciones en su genoma incompatibles con la vida. En otros individuos, hubieran significado una sentencia de muerte y, sin embargo, estaban vivas y sanas. Lo primero que sacamos en claro de este estudio es una cura de humildad, pues, nos queda mucho por aprender. Lo segundo es que los genetistas quizá tendríamos que escuchar a los biólogos de sistemas, y en lugar de ir gen a gen, deberíamos integrar la totalidad de los genes. En *Resilient* se vio que esas personas con mutaciones en el genoma tienen otra mutación, en otro gen que desconocíamos, capaz de inactivarse, lo que permite superar la primera mutación. La posibilidad de descubrir genes capaces de superar mutaciones causantes de enfermedad con CRISPR está a la vuelta de la esquina. Saber si una persona sana lo es porque no tiene ninguna mutación o porque ha logrado una combinación genética que neutralice la mutación perjudicial, es muy relevante y nos va a permitir descubrir unas terapias que nunca antes hubiéramos imaginado.

Hace diez años, cuando Sandra y yo empezábamos a dar seminarios, todo lo enfocábamos a sustituir los genes. Ahora nos hemos dado cuenta de que es algo complicado y que no nos va a salir la mayor parte de las veces. En cambio, las CRISPR, en su batalla contra las bacterias, llevan toda la vida —las bacterias han evolucionado durante miles de millones de años— inactivando. Nosotros las podemos utilizar para luchar contra los genes que queremos inactivar. Ahí se abre una nueva vía.

SANDRA RODRÍGUEZ-PERALES

Al hablar de genes, genomas, mutaciones, habría que añadir un nivel más de complejidad, porque el genoma no es solo una hebra larguísima de ADN dentro de nuestro núcleo, sino que está compactada. Tenemos un sistema de metilación epigenética que nos ayuda a regular la expresión génica. Las CRISPR suponen un cambio de paradigma en lo referente a la regulación del nivel



Células de fibroblastos. © Ernesto Del Aguila III, NHGRI

epigenómico, pues nos permiten modificar la expresión de los genes sin cambiar las letras del genoma, con lo que disminuye su efecto colateral, es decir, la posibilidad de que yo cause algo grave sin querer es mucho menor.

Enlazándolo con la longevidad y la edición génica, sabemos que el envejecimiento es un proceso de oxidación, en el que se altera la expresión de algunos genes. Si modificamos este epigenoma, o si lo desdiferenciamos, volviendo a la célula más joven, no podemos tener de nuevo veinte años, pero sí intentar mitigar algunos síntomas asociados a la edad.

LLUÍS MONTOLIU

El envejecimiento es una de esas dianas en las cuales veremos progresos. Envejecemos debido a que hay genes que acumulan mutaciones y otros que se apagan. Algunos son muy importantes y deben estar siempre en funcionamiento, en particular, los que reparan el ADN, que está constantemente sufriendo mutaciones. Por suerte, contamos con una buena mochila de genes que permanentemente están reparando. La proteína P53, a la que llamamos la guardiana del genoma, patrulla por los cromosomas buscando dónde tiene que reparar y cuando encuentra algo empiezan a llegar las proteínas de reparación. Ahora bien, estas proteínas a veces se apagan.

Por su parte, las CRISPR no solo sirven para cortar genes, también los reactivan. Quien llegó a esta idea tan talentosa es alguien que «piensa fuera de la caja», como dicen los ingleses. Me refiero al biólogo molecular y químico estadounidense David Liu, quien quizá sea menos conocido que Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, ganadoras del Nobel de Química en 2020 por haber propuesto este método de edición del genoma, basado en la investigación de Francis Mojica. Liu ha ido un poco más allá: ha convertido una tijera en algo que no corta y que podemos situar en un sitio del genoma, desde donde decirle al gen dormido, silenciado, que vamos a reactivarlo. Así conseguimos retrasar el envejecimiento o la degradación de algunas células, o también al revés: silenciando un gen que se ha reactivado de forma anómala. Hasta

hace pocos años solo podíamos activar y desactivar montones de genes a la vez, pero ahora somos capaces de hacerlo uno a uno.

SANDRA RODRÍGUEZ-PERALES

Otro campo interesante es cómo introducir las CRISPR en las células. Nosotros trabajamos modificando el genoma, pero tenemos que colaborar con otros grupos que, al mismo tiempo, desarrollan herramientas para que las CRISPR lleguen donde queremos. Estas herramientas son proteínas que tiene que entrar dentro de la célula. Si yo quiero curar un cáncer de pulmón, tendré que utilizar un vehículo de entrega, como por ejemplo un aerosol, que haga llegar esta proteína hasta dentro de la célula. Se está trabajando muy activamente en numerosos sistemas diferentes que incluyen virus o partículas lipídicas, entre otros. Los vehículos de entrega en la tecnología CRISPR son como pequeñas «naves espaciales» que transportan las herramientas de edición genética a las células en nuestro cuerpo, y deben llevar las CRISPR exactamente donde se necesita. Esto es esencial para corregir errores genéticos o tratar enfermedades, ya que garantiza que la edición genética ocurra en el lugar correcto y no afecte a otras áreas del cuerpo. Estos avances emocionantes nos acercan cada vez más a tratamientos médicos más precisos y efectivos.

LLUÍS MONTOLIU

El ARN mensajero, en el que se basaban algunas de las vacunas contra el covid que nos han administrado mundialmente, ha estado protegido por una gotita de grasa: la nanopartícula lipídica, cuya tecnología sirve para encapsular este ARN mensajero, que nos puede servir para protegernos de las consecuencias más graves del covid-19, pero también para encapsular las herramientas CRISPR y llevar esa gotita de grasa hasta el sitio correcto para activar o desactivar el gen que necesitamos. El campo del trasiego, de la entrega de reactivos terapéuticos, es uno de los caballos de batalla de la terapia génica. Desde el inicio de la terapia de corrección de genes, entre finales de los años ochenta y principios de los noventa del pasado siglo, hasta el momento actual,



Representación tridimensional de células de levadura. © Ernesto Del Aguila III, NHGRI

no se ha tratado a tantos pacientes como hubiéramos querido, en parte por la falta de buenos sistemas de entrega de los componentes terapéuticos a las células adecuadas.

SANDRA RODRÍGUEZ-PERALES

Mirando hacia el futuro, es indudable que la inteligencia artificial y el análisis de grandes conjuntos de datos (*big data*) desempeñarán un papel fundamental en la sinergia de la información que se va acumulando a lo largo de la investigación. Imagina la IA como un asistente virtual que puede procesar cantidades masivas de información genética y datos experimentales en un abrir y cerrar de ojos. Esta capacidad permite simular y ensayar todo el proceso de edición génica en una computadora antes de llevar a cabo un experimento en una célula real. En lugar de realizar pruebas costosas y laboriosas en el laboratorio, podemos probar entre cientos de opciones posibles de manera virtual, optimizando así nuestros esfuerzos.

La unión entre la IA, la biocomputación y la edición génica promete un salto revolucionario en la mejora de las terapias genéticas. Al combinar la potencia de la IA para el análisis de datos con la precisión de la edición génica, estamos en el umbral de avances significativos en el tratamiento de enfermedades genéticas y la creación de terapias personalizadas. Esto representa una perspectiva emocionante en el campo de la medicina y nos acerca más que nunca a soluciones terapéuticas altamente efectivas y específicas.

LLUÍS MONTOLIU

Sobre la vida futura, hay quien está imaginando que podremos adquirir capacidades adicionales. El investigador de Harvard Georges Church [conocido por su afirmación de que en veinte años se revertirá el envejecimiento] tiene una lista de genes, que, si los activamos, adquiriríamos una nueva propiedad. Por ejemplo, si eliminamos el gen *SCN9*, perdemos la capacidad de sentir dolor. Hay también quien piensa que, si cerramos la puerta a la proteína *CCR5*, una proteína de cerradura llave por la que

entra el virus de la inmunodeficiencia humana, causante del sida, ya no entraría el virus. La pregunta es: ¿de verdad que alguien cree que esa proteína está ahí para que entre el virus? ¿No será al revés, que el virus la aprovecha, dado que está ahí, y que esa proteína tiene una función por sí misma? ¿No estaremos pecando de ingenuos? ¿No puede la eliminación de estos genes abrir una serie de consecuencias imprevistas? Hay que saber que cada gen sirve para múltiples funciones, es lo que en genética llamamos pleiotropía. Y la pleiotropía nos explica que el gen del dolor, el *SCN9*, puede ser necesario para otras tantas funciones del sistema nervioso. Por lo tanto, no es tan sencillo y debemos ser cautos. Esto nos lleva de nuevo a afirmar que el futuro está en trabajar con todo el genoma, y ahí necesitamos de la IA para que nos ayude a poner orden en todo esto.

SANDRA RODRÍGUEZ-PERALES

Cuando consideramos el futuro y las posibilidades que se avecinan, es innegable que algunas mentes visionarias imaginan un mundo en el que podríamos adquirir capacidades adicionales. El campo de la mejora humana es extraordinariamente vasto, y las oportunidades parecen infinitas. La idea de mejorar nuestras capacidades cognitivas, físicas o sensoriales a través de la tecnología y la ingeniería genética plantea un emocionante dilema ético y filosófico. En este contexto, a menudo nos enfrentamos a la pregunta de hasta dónde deberíamos llegar.

BIENAL CIUDAD Y CIENCIA 2023

LA VIDA FUTURA. EDICIÓN GENÉTICA, ENVEJECIMIENTO Y CUIDADOS

23.02.23

PARTICIPAN LLUÍS MONTOLIU • SANDRA RODRÍGUEZ-PERALES

ORGANIZA AYUNTAMIENTO DE BARCELONA • CBA • FECYT

PATROCINA FUNDACIÓN BANCO SABADELL