

## EL RINCÓN DE LA CIENCIA



Foto: Lluís Montoliu

Lluís Montoliu José (Barcelona, 1963) es Doctor en Biología e Investigador en el Centro Nacional de Biotecnología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y en Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Trabaja en investigación básica así como en aplicada, estudiando el albinismo y otras enfermedades raras humanas. Montoliu es referente en España en el empleo de la revolucionaria tecnología CRISPR y su labor divulgativa es de gran relevancia en congresos, eventos, redes sociales o libros como “Editando genes: recorta, pega y colorea” de la editorial Next Door Publishers.

**Lluís, empecemos por la COVID-19... Hace unos meses un conjunto de empresas y particulares hicieron una donación económica al CSIC. Con dicha donación, el organismo ha proporcionado financiación para proyectos de investigación rela-**

**cionados con la enfermedad producida por el coronavirus SARS-CoV-2. Uno de los proyectos es el que usted lidera en colaboración con los grupos dirigidos por los también investigadores Dolores Rodríguez, Miguel Ángel Moreno Mateos y Almudena Fernández. ¿Cuál es el objetivo de este proyecto?**

En efecto, nuestro proyecto ha sido seleccionado para recibir fondos procedentes de un mecenazgo privado, de empresas y de ciudadanos particulares, que han contribuido excepcionalmente con su dinero a financiar estas investigaciones sobre la COVID-19. Si ya es siempre una responsabilidad cuando recibimos fondos públicos para realizar nuestros proyectos, todavía lo es más cuando estos fondos provienen de conciudadanos, de instituciones privadas que ponen sus fondos en nuestras manos para que podamos avanzar en el conocimiento de esta pandemia que nos acecha. Nuestro proyecto pretende usar lo que sabemos hacer y aplicarlo a la COVID-19. Yo no soy virólogo, soy genetista, pero nos hemos aliado con una viróloga excepcional, Dolores Rodríguez, compañera del CNB con quien nunca había trabajado en los más de 23 años que llevo en el centro, pero que sumando lo que ella sabe hacer y lo que nosotros, Almudena y yo, sabemos sobre las herramientas CRISPR, y lo que nos aporta Miguel Ángel Moreno desde el CABD de Sevilla, sobre las nuevas variantes de las herramientas CRISPR, nos permite in-

## Editando genes

tentar atacar directamente el corazón del coronavirus. El SARS-CoV-2 tiene un genoma que es una molécula de ARN (no es ADN). Existen unas variantes CRISPR que son capaces de cortar específicamente ARN (y no ADN). Lo que estamos probando es como llevar estas tijeras CRISPR especiales al interior de células infectadas por el virus para que corten su genoma e impidan su replicación, y así logremos contener la infección. El trabajo tiene muchos pasos y estamos al principio, validando nuestra propuesta experimental en modelos celulares, en células en cultivo infectadas experimentalmente con virus parecidos al coronavirus que nos quita el sueño, pero que permiten trabajar y avanzar en condiciones más asequibles. Si superamos estas primeras pruebas saltaremos a trabajar directamente con el coronavirus SARS-CoV-2, y para ello deberemos usar laboratorios de alta bioseguridad (nivel 3), como los que tenemos en nuestro centro, en el Centro Nacional de Biotecnología.

**En este proyecto y en sus otras investigaciones, usted emplea la tecnología CRISPR. De una manera sencilla, si es que se puede, ¿podría explicar en qué consiste?**

Las herramientas, CRISPR derivan de un sistema que, con el mismo nombre, descubrió un microbiólogo español, Francis Mojica, de la Universidad de Alicante. Él empezó a estudiar los sistemas CRISPR en bacterias en 1993 y se



dio cuenta 10 años más tarde que eran un verdadero sistema de defensa que usan estos microorganismos para defenderse de los virus que las acechan. Diez años más tarde, en 2012, las investigadoras Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, que acaban de recibir el Premio Nobel de Química 2020 por ello, se percataron que el hallazgo de Mojica tenía una trascendencia más allá de las bacterias. Que los sistemas CRISPR podían convertirse en herramientas CRISPR de edición genética, las que permiten cortar genes específicamente y propiciar su edición, su alteración genética. En definitiva, las herramientas CRISPR son como unos correctores de texto, que nos permiten revisar el genoma de cualquier ser vivo, también nosotros, y corregir

o cambiar cualquier secuencia genética a voluntad. Naturalmente esta técnica tiene un montón de aplicaciones en biología, en biotecnología y en biomedicina. Hay muchas expectativas puestas en la aplicación de las herramientas CRISPR en múltiples áreas.

**El empleo de la tecnología CRISPR es muy versátil. ¿Qué puede conseguirse a día de hoy y qué podrá conseguirse en el futuro?**

La tecnología CRISPR ya es una realidad en el laboratorio, en la academia. Suelo explicar en mis charlas que ahora ya solo existen dos tipos de laboratorios de biología molecular: los que ya usan la tecnología CRISPR y los que la van a usar. Hoy en día ya podemos generar modelos animales experimentales a voluntad, repro-

duciendo exactamente las mismas mutaciones que diagnosticamos en pacientes afectos de alguna enfermedad congénita, de base genética. Esto era muy difícil antes. También podemos plantear protocolos de terapia génica para restituir la secuencia correcta cuando el gen está mutado, todo ello en el laboratorio. En la clínica no hay demasiados éxitos porque todavía no controlamos bien del todo el proceso de edición. A veces se editan otros genes parecidos al que queremos modificar, y a veces esta edición progresa de forma distinta a la que nosotros quisiéramos. En el laboratorio podemos gestionar esta incertidumbre, seleccionando lo que queremos y descartando lo que no nos interesa, pero esto ni es prudente ni éticamente aceptable trasladarlo a seres



Calle de la Alcarria, 1  
19005 Guadalajara

645 95 43 46  
949 29 87 28

[autoescuelacruze@gmail.com](mailto:autoescuelacruze@gmail.com)



humanos. A pesar de todo ya hay algunas enfermedades que se han beneficiado (en ensayos clínicos, no en tratamientos aprobados todavía) de la tecnología CRISPR, como la anemia falciforme, la beta talasemia o algunos tipos de cáncer refractarios, agresivos, como el mieloma, sarcoma o melanoma. En todos estos casos se pueden obtener células del sistema inmunitario de la persona y, fuera del cuerpo, en el laboratorio, se pueden editar los genes de estas células, seleccionarlas y retornarlas al paciente para que tengan su efecto terapéutico. Donde también es una realidad es en biotecnología animal y vegetal, creando por ejemplo cerdos resistentes a la

infección por determinados virus, inactivando con CRISPR el receptor que usa el virus para infectar, o creando plantas de maíz que producen unos granos más adecuados para su aprovechamiento industrial, o un trigo con una menor cantidad de gliadinas, que son las proteínas del gluten, para ser consumido por personas con celiaquía, o plantas mejor adaptadas a la sequía, o plantas con características organolépticas (de sabor, de color, de forma...) especiales, etc...

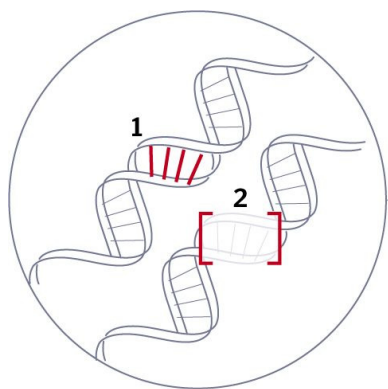
**En los medios de comunicación se pinta al sistema CRISPR como una maravillosa revolución biotecnológica... ¿Cuáles son sus "sombras"?**

Tal y como apunto en la respuesta anterior, todavía no controlamos del todo a las herramientas CRISPR. Nos encantaría que lo que planeáramos se cumpliera siempre, pero no es así. Y, curiosamente esto tiene poco que ver con las CRISPR. Estas herramientas hacen muy bien lo que saben hacer, lo que llevan miles de millones de años haciendo en bacterias: cortar moléculas de ADN de forma específica. Lo que ocurre después, la reparación de este corte (que es cuando se produce la edición, los cambios) ya no depende de las CRISPR, sino de los sistemas de reparación de ADN de la propia célula. Estos sistemas se equivocan mucho y proceden al azar, reparando los cortes rápidamente pero cometiendo errores. Entre las muchas soluciones que generan seguramente aparecerá la que teníamos planeada, pero al lado de muchas otras que no deseamos. Yo suelo ilustrar este concepto recordando que sabemos cortar muy bien pero todavía no sabemos pegar del todo bien, dentro del concepto de "recorta, pega y colorea" que usé en el título de mi libro sobre las CRISPR. Por eso tenemos que ir con precaución, sobre antes de usar estas técnicas en seres humanos. Los riesgos inherentes ahora son demasiado elevados. Tenemos que seguir investigando más antes de pensar en su uso potencial como medicamentos, para el tratamiento universal de enfermedades de base genética.

**Recientemente fue nombrado Presidente del Comité de Ética del CSIC... No todo vale en Ciencia, ¿verdad?**

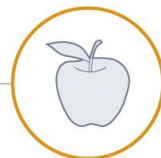
## Las aplicaciones de «CRISPR»

Esta terapia génica permite editar parte del ADN a través de un ARN guía que dirige unas tijeras moleculares para silenciar o modificar la parte deseada



1 Reparación con un fragmento modificado de ADN

2 Se silencia el gen sobre el que queremos incidir



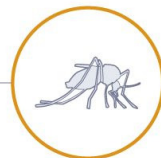
### Industria alimentaria

Evitaría mucho de los anteriores fallos en agricultura transgénica



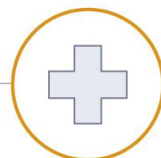
### Investigación y biotecnología

Ya se han corregido enfermedades en ratones adultos



### Cambios ecológicos

La modificación de poblaciones de mosquitos podría prevenir la malaria



### Medicina

Permitiría corregir genes defectuosos relacionados con enfermedades



### Edición de embriones humanos

Científicos chinos ya han probado su viabilidad, aunque no es una técnica totalmente segura y genera conflictos éticos

La ética debe presidir todas las fases de cualquier proyecto de investigación. Como todo colectivo tenemos un código deontológico, unas normas que debemos cumplir. No es verdad que todo sea posible en ciencia. Los investigadores también tenemos un marco de actuación determinado, que viene especificado por el cumplimiento de la legislación vigente y de todas las recomendaciones y códigos éticos profesionales, junto con el debido respecto a la integridad científica durante todo el pro-

### **estas patologías priónicas?**

Hay diversos tipos de encefalopatías espongiformes, asociadas a mutaciones en genes distintos. Por ejemplo, la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que apareció durante la llamada crisis de “las vacas locas”, estaba causada por el comportamiento anómalo de una proteína PrP (la proteína priónica) codificada por un gen que con el mismo nombre todos tenemos. En este caso no eran las mutaciones en este gen las que parecían causar la

estas enfermedades. Si realmente pudiéramos prescindir de este gen (está por ver, tenemos apenas 20,000 genes y muchas más funciones por hacer, por lo que cada gen hace un montón de funciones) mediante CRISPR entonces no seríamos susceptibles de infectarnos ni de desarrollar estas encefalopatías. Ahora bien, para las personas afectadas, dado que no ha habido cambio genético alguno, el único tratamiento posible que se me ocurre con CRISPR, para que fuera efectivo, debería conseguir que todas las neuronas dejaran de expresar este gen (para impedir la generación de más proteína PrP anómala), algo que se me antoja técnicamente muy complicado en estos momentos.

**Durante el confinamiento, sorprendió a sus seguidores en redes sociales (aquí uno presnete), “desempolvando” sus viejas piezas de construcciones TENTE y explicando biología molecular con ellas. ¿Es fácil acercar la Ciencia a la sociedad?**

Yo creo que los investigadores, sobre todo aquellos que trabajamos en centros públicos de investigación, como es mi caso, tenemos una responsabilidad adicional ante la sociedad. Tenemos el privilegio de trabajar en la frontera del conocimiento, descubriendo lo que no sabíamos y aprendiendo constantemente a conocer mejor el mundo que nos rodea. Cuando aparecen este tipo de pandemias, y se toman decisiones tan intrusivas, como el confinamiento estricto que padecemos durante la primera ola de la COVID-19, lo que creo



Lluís Montoliú fue nombrado recientemente como Presidente del Comité de Ética del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

ceso. Por eso es tan importante tener en cuenta siempre los aspectos éticos. La ética siempre me ha apasionado, desde hace muchos años, y he tenido ocasión de dedicarme profesionalmente a ella sirviendo en diversos comités hasta, en estos momentos, tener el honor y la responsabilidad de presidir el Comité de Ética del CSIC.

**Algunos vecinos de Iriépal relacionados con la localidad de Fuentes de la Alcarria padecieron encefalopatías espongiformes ¿Podría una terapia basada en CRISPR ser la solución a**

enfermedad sino la exposición a variantes de este mismo gen de otras especies animales, por ejemplo la PrP bovina, al consumir carne de un animal enfermo, lo que propiciaba que la propia PrP de la persona se empezará a comportar anómalamente y causara muerte neuronal y los trastornos degenerativos mentales característicos de esta enfermedad. En animales experimentales (por ejemplo en ratones) sabemos que la eliminación del gen endógeno parece ser compatible con la vida, y torna a los animales resistentes a

hay que preguntarse (o, al menos, es lo que yo me pregunté) es: ¿Qué puedo hacer desde casa para seguir siendo útil de alguna manera a la sociedad? ¿Cómo puedo ayudar a que los demás entiendan conceptos que hasta ahora no tenían que manejar para poder seguir viviendo como virus, ADN, ARN, PCR, CRISPR. etc....? Y se me ocurrió que podía desempolvar algunos juguetes de construcciones que guardaba celosamente en mi bodega, con los que había jugado de pequeño, y con los que también habían jugado mis hijos después. Creo que este tipo de juguetes son altamente creativos, permiten una libertad total sobre lo que quieres construir y se me ocurrió usarlos para mostrar cómo era nuestro material genético y cómo podíamos estudiarlo, modificarlo y diagnosticarlo. Y, de forma improvisada, me convertí en un aprendiz de YouTuber, absolutamente amateur. Por la respuesta y los mensajes que recibí parece que la gente agradeció estos vídeos, que les ayudaron a entender un poco mejor la genética que había detrás de la pandemia. Para mi fue un placer grabarlos y sentirme útil, como divulgador, para la sociedad, aunque estuviéramos confinados y no pudiéramos movernos de casa. No es fácil divulgar, siempre recomiendo a todos los jóvenes investigadores que me lo preguntan que lo primero que hay que hacer para divulgar es investigar, aprender sólidamente un tema, conocerlo en todos sus detalles. Cuando más se conoce un tema más se puede divulgar sobre ello, más se puede simplificar. Hacer sencillo lo complicado sin

perder el necesario rigor es muy difícil, si no se conoce muy bien un tema. Por eso recomiendo (como investigador) divulgar sobre lo que uno sabe y conoce, y no hacerlo de temas que no son propios, sino dejarlos a quienes sepan más que tú. Yo digo muchas veces que no a propuestas de divulgación que considero que no se corresponden con mi experiencia, en los que mi opinión puede no aportar mayor información al tema, y recomiendo a quienes me invitan contactar con otros colegas expertos en el tema en cuestión.

**Se da la circunstancia de que el entrevistador aquí presente (risas) representó un monólogo científico sobre CRISPR, ha diseñado algunas camisetas relacionadas con esta herramienta biotecnológica y ha hecho alguna parodia musical... CRISPR está de una u otra manera presente frecuentemente en los medios. ¿Vive el mundo de la ciencia una “crispermanía”?**

Vivimos en una época CRISPR. Esto es una verdadera locura. Solo ha faltado que dieran el Nobel de Química este año a las dos investigadoras para que el universo CRISPR estuviera presente por doquier. Hay documentales, series de televisión que ya usan abiertamente las CRISPR en sus tramas y por supuesto cualquier manifestación cultural o artística, desde cuadros a canciones y hasta diseños de camisetas, como las que tú haces (¡y muy bien por cierto!). Podríamos decir que sí, que vivimos en una CRISPERmanía. Ha



Montoliú divulgando en Youtube sobre Biología Molecular durante el confinamiento que vivimos en primavera



habido otras modas en ciencia, pero esta realmente nos ha cambiado la vida a muchos investigadores en biología molecular, en genética. Nos permite hacer experimentos que antes ni siquiera podíamos soñar con ellos. Ha habido otras técnicas anteriores que han revolucionado la biología, pero no recuerdo una parecida a las CRISPR, que tuvieron tanto impacto como están teniendo las CRISPR en tantos terrenos diferentes. Quizás lo más parecido a las CRISPR, en cuanto a cambio revolucionario, disruptivo, sea la misma técnica de PCR, descubierta por Kary Mullis a principios de los años 80, y por la que recibió el Premio Nobel años después. Me gusta recordar una frase de un gran genetista, que siempre admiré: Sydney Brenner (otro Premio Nobel) que decía: “el progreso en ciencia depende de nuevas técnicas, nuevos descubrimientos y nuevas ideas...” y luego añadía sabiamente a continuación “... probablemente en ese orden”. Lo

que nos subraya Brenner es que uno puede tener magníficas ideas pero sin una técnica que permita llevarlas a la práctica esas ideas, por sí mismas, no permiten avanzar. Este es el papel de técnicas como las CRISPR, que dinamizan la biología y la genética, y nos permiten acceder a una serie de preguntas que ni sabíamos que las podíamos plantear, y menos responder.

**Si Francis Mojica hubiese sido premiado con el Nobel este año, como muchos pensamos que merecía, hubiese compartido un lugar honorífico en la Historia Científica junto a Severo Ochoa y Santiago Ramón y Cajal. Decía este último: "cultivemos la ciencia por sí misma, sin considerar por el momento las aplicaciones; éstas llegan siempre". Sin duda, la ciencia básica es uno de los patitos feos de una sociedad en la que se busca siempre la aplicación, el resultado inmediato...**

Mojica no ha sido incluido por la Academia Sueca de Ciencias como galardonado con el Premio Nobel de Química de este año, junto a Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, como sí ocurrió en 2016 cuando la Fundación BBVA premió a los tres con el Premio Fronteras del Conocimiento en Biología y Biomedicina. En Estocolmo ha preferido destacar las dos investigadoras que, en verano de 2012, y basándose en estudios previos, básicos, de Mojica y otros investigadores, propusieron que aquellos sistemas de defensa bacterianos podrían usarse como



Lluís Montoliu con su libro "Editando genes: recorta, pega y colorea", en compañía del también investigador Francisco José Martínez Mojica.

verdaderas herramientas de edición genética. Francis Mojica nunca trabajó en edición genética ni tan siquiera imaginó que los sistemas de defensa que él había descubierto en bacterias podrían tener una utilidad fuera de las mismas. Pero eso es la belleza de la investigación básica, no finalista, la que solo pretende satisfacer la curiosidad para entender algo mejor algún aspecto del mundo que nos rodea. Descubrimientos aparentemente sin aplicación alguna que, años después, otros investigadores observan desde otro ángulo y propician la aparición de nuevos descubrimientos, nuevas técnicas, nuevas aplicaciones. Hubiera sido estupendo que Mojica hubiera sido el tercer galardonado. Pero no fue así, y deberemos esperar 50 años para descubrir las razones y quienes más estaban nominados para este premio. La mejor respuesta a esta decepción que senti-

mos muchos la dio el propio Mojica cuando nos dijo que él se consideraban muy satisfecho al ver que algo que él había contribuido a descubrir, a crear, había sido reconocido con el mayor galardón que se otorga en ciencia. Que tu trabajo acabe siendo premiado con un Nobel es algo que muy pocos investigadores pueden decir. Francis Mojica es uno de ellos. Nuestra labor (también a través de estas entrevistas) es recordar a todos los españoles que un conciudadano nuestro fue quien descubrió las CRISPR, quien les puso este nombre y quien primero se percató que se trataba de un sistema de defensa bacteriano.

Por otra parte, evidentemente que es importante descubrir nuevos tratamientos para la diabetes, para el cáncer, desarrollar plantas que crezcan en terrenos de secano, vacas que nos den más y mejor leche... Todo ello es lo que consi-



deramos investigación aplicada. Pero también tenemos que seguir investigando para entender la naturaleza. Son muchos los secretos que todavía nos oculta, que desconocemos. Como intentar comprender como unos microorganismos logran resistir las tremendas condiciones que existen en unas salinas, aguas con tanta sal en las que apenas nada puede crecer (recordemos que la salazón es un procedimiento ancestral para evitar que se pudran los alimentos, para preservarlos). Y lo bello es que, sin proponérselo, el estudio de aquellos microbios que viven en las salinas lleva a desarrollar, años después, unas herramientas de edición genética que han cambiado el panorama de la investigación biológica, y han revolucionado a todos los laboratorios. Francis Mojica pasó tiempos duros, perdió la financiación, pero no perdió ni el ánimo ni sus ganas de investigar. Su perseverancia, que mantuvo durante casi 30 años de carrera profesional, dio sus frutos y, de forma callada, alejada de los focos, siguió investigando y dio a conocer al mundo, desde el rinconcito en el que vivía en Alicante, que las bacterias tenían un fascinante sistema inmunitario, extraordinariamente eficaz para evitar ser infectadas por los virus que las acechan. Por eso es importante conceder la libertad de investigar en temas que no están en la agenda inmediata, que no son de aplicación rápida pero que pueden sembrar ideas para que en un futuro otros las puedan aprovechar y desarrollar aplicaciones sorprendentes, como así ha sido con las CRISPR.

**El sistema CRISPR se encontró en un organismo habitual en las salinas de Santa Pola (Alicante)... Iriépal no es tierra de salinas; hay almendros, olivos, tierras de labor, calizas, yesos... ¿Piensa que en cualquier lugar puede estar el germen de una revolución científica?**

Las bacterias (y las arqueas que habitan en las salinas de Santa Pola, unos microorganismos relativamente parecidos a las bacterias) están por todo el planeta. Llevan muchísimos más años habitando la Tierra y adaptándose a todos los ambientes imaginables. Durante miles de millones de años de evolución han logrado colonizar prácticamente cualquier rincón del globo, desde las fosas oceánicas a las cumbres, desde las salinas a los afloramientos termales, desde las playas hasta nuestros intestinos. Con tanto tiempo y tantos ambientes diversos han desarrollado una capacidad plástica enorme, capaces de adaptarse a todo. Los sistemas CRISPR se encontraron en bacterias y en las arqueas de las salinas, pero también están en la tierra de la maceta de los geranios que tenemos en el balcón, o en la pantalla del móvil que continuamente tocamos con nuestros dedos, o en el asfalto de las carreteras, en todos los sitios. Investigar sobre bacterias es investigar sobre el origen de la vida, es descubrir los trucos, las tretas, las soluciones que han logrado inventar para adaptarse a tal o cual situación o problema, es aprender constantemente. Muchos de los descubrimientos que han cambiado la biología tienen su origen en las bacte-

rias, desde las herramientas clásicas de la ingeniería genética, los enzimas de restricción (otro sistema de defensa que usan las bacterias para defenderse de ADNs extraños, de intrusos) hasta las mismas CRISPR. Yo recomiendo a los jóvenes investigadores que se dediquen hoy en día a la microbiología molecular, o a la biología de sistemas, la que puede permitir descubrir bacterias que sean capaces de degradar todos los residuos que generamos como sociedad, toda la contaminación que acumulamos en el medio ambiente. Solo las bacterias son capaces de estas gestas. Y nos esperan paciente-mente en nuestra maceta de geranios para que las descubramos. ¡No desaprovechemos esta oportunidad!

**Muchísimas gracias por atender a la revista local "Villa de Iriépal". Es un auténtico honor haber contado con sus palabras en nuestra publicación. Deseamos y esperamos que siempre continúe disponiendo de financiación para continuar trabajando en Ciencia. Queda invitado a nuestro pueblo.**

Un fuerte abrazo para ti, Marco, y para todos los lectores de esta revista. No hay publicaciones pequeñas, solo hay lectores curiosos, ávidos de aprender, y nuestra tarea (la mía como investigador y la tuya como comunicador) es satisfacer esa curiosidad y conseguir que, tras la lectura de estos textos, hayan entendido algo mejor este complejo mundo que nos ha tocado vivir.

Marco de Mesa Cáceres