

Lluís Montoliu

Prólogo de Francisco J. Martínez Mojica

Editando genes: recorta, pega y colorea

Las maravillosas herramientas CRISPR

Tercera edición
3^a
Revisada y actualizada

El
Café
Cajal



La edición genética ha irrumpido con fuerza tanto en los laboratorios como en la sociedad. En particular desde que aparecieron las herramientas CRISPR, descubiertas en bacterias por un microbiólogo español, Francis Mojica, de la Universidad de Alicante, hace más de 25 años. Con ellas se han propuesto multitud de aplicaciones en biología, en salud y en biotecnología, algunas de las cuales plantean dilemas éticos, como su uso en embriones humanos. Este libro pretende aportar información básica y asequible sobre la edición genética y sobre esta novedosa tecnología. Resaltar tanto las ventajas como las limitaciones o problemas no resueltos asociados a este método para ofrecer al lector una visión honesta y realista de lo que podemos esperar de esta revolución tecnológica. Su autor, Lluís Montoliu, es un investigador pionero en la utilización, implantación y diseminación de las herramientas de edición genética CRISPR en nuestro país.

Índice de contenido

Cubierta

Título

Prefacio

Prólogo

Capítulo 1. Introducción a las CRISPR: un regalo de las bacterias

Capítulo 2. De la edición de textos a la edición de genes

Capítulo 3. Mi primer encuentro con Francis

Capítulo 4. ¿Quién es quién en el mundo CRISPR?

Capítulo 5. ¿Qué sabemos hoy en día y qué es lo que todavía no controlamos de la edición genética?

Capítulo 6. Descubriendo la parte oculta de nuestro genoma

Capítulo 7. Hacia el tratamiento de las enfermedades congénitas raras, que no son tan raras

Capítulo 8. Los ratones avatar

Capítulo 9. Vacas sin cuernos y ovejas para carne y para lana

Capítulo 10. Póngame por favor este riñón porcino de talla XXL

Capítulo 11. Este mosquito ya no me va a picar

Capítulo 12. Sobre champiñones, repollos y tomates editados

Capítulo 13. ¿Curamos al enfermo o al bebé que todavía tiene que nacer?

Capítulo 14. ¿Todo lo que podemos hacer lo debemos hacer?

Capítulo 15. ¿Podemos usar las CRISPR, que provienen de las bacterias, para modificar otras bacterias?

Capítulo 16. La imaginación de los investigadores no tiene límites

Capítulo 17. El futuro de la edición genética

Agradecimientos

Bibliografía

Sobre el autor

Notas

A Montserrat, mi amada Silveria.

PREFACIO

Serendipia de principio a fin

La serendipia está presente en cualquier avance científico. Es una palabra muy utilizada en inglés (*serendipity*) que puede también traducirse al español como «chiripa», pero que va más allá de la suerte o la fortuna, conceptos con los que habitualmente se confunde. Buena suerte es pasar por debajo de un balcón, que se descuelgue un tiesto de geranios y que caiga justo delante o detrás de nosotros, sin tocarnos ni rompernos la cabeza. Eso es la buena fortuna. La serendipia o chiripa va mucho más allá. Es darse de bruces con algo inesperado y percatarse de que es relevante, de que tiene interés. Es pasear por un jardín contemplando el césped y descubrir un trébol de cuatro hojas, detenerse a observarlo y darse cuenta de que es una rareza (la mayoría de tréboles tienen tres hojas) y preguntarse cómo puede ser que este trébol tenga una hoja más que el resto, lo que puede llevar a comprender cómo se desarrollan las hojas del trébol y, quizás, algún patrón de desarrollo global de las plantas que permita explicar el mecanismo que emplean para crecer no solamente esa especie vegetal sino muchas otras, o todas ellas.

La definición de serendipia que aparece en el diccionario de la Real Academia Española es muy elocuente: «Hallazgo valioso que se produce de manera accidental o casual». En esta definición están todos los elementos im-

portantes para entender este término y su relación tan directa con la ciencia, con el avance científico. En primer lugar, es un «hallazgo», algo que no conocíamos. Por lo tanto, un elemento característico de cualquier descubrimiento científico. En segundo lugar, dice que es «valioso». Es decir, probablemente permita acceder a otras ideas, a otros conceptos u otros conocimientos que, sin este empujón inicial, no habríamos podido descubrir. Valioso también en el sentido del valor que puede tener su trascendencia, lo que nos puede permitir llegar a conocer o desarrollar. Y, en tercer lugar, dice la definición que se produce «de manera accidental o casual». Es decir, que no lo esperamos, que nos lo encontramos de forma imprevista, sorpresiva. Y en lugar de desecharlo o simplemente ignorarlo, optamos por centrar nuestra atención en este hecho, intentando entender cómo se ha producido, por qué ha ocurrido, qué podemos aprender o derivar de todo ello.

El descubrimiento de las herramientas CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) de edición genética tiene por supuesto su buena dosis de serendipia, como intentaré desgranar en los diferentes capítulos de este libro. Pero también hay serendipia en cómo llego yo a trabajar en mi laboratorio con estas herramientas y en cómo conozco a un investigador fundamental en este campo, Francisco Juan Martínez Mojica (Francis Mojica, para colegas y amigos). Y, finalmente, en cómo llego a escribir este libro que tienes en las manos.

Vayamos por partes.

En el año 2011, me planteo seguir estudiando en mi laboratorio una parte importante, pero compleja, de nuestro genoma, del material genético que tenemos en todas nuestras células, llamada «genoma no codificante», es decir, que no contiene genes, frente a la parte del genoma donde se agrupan los genes, que solemos denominar

«genoma codificante» y que apenas ocupa un 2% de todo el genoma, que contiene los aproximadamente 20 000 genes que tenemos los humanos (y los ratones). El genoma no codificante también puede llamarse «intergénico». O, de forma mucho más prosaica, «basura» o «materia oscura», por lo inservible, ignoto e inaccesible que ha sido durante muchos años. Para ello, decidimos acudir a unas herramientas de edición genética anteriores a las CRISPR, llamadas TALEN (*transcription activator-like effector nucleases*, nucleasas efectoras parecidas a activadores transcripcionales), que por aquel entonces habían sido descritas no hacía mucho y a las que me referiré posteriormente en este libro. En septiembre de 2012, empezamos a utilizarlas en mi laboratorio del Centro Nacional de Biotecnología (CNB). Y todo ello gracias a otra agradable serendipia, a un joven investigador italiano, Davide Seruggia, que decide dejar su Milán natal para realizar su tesis con nosotros, en Madrid. Davide, uno de los estudiantes más despiertos y capaces, intelectual y técnicamente, que he tenido el placer de dirigir y supervisar, lo intentó de todas las formas posibles, sin éxito. No había manera de generar una TALEN que hiciera lo que queríamos, que cortara en un determinado lugar del genoma del ratón, la especie animal que usamos en el laboratorio como modelo experimental para entender nuestro genoma.

Hartos y desesperados después de tantos fracasos experimentales (el fracaso es el estado habitual en ciencia, donde predominan los experimentos que no salen como uno espera o, simplemente, no funcionan de ninguna manera), decidimos pedir ayuda a algún colega internacional que nos echara una mano y nos permitiera superar el bloqueo en el que nos encontrábamos. En enero de 2013 contactamos con Pawel Pelczar, investigador de origen polaco que en aquel momento trabajaba en Zúrich, y en pocos meses organizamos una estancia de Davide con su equipo, famoso por ser uno de los laboratorios de refe-

rencia en las herramientas TALEN, para que nos iluminaran y nos ayudaran a salir del agujero en el que parecíamos haber caído. Davide programó su viaje a Suiza y aterrizó en Zúrich en abril de 2013.

En la primera semana de mayo de 2013, aparece la primera publicación científica que refiere el uso de las herramientas de edición genética CRISPR (que desconocíamos completamente hasta ese momento) para generar ratones editados genéticamente. Este sorprendente hallazgo no pasa desapercibido para Pawel, quien se percata de la importancia de estas nuevas herramientas y decide dejar las TALEN a un lado y poner inmediatamente a todo el grupo a trabajar con las CRISPR, incluido Davide, que era el estudiante visitante. A finales de mayo de 2013, Davide me envía emocionado unos primeros resultados que indican que las herramientas CRISPR son por lo menos diez veces mejores que las TALEN. Por lo tanto, nuestro laboratorio se beneficia inesperada e indirectamente de una revolución que apenas se estaba gestando. Yo había enviado a Davide a Suiza para aprender sobre TALEN y regresó a Madrid al cabo de pocos meses siendo ya un experto en CRISPR. ¡Sorprendente! A veces uno está en el sitio correcto en el momento adecuado. Eso nos pasó a nosotros durante la primera mitad del año 2013.

En efecto, tras regresar Davide en el verano de 2013, empezamos a constatar en primera persona todo lo que maravillaría poco después al mundo entero: la tremenda capacidad y eficacia de las herramientas de edición genética CRISPR para generar modificaciones genéticas complejas en genomas que, hasta entonces, había sido imposible abordar.

La serendipia también estuvo presente en mi primer encuentro con Francis Mojica, que relataré en detalle en el capítulo correspondiente de este libro. A finales de 2014, cuando ya llevábamos un año y medio de alegrías y éxitos con las herramientas CRISPR en el laboratorio, conozco de

forma inesperada a Francis en el Ministerio de Economía y Competitividad, del cual dependía la ciencia hasta hace poco en España (mientras escribo este libro, ha habido un cambio de gobierno y de partido político al mando que ha llevado a recrear el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades). Por aquel entonces yo estaba trabajando para la ANEP (la hoy extinta Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva, que ha sido sustituida por la AEI, la Agencia Estatal de Investigación) y nos encargábamos de revisar lo que otros investigadores habían hecho con las ayudas económicas recibidas desde el gobierno en años anteriores. Mientras evaluábamos presencialmente a diferentes investigadores del país, de repente aparece Francis Mojica y yo oigo hablar a alguien de las CRISPR en primera persona, de su trabajo. Fue toda una sorpresa. Desconocía por completo la existencia de Francis y todo su trabajo esencial como descubridor de estas herramientas genéticas y de su función biológica como sistema de defensa en las bacterias. Tras ese primer encuentro con Francis siguieron otros muchos, hasta nuestra relación actual no solamente de colaboración científica, sino de amistad.

Finalmente, ¡cómo no!, la serendipia también tiene un papel principal en la escritura de este libro, el primero que escribo en solitario tras haber colaborado en muchos otros libros con capítulos, entrevistas y comentarios. A principios de 2017 contacta conmigo el periodista Antonio Martínez Ron, a quien conocí a través de otro investigador joven y emprendedor, Lucas Sánchez, que había realizado su tesis doctoral en el laboratorio vecino al nuestro en el CNB. Con Antonio ya había comentado en el pasado diferentes noticias de ciencia y también alguna de nuestras publicaciones o descubrimientos. Antonio conocía nuestras investigaciones sobre enfermedades raras humanas (las que afectan a menos de 1 de cada 2000 personas), y en concreto sobre una de ellas, la condición genética del albinismo, que es la que investigamos en el labora-

torio desde hace más de 25 años, y me llamó para proponerme una entrevista que le había encargado la editorial Next Door Publishers para incluirla en un libro de alguien que había escrito su autobiografía como persona con una de estas enfermedades raras. Apenas me dio más información sobre el libro en el que íbamos a participar y, cuando vino al CNB, empezamos a hablar de nuestros experimentos, de esto y de aquello... y se nos pasó el tiempo en un santiamén.

Yo veía que Antonio desplegaba todos sus artilugios electrónicos para grabar audio, para tomar imágenes y se le veía muy interesado en todo lo que le contaba. Debía de estarlo. De esa reunión en el CNB no solamente salió un estupendo capítulo en forma de entrevista que Antonio escribió para el libro *Retrón* de Raúl Gay, sino ideas para el episodio 16, «Raro», del fabuloso podcast *Catástrofe Ultravioleta* (premiado en 2017 con un Ondas), que realiza con Javier Peláez y Javier Álvarez, y material adicional para un fantástico artículo periodístico sobre los ojos de Pepe y de su ratón avatar que publicaría poco después en NEXT-Vozpópuli y por el que también sería premiado.

Laura Morrón y Oihan Iturbide, de Next Door Publishers, tuvieron a bien invitarme a la presentación del libro *Retrón* que tuvo lugar en el Espacio Telefónica de Madrid y allí conocí a una persona increíble, un verdadero fuera de serie: Raúl Gay. Sin conocernos previamente, y gracias a la magia y la pluma de Antonio, la entrevista que me hizo sobre enfermedades raras encajó como un guante en la apasionante y dura autobiografía de Raúl, que se abría de par en par para explicarnos su vida con una discapacidad. Si no has leído todavía el libro, te recomiendo que lo hagas. Puedes estar seguro de algo: no te dejará indiferente. Como dicen en el sur, esa tarde-noche en Madrid apareció el duende y quedamos todos prendados con la personalidad de Raúl. Nunca habría imaginado poder llegar a conocer a una persona como él.

Más tarde, Javier Peláez me invitó a acudir al evento Naukas 2017, en Bilbao, para explicar de una forma sencilla lo que hacemos en el laboratorio. Naturalmente había oído hablar de Naukas, pero nunca había tenido ocasión de acercarme a ninguno de sus eventos de divulgación. Siempre andaba liado en otros menesteres o coincidían con otras reuniones. Al asistir al Naukas 2017, pude comprobar lo que me había perdido al no haber presenciado antes esta explosión de conocimiento y entretenimiento organizada por un puñado de mentes talentosas de todo el país. «Permanentemente boquiabierto» sería el estado que mejor definiría mi paso por el evento. Y desde entonces quedé prendado de la plataforma Naukas y he empezado a colaborar con ellos en todo lo que he podido. Quien mejor lo expresó fue el gran neurocientífico, colega y amigo José Ramón Alonso, cuando me dijo: «Lluís, tú siempre fuiste de Naukas, solo que no lo sabías». Precioso.

Y de nuevo la serendipia. Gracias a mi participación en Naukas 2017, volví a coincidir con Laura Morrón, que no solo intervino de forma brillante en el evento, sino que también estaba a cargo del puesto de la editorial en el Palacio Euskalduna de Bilbao, y allí pude iniciar una conversación con ella que ha terminado dando forma a este libro que ahora estás leyendo.

Serendipia de principio a fin. Como todo buen descubrimiento científico.

En las páginas que siguen descubrirás por qué califico de maravillosas estas herramientas de edición genética y entenderás también por qué me refiero a lo que podemos hacer con ellas mediante la expresión «recorta, pega y colorea».

Este libro se enfrenta al reto de intentar resumir una tecnología actual y cambiante, en constante evolución, en la que cada semana aparecen aplicaciones novedosas y sorprendentes. Por ello será difícil que pueda cubrir todos los avances publicados, aunque intentaré que su versión

final sea un fiel reflejo de nuestro conocimiento sobre el tema en el momento del cierre de la edición. Pero lo importante de este libro, lo que me ha animado a escribirlo, es su contextualización y visión histórica de esta metodología fabulosa, que nos ha cambiado la vida a muchos científicos. Por muchos avances y detalles actuales que aparezcan, creo que es todavía más interesante compartir cómo desde unos hallazgos pioneros de ciencia básica, realizados hace más de 25 años en nuestro país, y a través del trabajo de muchos investigadores, se llegaron a desarrollar unos útiles cuyos beneficios y aplicaciones posibles apenas estamos empezando a descubrir.

Para esta tercera edición del libro he actualizado los hitos más importantes que han ocurrido en el universo CRISPR durante 2020 y los primeros dos meses de 2021. La segunda edición terminó con la condena del investigador chino que aplicó edición genética sobre embriones humanos y propició su gestación, de la que nacieron tres niñas. En esta tercera edición, además de algunos avances espectaculares, debo necesariamente referirme al merecido Premio Nobel de Química otorgado por la Academia de Ciencias Sueca en octubre de 2020 a las investigadoras Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna, por desarrollar un método de edición genética. Este premio dejó fuera a muchos otros investigadores, en particular a Francis Mojica, que sin embargo fue el primero en alegrarse y en felicitar a las premiadas, contento de que los sistemas CRISPR que habían surgido de sus hallazgos recibieran tan alto reconocimiento.

Este libro lo he escrito en muchos sitios: en estaciones de tren, en aeropuertos, viajando en tren (y a pesar de las múltiples conversaciones privadas que se escuchan a voz en grito en cualquier AVE a cualquier hora) o volando en avión, en taxis, en la tranquila soledad de las noches de hotel por diversos rincones de este mundo, en bares, salas de espera y hasta incluso, a veces, en casa. Probablemen-

te su escritura sea un fiel reflejo de la vida deliciosamente ajetreada que llevo, siempre de un lado para otro, acudiendo a reuniones y conferencias, pero sin perder el contacto con mi laboratorio en el CNB gracias a un estupendo equipo de investigadoras e investigadores con quienes comparto penas y alegrías y que me permiten disfrutar, más si cabe, de esta maravillosa profesión, la de ser y vivir como científico.

No es fácil convivir con científicos. Uno es científico a tiempo completo, siempre y en todo momento. Y a veces se hace difícil recordar las prioridades y deberes que nos atañen. Pero nuestra labor también tiene recompensas muy agradables, satisfacciones inesperadas, como cuando puedes compartir y explicar lo que haces a otras personas y percibes en el brillo de sus ojos que lo entienden y que disfrutan con la explicación. Esto es lo que intento hacer habitualmente cuando divulgo y espero lograrlo también ahora y conseguir que disfrutes igualmente con la lectura de este libro.

Me gustaría recordar en este prefacio de la tercera edición a un gran investigador, colega y amigo, José Luis Gómez-Skarmeta, con quien colaboré en múltiples ocasiones y con quien discutí muchas veces sobre ciencia y sobre genética. Su fallecimiento prematuro, acaecido en septiembre de 2020 a causa de un cáncer, nos privó de seguir disfrutando de su talento y amistad.

Quiero terminar este prefacio recordando, además de a las personas ya mencionadas, a todos los miembros de mi laboratorio, actuales y pasados, y, por supuesto, a mi familia, a mi mujer Montserrat y a nuestros hijos Mercè y Jordi. A mis padres, a los que seguro les habría encantado poder leer este libro. A mi hermana, a mis cuñados y sobrinos y al grupo de amigos de siempre, del Julivert Meu. A todos ellos muchas gracias por su apoyo incondicional y por su infinita paciencia durante todos estos años.