

Saber más

Suman tres millones y les llaman raros



Las enfermedades raras de origen genético son males de diagnóstico costoso. En su tratamiento surgen nuevas esperanzas

JESÚS RUBIO
Pamplona

Es raro que les llamen raros cuando son tres millones en España. “Es un adjetivo, ése de raro, que no ilustra suficientemente bien este tipo de males”, explica Lluís

Montoliu José (Barcelona, 1963), investigador con más de 30 años de experiencia en enfermedades raras. “Cada una de ellas afecta a poca gente” (una enfermedad se

considera rara si la padecen menos de 5 de cada 10.000 habitantes) “pero hay miles de ellas” (unas 7.000). “Si sumamos todos los afectados nos dan cifras realmente grandes”. Son esos tres millones de enfermos en España, que en Europa suman 27 millones.

Lluís Montoliu, doctor en Biolo-

gía, investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el Centro Nacional de Biotecnología, y del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras, es posiblemente uno de los mayores especialistas españoles en estos males. Sabe de qué habla, y sabe también de las dificultades. “Tenemos tal abanico que nadie puede ser experto en todas las enfermedades raras. A lo sumo se puede aspirar a saber un poco más de la media sobre el grupo de males a los que te dedicas. Además, conforme pasa el tiempo y conoces a los afectados



El logotipo del Día Mundial por las Enfermedades Raras, que se celebró el 28 de febrero.

LLUÍS MONTOLIU DOCTOR EN BIOLOGÍA E INVESTIGADOR

“La edición genética es muy poderosa, hay que regularla”

Montoliu conoce bien las técnicas CRISPR-Cas. Las usa en su laboratorio. Por eso, reclama para ellas cautela y legislación

J.R.S.
Pamplona

Lluís Montoliu ha sido uno de los primeros investigadores españoles que ha llevado a su laboratorio las novedosas y precisas técnicas CRISPR-Cas, capaces de editar con precisión el ADN. También forma parte de la iniciativa internacional ARRIGE que persigue una regulación de la edición genética y de unas herramientas sobre las que el biólogo

también ha escrito un libro, lanzado por la editorial navarra Next Door Publishers y en el que narra además sus encuentros con Francis Martínez Mójica, el microbiólogo alicantino que hizo los primeros descubrimientos que darían lugar al desarrollo de las herramientas CRISPR.

¿Cómo califica el experimento de He Jiankiu (el científico chino que editó con CRISPR-Cas el ADN los embriones de dos mellizas que nacieron el año pasado)?

Todos nos llevamos las manos a la cabeza. No sólo trasladó al género humano los riesgos que tienen estas herramientas, sino que lo hizo en la situación más irresponsable, en embriones. Esas niñas nacidas tienen un montón de variaciones genéticas en su cuerpo, hay que verlas como un mo-

saico, como una colcha de *patchwork* hecha de cuadraditos de colores. En algunos casos la genética coincidirá con los deseos del investigador pero en otros no, y eso tendrá consecuencias en su hígado, pulmón, riñones... Ha condenado a estas niñas y a sus descendientes a supervisión médica de por vida. Es un experimento que nunca debía haberse realizado, no estamos preparados para eso, pero ha puesto sobre la mesa el problema que existe.

¿Qué cree que hay que hacer?

Países como el nuestro ya tomamos la decisión en 1997 en el llamado Convenio de Asturias en el que queda claro que modificar el genoma de la descendencia es ilegal, se comete un delito. Claro que otros países no suscribieron ese convenio, como China, Reino

Unido Corea, Alemania (en su caso lo quería más restrictivo). En esos países se proponen ahora moratorias, confiando en que si algún país no se une a ellas quedará señalado. No sé si es suficiente. Hay que ser más proactivo. Se debe promover la actualización de las leyes de los distintos países, algo que se puede hacer a través de campañas proactivas o echando manos de grandes instituciones, como Naciones Unidas o la Organización Mundial de la Salud. Ya existe una Declaración Universal del Genoma, bastaría agregar una frase que diga que no debemos aplicar la técnicas de edición genética hasta que no sea seguro, y solo con motivos terapéuticos, nunca como mejora.

Se trata de regularlo...

Hay un ejemplo que ilustra bien la situación. Si tienen que tratarlos con un isótopo radiactivo, entendemos que hay un hospital que tiene la instalación adecuada y llama a la empresa autorizada que lo suministra. No puedes hacerlo desde tu casa. Pero desde tu casa sí pueden entrar en la web de una empresa que vende los reactivos de CRISPR-Cas y te llegan a los pocos días y tras pagar una modesta cantidad de dinero.

Son herramientas poderosísimas, que pueden ser muy beneficiosas, pero que no deben caer en manos inadecuadas. Ya ha habido algún iluminado que se las ha inyectado para inactivar un gen represor del desarrollo muscular y hacer crecer su musculatura, aunque lo único que consiguió fue infectarse. Es un caso que ilustra esa paradoja: es una herramienta muy poderosa, pero no la hemos regulado. El acceso a estas técnicas debe mediar a través de instituciones, quien las solicite tendría que escribir un proyecto, un comité de ética debería estudiarlo...

¿Hasta que punto se confía demasiado en estas técnicas?

No puedes sembrar falsas expectativas. Los pacientes, de hecho, entienden que no sabemos lo suficiente, que no podemos controlar la incertidumbre asociada y que por tanto no es recomendable usarlas en terapia. Nos aparecen bloques y obstáculos que debemos ir superando, además de imprevistos. Por ejemplo, nos dimos cuenta de que cuando las herramientas provienen de bacterias patógenas, el sistema inmunitario puede conocerlas y provocar un choque anafiláctico

y las asociaciones, y ves que no hay nadie más en el país que investigue esa enfermedad a la que te dedicas, te das cuenta de la responsabilidad que asumes”, decía Montoliú en Pamplona, poco antes de impartir una charla en el Colegio Mayor Belagua, dentro del ciclo *Una ciencia abierta a los demás*, que organizó un grupo de alumnos del centro.

Todos mutantes

Señala Lluís Montoliú que estas enfermedades de origen genético, por lo general, “no incapacitan para la vida pero sí desarrollan alteraciones como una sordera congénita, algún tipo de desajuste motor, alteraciones intelectuales o que afectan a la conducta”. Son males que siempre aparecen por sorpresa, que tienen bastante de mala suerte. Todos heredamos dos copias de nuestros genes, una de la madre y otra del padre. Si las dos están bien, no hay problemas. Lógico. Si una copia está bien y otra ha sufrido una mutación, por lo general tampoco ocurre nada. Esas copias con error son en su mayoría recesivas y le ceden el puesto al gen correcto. “Hay alguna dominante, pero son las menos”. La enfermedad sólo aparece cuando las dos copias llegan con errores. “Por eso a las familias afectadas les sorprende, dicen que nunca habían conocido antecedentes de esa enfermedad. Lo que ocurre es que han ido pasando esa mutación sin que se manifestara... todos somos mutantes pero por suerte esas mutaciones se muestran pocas veces”.

Son dolencias difíciles. De descubrir, de diagnosticar y de tratar. Por ejemplo, el investigador catalán ha dedicado tres décadas de trabajo al albinismo, una enfermedad de la que hay veinte tipos diferentes. “Es decir, que hay veinte genes diferentes que cuando mutan dan lugar a otros tantos tipos de la enfermedad. Por eso, cuando les dices que estás trabajando en su mutación concreta, personificas la investigación, el afectado ve

que alguien se está ocupando de lo suyo. Eso alivia su mayor temor”.

Los científicos, señala, centran sus esfuerzos en dos frentes. El primero es el diagnóstico, que por término medio, y “eso que cada vez lo hacemos mejor”, viene a demorarse cinco largos años. “Tiene su explicación. Nuestro ADN tiene 3.000 millones de letras y 20.000 genes. Lógicamente no aplicamos de buenas a primeras las últimas tecnologías, sino que vamos aumentando la complejidad. Si creemos que alguien puede padecer albinismo y sabemos que puede haber mutaciones en 20 genes, los analizamos. Si no aparece, lo ampliamos a 200. En caso negativo, hacemos un exoma de 6.000; si tampoco funciona miramos los 20.000 genes; si aun así tampoco aparece nada podemos ver la zona oscura del ADN, el no codificante. Todo esto va asociado a análisis bioinformáticos importantes para discriminar lo que es ruido de lo que es información”.

Donde pueden cambiar las cosas es en el ámbito del tratamiento, donde se están abriendo esperanzas, aunque Montoliú exige cautela. “Hasta hace poco, en el mejor de los casos podías gestionar los síntomas del mal, dar tratamientos paliativos sin ir a su origen. Pero ahora tenemos no sólo estrategias de terapia génica para corregir la mutación, sino de edición genética”. Se trata de las técnicas CRISPR-Cas, desarrolladas en la última década y que permiten editar el ADN, es decir quitar una letra equivocada y sustituirla por la correcta. Sin embargo, Montoliú pide prudencia. Falta mucho para que estas técnicas puedan aplicarse en los hospitales. “En el laboratorio podemos gestionarlo bien, pero en clínica hay que ser cautelosos. En el laboratorio puedo promover una mutación en ratones y me sale en uno de cada 20, un 5%, un porcentaje estupendo al que antes no se llegaba. Me quedo con los ratones que me interesan y el resto lo descarto. Eso, claro está, no puede hacerse con pacientes”.



Lluís Montoliú, fotografiado en la Universidad de Navarra. JESÚS CASO

o una alergia.

Hay quien cree que esta técnica, en el fondo, sólo se usará para mejoras genéticas.

Hay tantos millones de personas conviviendo con una enfermedad rara que podrían beneficiarse de CRISPR-Cas que me parece incluso obscuro perder el tiempo en otras cosas, como discutir su uso en mejora. Remanguémonos y desarrollemos terapias eficaces y seguras. Cuando las tengamos, ya discutiremos otras cosas.

'EDITANDO GENES: RECORTA, PEGA Y COLOREA'

Autor: Lluís Montoliú
Prólogo: Francis Martínez Mójica
Editorial: Next Door Publishers
Páginas: 436
Precio: 24,70 euros (eBook, 6,64)



Duellmanohyla soralia, una de las especies centroamericanas afectadas. BEN SCHEELE

El hongo 'Batrachochytrium dendrobatidis' provoca la quitridriomicosis, enfermedad que afecta a la mayoría de especies de anfibios del mundo

Un hongo termina con 90 especies de anfibios

Agencia Sinc. Madrid.

Batrachochytrium dendrobatidis es el causante del declive generalizado y la extinción de especies de ranas y sapos en todo el mundo. El hongo es originario de Asia, donde las especies locales parecen no verse afectadas por la enfermedad que provoca. La quitridriomicosis que provoca el hongo ataca la piel de los anfibios e impide la correcta regulación del agua y los electrolitos generando un fallo cardíaco en los animales. “Se trata de una enfermedad muy virulenta que afecta a la fauna silvestre y está contribuyendo a la llamada Sexta Extinción masiva de especies en la Tierra”, explica Ben Scheele, investigador de la Universidad Nacional de Australia e investigador principal de un trabajo publicado en *Science* sobre el tema.

El equipo de científicos, entre los que participa Ignacio De La Riva del Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN-CSIC), ha comprobado que la quitridriomicosis afecta al menos a 501 especies de anfibios, de las que ha llevado a la extinción a 90 en más de 60 países del mundo. Los investigadores confirman que este hongo quitridio es la especie invasora más destructiva que se conoce, ya que ha provocado la mayor pérdida de biodiversidad asociada a una enfermedad en la historia del planeta. Hasta la fecha, Sudamérica y Australia son las regiones más afectadas.

Los programas de conservación y nuevas técnicas de reintroducción en Australia han evitado la extinción de algunas especies, pero es complicado eliminar el hongo de un ecosistema, en parte porque hay especies a las que la enfermedad no les afecta. “Por un lado, es bueno que haya especies resistentes pero, por otro, ello



Atelopus zeteki, una rana panameña a la que el hongo ha diezclado.

significa que dichas especies portan el patógeno y actúan como reservorios permanentes del hongo”, reflexiona el investigador australiano.

Propagación

El artículo recopila la información de la que se dispone de la enfermedad y pone el acento en la necesidad de regular tanto el comercio internacional de especies como la bioseguridad en las fronteras, ya que han identificado muchas especies que corren un alto riesgo de desaparecer en las próximas dos décadas. “Hemos perdido algunas especies realmente asombrosas, conocer qué especies están en riesgo puede ayudar a dirigir la investigación futura para desarrollar acciones de conservación”, indica Scheele. “Los seres humanos estamos moviendo animales y plantas por todo el mundo, provocando así la presencia de patógenos potencialmente peligrosos en áreas nuevas. La globalización y el comercio de especies silvestres son las principales causas que permiten que se mantenga la propagación de esta pandemia mundial”, continúa.

Sudamérica es la región del

planeta que más anfibios alberga con más de un tercio de las casi 8.000 especies conocidas de anfibios. Las regiones tropicales de América constituyen la zona del mundo con mayor diversidad de esta clase de vertebrados, y a la vez la que más ha sufrido los efectos de la quitridriomicosis. “El efecto de la enfermedad en los Andes ha sido absolutamente catastrófico. Nuestros estudios ya habían revelado la posible extinción de varias especies y la disminución de muchas otras, sobre todo en los bosques andinos”, explica Ignacio De la Riva.

Un estudio previo, que De la Riva firmaba junto a la investigadora de la Universidad de Puerto Rico, Patricia Burrows, confirmaba que, aunque el ser humano es con seguridad el último responsable de la dispersión inicial de la enfermedad, las aves acuáticas podrían ser potenciales dispersores del hongo patógeno en estos ecosistemas complejos, lo que multiplicaría su efecto. “En este estudio internacional hemos reunido y analizado toda la evidencia acumulada en los últimos años para revelar la verdadera dimensión del problema a nivel global”, relata Burrows.