

La ciencia básica es bella y la aplicada es útil

Entrevista a Francis Mojica (FM), Lluís Montoliu (LM) e Íñigo de Miguel Beriain (IMB)
Realizada por Marta Cazorla Calvente, Sara Fontalva Ostio y Enrique Viguera Mínguez

Como investigador, ¿cómo se siente al comprobar que sus descubrimientos han revolucionado el mundo de la investigación científica?

FM: Pues es difícil de asimilar. La alegría es inmensa. Últimamente, desde hace 3 o 4 años, se habla de CRISPR unas 15 veces al día si simplemente miras en PubMed, por lo que ya te puedes imaginar lo que ello significa para mí. No es inesperado que se obtengan aplicaciones y se saquen frutos de la investigación, lo que es inesperado es que haya ocurrido de esta forma tan explosiva y que haya ocurrido a pesar de que hace más de 20 años que se empezó a trabajar en esto. Se puede decir que, en realidad, no ha sido tanto tiempo: 25 años en investigación no es tanto. Pero, cuando se define tan claramente el inicio de una investigación con un fruto 25 años después del tamaño de esta área CRISPR, es irrefutable decir que es inmenso.

¿Cómo siguió investigando sobre el tema cuando nadie la daba importancia?

FM: Hay que ser sincero: no encontré nada más interesante. Estuve buscando, lo digo totalmente en serio. Cuando volví del postdoc, estuve intentando montar un grupo de investigación y quería tener claro que fuera algo que mereciera la pena meterse en ello y no encontré nada más interesante que esto. Estoy hablando del año 1997.

¿En algún momento pensó en dejarlo?

FM: Mil veces (se ríe), pero eso le pasa a cualquiera que hace investigación. Cada vez que te sale mal un experimento y eso ocurre, como bien sabéis, con muchísima frecuencia...

LM: Lo que tiene Francis y lo que tienen los buenos científicos como él es persistencia porque las cosas no se resuelven fácilmente ni en un año ni en dos. Puede ser que tardes un buen número de años en darte cuenta hasta que se den las condiciones para que puedas dar un salto cualitativo de conocimiento que te sirve para resolver tus preguntas y quizá para iluminar a otros que hasta entonces no se habían fijado en tu trabajo y que ahora se fijan y además lo leen de una manera distinta. Esto último fue exactamente lo que pasó con Francis, que otros leyeron su trabajo de una forma distinta y se dieron cuenta de que esto podía servir como edición genética.

Los sistemas CRISPR-cas son un ejemplo remarkable de la enorme recompensa de la investigación básica, ¿cree que está infravalorada este tipo de investigación?

FM: Depende de quién lo valore. Evidentemente, los que trabajamos en investigación básica creemos en ella y tenemos muy claro que, a pesar de que se pueden obtener muchas aplicaciones de la investigación básica y eso hace que se deriven muchos fondos a esta investigación e incluso grupos se pasan a esta investigación, es la mejor fuente de aplicaciones y utilidades. Lo más útil que se puede hacer es investigación básica. Está infravalorada, sobre todo, desde el punto de vista de la financiación. La investigación básica está maltratada y cuesta mucho convencer a los que tienen que decidir que merece la pena invertir en ella.

LM: La investigación básica es la que nos va a sacar de cualquier problema en el cual estemos atascados. Muchas veces las soluciones vienen desde ángulos o desde lugares insospechados. ¿Quién le iba a decir Francis que estaba investigando en unas arqueas que viven en las Salinas de Santa Pola que gracias a su trabajo estaríamos hablando aquí de corregir embriones humanos?

FM: Yo esto ni lo pensaba ni era mi intención. Nunca me lo hubiera planteado.

LM: La belleza del conocimiento es que alguien, leyendo los trabajos de Francis y de otros, se da cuenta de que tiene la posibilidad de aplicarse en otro sentido. Eso es lo bonito.

LM: La ciencia básica es bella, es bonita; la aplicada es útil.



¿Cómo ve que deba, ya sea modificarse o mantenerse, el control europeo respecto al determinismo y la autonomía de la tecnociencia?

LM: Yo lo que creo es que, por supuesto, la ciencia siempre está por delante de las normas legislativas, pero necesitamos unas normas; lo que pasa que estas normas deben ser propuestas por un conjunto de expertos, tanto los técnicos como los legislativos, y tienen que ser adaptadas por la sociedad, validadas por el parlamento correspondiente, etc. Siempre vamos detrás, lo que quiero decir es que la ciencia nos va a aportar soluciones, nuevas maneras de acercarnos a curar enfermedades, desarrollar

objetivos que ni los podríamos imaginar... Y lo que tenemos que hacer es adaptar la norma. Yo soy de los convencidos de que una de las cosas que nos falta ahora en el campo de la edición genética es que todavía no tenemos un marco de acción. Deberíamos saber de todas las cosas que se pueden hacer, qué es lo que deberíamos hacer o deberíamos poder hacer, y qué es lo que no deberíamos hacer.

Actualmente aún existe personas que desconfían sobre las vacunas o el uso de alimentos transgénicos, ¿considera que la población está o estará lo suficientemente concienciada con respecto al tema de la modificación genética?

LM: Has tocado dos temas que a mí me preocupan mucho y que yo estoy encantado de rebatirlo. Esto, más que echarle las culpas a nadie, al primero que hay que echarle las culpas es a nosotros mismos, al colectivo investigador. Hay que salir a la sociedad y hay que contar en palabras llanas lo que creemos que es de beneficio; no hay que generar falsas expectativas, pero sí explicarlo bien, tanto si son vacunas como si son alimentos transgénicos, y hay que contrarrestar la agenda y los programas de hoy de otros grupos que son contrarios a todos estos procesos que tienen otros intereses y que, si nosotros no los contrarrestamos, es la única fuente de información que tiene la sociedad. Esto acaba en que gran parte de la gente, si no tiene acceso a una fuente adicional de información, cree que aquello es verdad cuando no lo es. Evidentemente que nos tenemos que vacunar, evidentemente que son seguros los alimentos modificados genéticamente, pero no hay que tener problema en decirlo y hay que explicar y salir a la palestra, y decirlo tantas veces como sea necesario. Si tú no sabes, alguien va a hablar por ti; si tú no hablas, alguien va a hablar por ti. Estoy convencido de que esta es una de las cosas que hay que aprender.

IMB: Si tú no entras en un debate, cedes el terreno al adversario. El silencio es lo ideal para el opaco. ¿Sabes cuántos debates celebró en su vida Adolf Hitler? Cero, ninguno. Nunca debatió con nadie por una razón muy simple: él sabía o debía sospechar que en un debate intelectual razonable cara a cara era muy fácil ridiculizar muchas cosas de las que decía. En muchos de estos casos, lo que ocurre es que hay gente que predica.

LM: Cuando me vienen del partido animalista, he estado en debate con gente del PACMA, en las que digo que tenemos muchas más cosas en común de las que creen que nos separan. Si a mí me vienen a buscar para estar en contra del Toro de la Vega, ahí estoy con ellos, pero que no me metan en el mismo saco aquellos animales que utilizamos como modelo de enfermedad. Y, en particular, que no me digan que para resolver el problema del cáncer no tenemos que curar a ratones, sino que tenemos que curar a personas y, por lo tanto, tenemos que investigar a personas. Esto es un mensaje muy sencillo que la gente aparentemente lo entiende y dice que es verdad, pero en ese caso yo siempre les digo: estupendo, vamos a empezar con tus hijos y es posible que lo que se nos ocurra no vaya a funcionar a la primera. Hoy en día, siguen siendo necesarios los animales para estudiar las enfermedades, tanto para estudiarlas como para desarrollar terapias.

Cuando dejen de ser necesarios, seremos los primeros en decirlo, pero no estamos ahí todavía.

Existiendo hoy en día métodos como el diagnóstico genético preimplantacional, ¿piensan que la edición genética en embriones humanos es la aplicación futura de las herramientas CRISPR?

LM: Aquí tengo una posición muy clara y es que no. En estos momentos, creo que hay que posicionarse y argumentar. Creo que no tenemos que invertir recursos ni desarrollar aplicaciones para editar el genoma humano y para editar embriones. Primero porque no tenemos todavía la certeza de que las ediciones que vayamos a hacer sean todo lo correctas que nosotros quisiéramos. Hay un nivel de incertidumbre que todavía no controlamos o que no sabemos cómo gestionar en humanos, por lo que creo que no es prudente. Pero es que, además, creo que tenemos millones de pacientes de las miles de enfermedades raras de base genética, muchas de ellas incurables, que tienen una esperanza cierta; y esto no son falsas expectativas, yo creo que lo que tengo que hacer es invertir todo mi tiempo, todos mis recursos en desarrollar algún tipo de terapia que pueda aliviar y, en el mejor de los casos, curar alguno de estos pacientes. Si esto lo podemos hacer con edición genética, es ahí donde tenemos que investigar. O sea, antes de ir a curar a la persona que todavía no ha nacido, vamos curar a las personas con estas enfermedades.

IMB: Yo estoy de acuerdo con él. A corto plazo, es ridículo meterse en edición genética en embriones, es mucho más fácil el diagnóstico genético preimplantacional, además se der lo mejor que tenemos ahora mismo. Solo hay muy pocas familias que no pueden beneficiarse de este diagnóstico. Con todo, a medio plazo, desde mi punto de vista, es obvio que edición genética como mecanismo conceptual es superior al diagnóstico genético preimplantacional.

LM: El diagnóstico genético preimplantacional separa el mutante del que no lo es. En cambio, la edición es una intervención directa.

IMB: Con la edición, yo soluciono el problema, no es que descarto. Además, hay un problema que es ideológico: hay gente que el diagnóstico genético preimplantacional no lo acepta por motivos ideológicos porque supone un descarte de embriones.

LM: Los que trabajamos con embriones de mamífero, yo trabajo con embriones de ratones, sabemos que del 100% de embriones que modificamos solo hay un 7-10% de ratones que se modifican de acuerdo a lo que queríamos, lo cual es un porcentaje extraordinario. El 90% de los otros tienen alteraciones que no queríamos y que no podemos controlar. Toda la precisión de las herramientas que descubrió Francis Mojica resulta que los mecanismos de reparación que actúan a continuación no son tan precisos todavía; y es ahí donde tenemos que incidir.

IMB: En realidad, es como casi todo: es una cuestión de seguridad, de cuándo compensa el riesgo-beneficio introducirlo ahí.

LM: Probablemente, habrá excepciones, caso a caso y paso a paso. Sigue siendo todavía bastante arriesgado e imprudente utilizar estas herramientas in vivo, es decir, inyectar estas herramientas de edición en sangre. El día

13 de noviembre de este año un paciente en Oaklan (California) fue inyectado con unas herramientas de edición, en este caso no fueron CRISPR, pero da lo mismo, eran nucleasas con dedos de zinc (*ZFN*). Asumió el riesgo, estaba autorizado, cosa que no se podría haber hecho hoy en día en Europa, pero se ha hecho en Estados Unidos. Con lo cual, vivimos en un mundo global, en un mundo complejo, lo que prohibamos aquí se va a desarrollar en otros sitios.

IMB: En diciembre de 2014, los chinos dijeron que esto no lo iban a parar, y que los demás hicieran lo que quisieran.

LM: Y, en abril de 2015, el primer equipo chino utilizó embriones descartados de procedimientos de fertilización *in vitro* para hacer investigaciones de edición genética y se encontraron cosas parecidas a las que encontrábamos en ratones. Encontraban las modificaciones que querían, pero

también muchas otras modificaciones que no tenían, con lo cual constataron que los embriones humanos no eran tan distintos del resto de embriones de los mamíferos.

¿Qué consejos les darían a los alumnos que se van a graduar dentro de poco? ¿Les recomendarían la carrera científica?

LM: Sí, pero tiene que apasionar. Esto es un trabajo pasional. Sin pasión, no puedes hacer este trabajo. También les diría que hay un montón de cosas por hacer, apenas conocemos herramientas de unas pocas bacterias. Hay centenares de miles o millones de bacterias, cada una de ellas con herramientas CRISPR por descubrir y quizá algunas mucho mejores. Deberían dedicarse a estudiar los mecanismos de reparación, que son los que generan los problemas.
