

## **Nadav Ahituv: "La tecnología CRISPR-Cas9 ha revolucionado en la forma en la que ahora podemos modificar el ADN o modularlo"**

27/08/2019

*Dr. Nadav Ahituv's lab investigates gene regulatory elements and their relationship to human diversity and disease.*

El Dr. Nadav Ahituv es un genetista / genómico que utiliza herramientas computacionales y genómicas avanzadas para caracterizar cómo la variación en los elementos reguladores de genes conduce a la enfermedad humana. En su laboratorio de [Bioingeniería y Ciencias Terapéuticas del Instituto de Genética Humana de la Universidad de California en San Francisco-UCSF](#) (EEUU) emplea diferentes tecnologías genómicas, como ARN-seq, CHIP-seq, ATAC-seq y CRISPR / Cas9, para

caracterizar los elementos reguladores de genes. Para determinar funcionalmente estos elementos, trabaja en diversos sistemas modelo, como pez cebra, ratón y cultivos celulares. Además, ha creado y está desarrollando tecnologías que permiten los análisis masivos, en paralelo, de miles de secuencias. Sus principales líneas de investigación se centran, entre otras, en las mutaciones reguladoras de genes y su relación con las malformaciones de extremidades humanas, la obesidad, las enfermedades mentales y la respuesta a fármacos.

- ***¿Cuál es su área de investigación actual?***

Mi trabajo se centra en la búsqueda de elementos reguladores; es decir, secuencias que dicen a los genes cuándo activarse y cuándo no. Básicamente queremos encontrar mutaciones en los genes que promueven las enfermedades en el ser humano o que hacen que existan diferencias entre las diferentes especies, ya que las enfermedades están relacionadas con estos reguladores que se encargan del apagado y encendido de los genes.

Soy muy optimista y creo que vamos a entrar en la era dorada de la terapia génica

- ***¿Cómo se interesó por la genética y su relación con las enfermedades humanas?***

Tiene mucho que ver con mi propia enfermedad. A los 13 años me diagnosticaron escoliosis severa. Mi primer tratamiento fue un corsé para mi columna, algo que, para un adolescente, no es precisamente agradable. Pero no funcionó, ya que mi curvatura era superior a los 50º, por lo que precisé cirugía a los 16 años. Mi hermana más pequeña también tuvo este problema. De ahí viene mi interés por los genes y por la genética, las enfermedades genéticas, etc.

- ***¿Tiene algún proyecto de investigación en esta enfermedad?***

Aunque hasta ahora nunca he trabajado en la escoliosis, hace tres años iniciamos una línea de investigación en esta enfermedad porque pensamos que muchas de las mutaciones que conducen a la escoliosis están causadas por elementos reguladores que apagan y encienden los genes. Ahora tenemos un gran proyecto en este campo.

- ***¿Cuál es la situación actual de la genética y qué posibilidades reales de tratamiento ofrecen las técnicas actuales de modificación genética?***

Hay muchas enfermedades en las que el problema se origina por la dosis del gen; es decir, el gen no se expresa en los niveles necesarios y eso genera una serie de eventos que provocan una enfermedad. Nosotros trabajamos para emplear esos elementos reguladores con el objetivo de revertir esta situación y promover la expresión de un gen, al aumentar o reducir su expresión. Tenemos estudios, algunos recientes, en los que hemos activado estos elementos reguladores para superar un déficit de expresión en el gen y, así, aumentar la expresión de ARN o de proteínas.

Han pasado 20 años para que se haya aprobado la primera terapia de ARN en la clínica

- ***Se habla mucho sobre la modificación genética y sus posibles riesgos. ¿Cuáles son?***

Al principio la terapia genética generó muchas expectativas entre la comunidad científica, y en la sociedad también, pero con el tiempo se desinflaron dichas expectativas por temas relacionados con su seguridad o eficacia. Pero la situación ha cambiado bastante. Llámame optimista si quieres, pero con las actuales herramientas, como la tecnología CRISPR-Cas9, y aun considerando que habrá algún contratiempo, vamos a avanzar más rápidamente y de una forma más segura.

- ***Actualmente trabaja en muchas áreas: malformaciones de extremidades humanas, obesidad, autismo, etc. ¿Cuál es la más prometedora?***

Todos sabemos que el paso del laboratorio a la clínica puede llevar años. Pero afortunadamente, hoy día tenemos a nuestra disposición una serie de tecnologías que hacen que este proceso sea menos lento. Por ejemplo, la terapia génica se ha beneficiado de las vías de administración innovadoras a través de virus, que son actualmente mucho más seguras que hace unos años. La tecnología CRISPR-Cas9 ha supuesto algo revolucionario en la forma en la que ahora podemos modificar el ADN o modularlo, que es lo que nosotros hacemos en nuestro laboratorio. Confío en que, gracias a todos estos progresos, el tiempo de espera que hay actualmente entre los hallazgos en el laboratorio y su aplicación clínica sea más breve. Porque si miramos atrás, por ejemplo, hace años se empezó hablar de la modificación del ARN, pero han pasado 20 años para que se haya aprobado la primera terapia de ARN en la clínica. Toma su tiempo, pero basta mirar lo que está ocurriendo actualmente con la terapia genética para ver que se están acortando los tiempos. Por ejemplo, la FDA acaba de aprobar una terapia génica para el tratamiento de la atrofia muscular espinal.

- ***Su equipo recientemente ha publicado una investigación en Science que describe el uso de una versión modificada de la edición del gen CRISPR para prevenir la obesidad grave en ratones. ¿Podría explicarnos en qué consiste?***

Se trata de la prueba de concepto que confirma que nuestra aproximación terapéutica funciona realmente. Como he dicho, hay muchas enfermedades humanas que están causadas por anomalías en la expresión o dosis de los genes y, probablemente, las más clásicas son aquellas provocadas por una deficiencia en una de las copias del gen. Se llama haploinsuficiencia, y se produce porque una sola copia del gen normal es incapaz de producir proteína en cantidad o calidad suficiente para asegurar la función normal. Es decir, de las dos copias de un gen que heredamos, de nuestra madre y de nuestro padre, una de ellas no funciona, por lo que se produce una funcionalidad del 50%. Y una producción del 50% de proteína, a veces, no es suficiente, y se genera una enfermedad. Nuestro trabajo es hacer que la copia normal del gen incremente su expresión y produzca más cantidad de proteína y de ARN. De esta forma podemos tratar la enfermedad que causa esta insuficiencia. Nuestra prueba de concepto la hicimos en la obesidad, porque es muy sencillo apreciar si la aproximación terapéutica funciona. Lo ves muy fácilmente: el ratón engorda o no. La idea es tener como diana los genes relacionados con la obesidad en los que solo funciona una copia y aumentar su expresión. Y hemos visto que, interviniendo en dos genes diferentes, SIM1 y MC4R, ambos implicados en los procesos de regulación del apetito y la saciedad, se previene la obesidad en estos animales. La idea es avanzar hacia las personas con obesidad mórbida, que fallecen antes de los 50 años generalmente por problemas cardíacos, diabetes, etc. La obesidad en estas personas no es una consecuencia de su estilo de vida, sino de un mal funcionamiento de los genes, que hace que nunca se sientan saciados y coman sin control. Una vez que hemos demostrado que funciona, el paso siguiente es abordar otras enfermedades graves con una elevada tasa de mortalidad en niños.

- ***¿Cómo es esa versión modificada de CRISPR?***

Nuestra técnica CRISPR utiliza el Cas9 muerto, que no corta el ADN ni hace ningún cambio en el ADN. Al igual que la tecnología CRISPR-Cas9 convencional, nuestra modificación también se dirige específicamente a una secuencia concreta del ADN, pero una vez allí no corta nada, sino que potencia la expresión de un gen concreto. Cas9 muerto tiene una mutación que elimina su capacidad para cortar el ADN, pero no para unirse a él. De este modo conseguimos que funcione como un repartidor, que lleva hasta donde nosotros queremos un regulador que dice al gen cuándo, dónde y a qué niveles debe activarse. En el caso de CRISPRa este regulador es una proteína que aporta una 'maquinaria transcripcional extra', de modo que se logra que se produzca más ARN mensajero, que es el intermediario que traduce la información del ADN codificante en proteínas. Así se consigue una mayor actividad del gen que funciona correctamente, compensando la carencia del defectuoso. Al no llevar nuevas copias de los genes evitan los posibles efectos secundarios.

Si logramos utilizar esta técnica en una única persona para tratarla sería la persona más feliz del mundo

- ***¿Y para cuándo la aplicación de esta investigación en humanos?***

¡Ese es nuestro objetivo! Si logramos utilizar esta técnica en una única persona para tratarla sería la persona más feliz del mundo. Pero como he dicho hay muchos aspectos que resolver.

- ***¿Cuáles son los principales desafíos en el uso de la modificación de genes para tratar enfermedades humanas?***

Desde luego que tenemos que tener en cuenta el aspecto ético. Lo más probable es que las primeras aprobaciones se hagan para aquellas enfermedades muy graves en las que no existe ninguna otra esperanza, como la atrofia muscular espinal. Pero no debemos olvidar otros aspectos, como la inmogeneidad de CRISPR, de la que no sabemos mucho, y debemos preocuparnos por ello, y avanzar en nuestro conocimiento. También es un reto la administración de la terapia, es decir, el uso de virus para alcanzar la diana concreta y no los tejidos adyacentes. Pero, en cualquier caso, como he dicho antes, soy muy optimista y creo que vamos a entrar en la era dorada de la terapia génica. Las herramientas tecnológicas de las que disponemos actualmente, sumado a la importante inversión en terapia génica que está llevando a cabo la industria biotecnológica, consciente del valor que tienen estas técnicas y de su potencial, me hacen pensar que estamos muy cerca.

- ***Sí, pero parece que será una terapia al alcance de muy pocos, después de que la FDA aprobara una terapia que cuesta 1,5 millones de dólares***

Ese es otro de los importantes retos. Tenemos que hacer estos tratamientos accesibles para la mayor parte de la población que los necesite. Pero es complicado; por un lado, están las compañías farmacéuticas que invierten miles de millones de dólares en el desarrollo de estas terapias innovadoras y esperan que haya un retorno económico de su inversión. No hay que olvidar que se trata de tratamientos de un único uso. Es una situación complicada. En mi opinión, es más probable que, a medida que se avance en este campo, las terapias sean más asequibles, aunque desde luego que será mucho más difícil para las personas que viven en los países menos desarrollados.

- ***Sin embargo, si se considera que se trata de una única dosis, se ahorrarían los gastos derivados de una enfermedad.***

Eso es justo lo que las compañías farmacéuticas aducen, que a largo plazo es un ahorro de costes. Y de hecho es así y, es posible que sea más económico. Pero, aun estando de acuerdo en este punto, hablar de millones para un tratamiento... no sé... parece excesivo.

Tenemos que hacer estos tratamientos accesibles para la mayor parte de la población que los necesite

- ***¿Dónde estaremos dentro de 30 o 40 años?***

Yo espero y deseo que estas técnicas hayan llegado ya a la clínica.

- ***¿Qué es lo que más le apasiona de su trabajo?***

Explorar y descubrir nuevas cosas. Eso es lo que más me fascina de mi trabajo. Sería feliz, como he dicho, si sirve para tratar a los pacientes. Pero también trabajamos en otros temas que me encantan, como, por ejemplo, por qué los murciélagos desarrollan alas. Eso también me fascina.

- ***¿Qué importancia tiene la mentorización en la carrera de un investigador?***

Lo intento, al menos. Somos los profesores de grandes científicos y tenemos una gran responsabilidad. Además, nadie nos enseña cómo ser un buen mentor, aprendes sobre la marcha y, sobre todo, especialmente en mi caso, de los errores. Intento mantener un contacto permanente con mis investigadores y tengo como obligación reunirme con ellos una vez a la semana, durante una hora, para hablar, no solo de su trabajo, sino también de aspectos más relacionados con su vida, sus objetivos, etc.

- ***¿Es su primera visita al CNIC? ¿Qué le ha parecido?***

Aunque conozco a muchas personas en el CNIC, es la primera vez que vengo y me ha parecido impresionante. He colaborado con Miguel Manzanares y actualmente un estudiante de su grupo está en mi laboratorio de San Francisco.

- El Dr. Nadav Ahituv impartió un Seminario en el CNIC titulado “Functional characterization and therapeutic targeting of gene regulatory elements” invitado por el Dr. Miguel Manzanares

---

**URL de origen:**<https://www.cnic.es/es/noticias/nadav-ahituv-tecnologia-crispr-cas9-ha-revolucionado-forma-que-ahora-podemos-modificar-adn>