
ENFERMEDADES RARAS
([HTTP://WWW.VOZPOPULI.COM/TAG/ENFERMEDADES_RARAS/](http://www.vozpopuli.com/tag/enfermedades_raras/))

Un ratón con los ojos de Pepe

Científicos españoles utilizan las técnicas CRISPR de edición genética para crear "ratones avatar" con mutaciones idénticas a las de personas concretas.

Esta técnica permite experimentar nuevas terapias y multiplica las posibilidades de comprender mejor decenas de enfermedades raras.



A la izquierda, Pepe Solves. A la derecha, un ratón albino normal y el ratón avatar de Pepe (dcha) Ana Yturralde / LLuís Montoliu



ANTONIO MARTÍNEZ RON

09.05.2017 - 08:00

Pepe Solves es una de las alrededor de tres mil personas que tienen albinismo en España. Sus ojos son

claros, su pelo es blanco y, como a otros albinos, de pequeño sus compañeros de colegio le llamaban “el niño abuelo”. En su caso todo se debe a una mutación en el gen de la tirosinasa que limita su visión y produce los cambios de pigmentación tan característicos, lo que se conoce como **albinismo oculocutáneo de tipo 1 (OCA1)**, el más frecuente en nuestro país. Pero desde hace unos meses hay algo que hace a Pepe muy especial: en el animalario del Centro Nacional de Biotecnología, en Madrid, hay un ratón que tiene sus ojos.

El ratón ha sido generado por el equipo de **Lluís Montoliu**, quien lleva más de 20 años investigando esta condición genética en el CNB y ha descubierto detalles que hasta ahora se desconocían. Durante mucho tiempo, por ejemplo, se pensó que se trataba de un mero trastorno de los pigmentos, pero **el problema de fondo se produce en el desarrollo del sistema visual**. “La pigmentación es solo la consecuencia, no es la causa”, explica Montoliu. Gracias a esta investigación, los científicos han entendido también que hay muchas formas de llegar a tener síntomas parecidos, y todos relacionados con mutaciones que interfieren en la **producción de melanina**. También ha permitido que Pepe disponga de un “**ratón avatar**”, es decir, de **un ratón en el que se ha reproducido una mutación en la misma posición** donde él tiene un nucleótido cambiado.

“Gracias a las herramientas de edición genética CRISPR (<http://www.vozpopuli.com/tag/crispr/>)”, explica Montoliu, **“hemos pasado de hacer modelos animales genéricos a hacer el modelo de Pepe**, a quien hemos diagnosticado en el laboratorio y sabemos cuál es su alteración”. En otras palabras, los científicos **pueden ensayar con el ratón de Pepe los posibles tratamientos que podrían ir bien para él**. Para Pepe, que no sabía que tenía un avatar con sus mismas características en el CNB, se trata de una magnífica noticia. “La posibilidad de **que exista un ratón que lleve mi mutación genética y Lluís trastea con él me parece estupenda**”, explica a Next en videoconferencia desde Valencia. “Es fantástico que podamos hacer cosas que luego puedan tener una trascendencia biomédica en las personas”.

“Los ojos de Pepe no tienen fovea y no ve en tres dimensiones. Todo por una puñetera letra”.

Para comprender mejor en qué consiste una enfermedad rara como el albinismo, el doctor Montoliu muestra en la pantalla de su ordenador el gen de la tirosinasa en el que Pepe tiene una “letra” cambiada. Estas letras **A, G, C y T**, son los nucleótidos adenina, guanina, citosina y timina, y tenemos alrededor de 3.000 millones que componen las cadenas de ADN. En el gen que tiene alterado Pepe solo hay 118.308 de estas letras y Montoliu las recorre en la pantalla con la ruleta del ratón. Al llegar a **la posición 50.453**, el investigador se detiene. “Fíjate ahí”, indica. “¿Ves este grupo de tres letras compuesto por AAA? **Esa A del centro debería ser una C** y componer ACA en vez de AAA”. Después hace una pausa, y recalca: “Ese único cambio hace que Pepe sea como es: **sus ojos no tienen fovea**, su estructura neuronal le impide ver en tres dimensiones y su piel y su pelo no tienen pigmentación. **Todo por una puñetera letra**”.



Lluís señala en la pantalla el cambio de letra que afecta a Pepe Antonio M. Ron

La trayectoria de Lluís Montoliu como investigador es un buen resumen de cómo ha evolucionado el conocimiento del albinismo y de otras enfermedades minoritarias. Hacia el año 1992 estaba en un centro de Heidelberg (Alemania) y había pasado de investigar en plantas a trabajar con un modelo de **ratones albinos**, característicos por su pelaje blanco y sus ojos rojos (la falta de pigmentación permite ver la sangre de la retina). Un día, un experto en oftalmología de Londres, **Glen Jeffery**, le llamó y le pidió permiso para trabajar con sus ratones. “Porque tú sabes que los ratones albinos son ciegos, ¿verdad?”, le dijo. Y curiosamente Montoliu no lo sabía. “Yo estaba con un modelo que creía que era de pigmentación, en aquel momento era una alteración dermatológica”, recuerda. Entonces descubrió que en las personas albinas **no hay ni rastro de mácula en la retina** y que el cableado neurológico, la conexión de los ojos con los hemisferios, les **impide la visión tridimensional**. De modo que, aunque todo el mundo se fija en el pelo blanco de los albinos, lo que de verdad les afecta es que apenas pueden ver. “Ve muy mal, **su agudeza visual es generalmente inferior al 10 por ciento**, el límite de la ceguera legal”, explica el científico. “Su distancia focal está a 80 cm o 1 metro. Todo lo que esté más allá es la nada más absoluta”.

“Su agudeza visual es generalmente inferior al 10 por ciento, el límite de la ceguera legal”

La implicación de Montoliu y su equipo en la investigación ha ido aumentando paulatinamente hasta convertirse en el núcleo principal de sus trabajos. “Nosotros hemos pasado de trabajar en albinismo como algo tangencial a hacer de ello la parte principal del laboratorio”, asegura. “Es un tema de responsabilidad social, porque no hay nadie más que trabaje en albinismo en España. **Tengo la sensación de que si lo dejo yo, no lo hace nadie**”. Montoliu colaboró en la creación de la asociación ALBA y su grupo pasó a formar parte del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), que ahora está financiando un proyecto para crear ratones avatar como el de Pepe mediante las herramientas CRISPR.

La herramienta que lo cambia todo

Este sistema de edición genética CRISPR lo ha cambiado todo en investigación biomédica en apenas tres años. La técnica se basa en un mecanismo del sistema inmune de las bacterias, descubierto por el español **Francis Mojica**, que corta trozos del genoma para defenderse de los virus. Mediante partículas virales específicas podemos hacer llegar esta herramienta a las células y una vez allí programarla para cortar un fragmento del genoma muy concreto. Una vez cortado el trozo "averiado", explica Montoliu, podemos colocar un trozo de ADN que queremos incorporar a la célula para reparar el daño.

"El avatar de Pepe es extraordinario para hacer una estrategia terapéutica de CRISPR", explica Montoliu. **"Puedo pedir a la herramienta que donde esté la A me vuelva a poner la C, eso a nivel molecular es muy fácil de hacer"**. En este caso se mandaría una partícula viral con el CRISPR programado a las células pigmentarias del ratón de Pepe para ver qué sucede. Lo que se ha visto en otros casos es que nacen "ratones mosaico", que presentan una recuperación de pigmentación por zonas porque la estrategia funciona en algunas células y en otras no. "Esta es una de las limitaciones de las herramientas CRISPR, la indeterminación. Si metes CRISPR en las células pigmentarias al ratón Pepe sería esperable que tuviera patrón nuevo de pelaje y esperaríamos que de alguna manera se restaurara en parte su visión, pero no sabemos en qué porcentaje".



Lluís Montoliu con Pepe Solves y Mónica Puerto, presidenta de ALBA

Si algún día se consigue restaurar parte de la visión de una persona con albinismo será un paso de gigante, pero para eso aún faltan muchas pruebas y CRISPR tampoco es la panacea. "Por lo menos ahora se nos abren posibilidades que simplemente no existían, esto era ciencia ficción hace tres años", afirma Montoliu. "El hecho de tener los ratones avatar de todas las personas diagnosticadas nos permite **verificar qué es lo que le pasa a cada uno de estos ratones y pensar qué le puedo hacer** que le permita restaurar su función, con la idea de trasladar esa estrategia a la persona".

El objetivo más realista en el caso del albinismo sería conseguir **recuperar pigmento y aumentar el número de fotorreceptores**, lo que podría mejorar su capacidad visual considerablemente. **“Lo que no va a haber, y estoy hay que tenerlo muy claro, son tratamientos genéricos** universales, esa es la letra pequeña del contrato”, advierte Montoliu. “Será trasladable a determinados pacientes, pero trasladarlo a todos no sabemos cómo se va a hacer. Aunque por lo que hemos visto hasta ahora con CRISPR, no podemos cerrar la puerta a nada”.

*Nota: Parte del material de este reportaje pertenece a la entrevista a Lluís Montoliu publicada en el libro **“Retrón”**, de Raúl Gay, publicado por Next Door Editores (<http://www.nextdoorpublishers.com/libros/retron/>) y en el que se da una visión realista y diferente de las enfermedades raras.