

## En persona

### Entrevista a Lluís Montoliu

#### Carlos Pose

#### Biografía



Lluís Montoliu nació en Barcelona en 1963. Es licenciado (1986) y doctor (1990) en Biología por la Universidad de Barcelona. Actualmente es investigador científico del CSIC y Vicedirector del Centro Nacional de Biotecnología (CNB), investigador y miembro del Comité de Dirección del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBER-ER), del ISCIII. Ha sido profesor honorario de la Universidad Autónoma de Madrid durante 20 años (1998-2018), y desde el curso 2021-2022 es profesor honorífico de la Universidad Complutense de Madrid, en la Facultad de Biología. Es el Director del nodo español del Archivo Europeo

de Ratones Mutantes (EMMA-Infrafrontier) desde 2007.

En su laboratorio investiga en temas básicos (cómo se organizan los genes en el genoma) y aplicados (modelos animales para el estudio de enfermedades raras humanas, como el albinismo). Ha trabajado durante toda su vida profesional, desde 1986, con organismos modificados genéticamente, realizando su tesis doctoral en genética molecular de plantas, en maíz, y posteriormente sus estudios se han centrado en el ratón, como modelo animal experimental, desde 1989. Ha realizado dos estancias postdoctorales en el Centro Alemán de Investigación sobre el Cáncer en Heidelberg (Alemania, 1991-1995) y en la Universidad Autónoma de Barcelona (1995-96) antes de incorporarse, en 1997, al CNB en Madrid.

Ha realizado aportaciones tecnológicas relevantes a la transgénesis animal, como el uso de cromosomas artificiales, y ha sido pionero en la introducción, uso y diseminación de la tecnología CRISPR de edición genética en nuestro país. Ha publicado más de 140 artículos científicos, ha escrito varios libros de divulgación científica sobre edición genética, albinismo, pigmentación y enfermedades raras, y es co-inventor de diversas patentes.

En 2006 fundó la Sociedad Internacional de Tecnologías Transgénicas (ISTT) de la que fue su Presidente hasta 2014. Es actualmente Presidente de la Sociedad Europea

de Investigación en Células Pigmentarias (ESPCR), Presidente de la Asociación para la Investigación Responsable e Innovación en Edición Genética (ARRIGE), Presidente de la International Federation of Pigment Cell Societies (IFPCS) y Secretario científico de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM). Ha sido miembro del Comité de Ética del CSIC (2017-2022) y su Presidente (2020-2022) y también ha sido asesor de Presidencia del CSIC en temas de ética y Science Europe. Es miembro del panel de Ética del Consejo Europeo de Investigación (ERC) en Bruselas. Es el coordinador del Comité Científico Asesor de la Alianza Global de Albinismo (GAA). Es promotor del acuerdo COSCE por la transparencia en experimentación animal, lanzado en 2016. Además de la investigación le interesa y apasiona la bioética, la formación y la divulgación científica. Es miembro de los consejos científicos de la Fundación Gadea, la Fundación Querer, la Fundación Lilly y la Sociedad Internacional de Bioética. En 2018 recibió el premio ISTT por su excepcional contribución a las tecnologías transgénicas, la Placa de Honor de la Asociación Española de Científicos por sus contribuciones a la ciencia española y el Premio SINCRonizados de la Agencia SINC por su compromiso en la divulgación científica y su colaboración con los medios de comunicación. En 2019 recibió un premio de la Fundación Antama por su labor de divulgación científica en biotecnología. En 2020 ha recibido la Medalla H.S. Raper de la IFPCS/ESPCR por sus investigaciones en pigmentación y albinismo, en 2020 ha sido Finalista del 33º Premio Boehringer Ingelheim al Mejor Divulgador en Redes Sociales, y en 2022 ha recibido el premio COSCE de Difusión de la Ciencia.

**Carlos Pose:** *Hola, Lluís. Te quiero dar las gracias, anticipadamente, también de parte de Diego Gracia, por dedicarnos un ratito de tu tiempo. Nuestra idea con estas entrevistas que venimos llevando a cabo en EIDON es principalmente describir la actividad intelectual y profesional de un autor en un campo relacionado con las ciencias de la vida y destacar su contribución a la ciencia y a la ética. Tenemos la convicción de que cubriendo este objetivo promovemos la reflexión entre nuestros lectores, la mayoría profesionales de la salud, sobre algunos de los principales problemas de la bioética, la ética clínica, la ética de la investigación, etc.*

**Lluís Montoliu:** He leído vuestras otras entrevistas, y me parece que lo hacéis muy bien. Además, te voy a decir una cosa que me hace especial ilusión, porque siempre he admirado y he tenido mucha querencia por Diego Gracia. Siempre he tenido un interés por la bioética. Y cuando yo llegué a Madrid a finales del año 96, hace ahora 27 años, al poco tiempo, después de llevar en la capital uno o dos años, me invitaron a una serie de seminarios de la Cátedra de Bioética de la Universidad Pontificia de Comillas, que en aquel tiempo llevaba Javier Gafo. Y resulta que una de las primeras personas que conocí fue precisamente a Diego Gracia. Desde entonces le he seguido en múltiples seminarios, y, de hecho, te puedo decir que muchas cosas que he ido aprendiendo sobre la bioética académica y la bioética básica, han sido gracias a él, a Javier y a tantos otros.

**CP:** *Diego Gracia es un maestro para ya varias generaciones.*

*Empecemos por el principio, pues quiero comenzar preguntándote por tu vocación por la biología, que es un campo en el que hoy eres especialista, y divulgador también... ¿Cómo descubriste tu vocación por la biología?*

**LM:** Yo siempre he querido hacer lo que he acabado haciendo y esto puede parecer algo rebuscado, pero es la realidad. Yo pasé mi infancia en un pueblo del campo, en la franja aragonesa catalana, en la provincia de Huesca, un pueblo que se llama Alcampell, donde tenía la casa mi abuelo y entre los 7 y los 14 años estuve yendo todos los veranos.

La casa de mi abuelo estaba al lado de la carnicería del pueblo, una carnicería tradicional donde mataban un cordero cada día para venderlo al día siguiente. Marcelino Pena se llamaba ese matarife profesional que me llamaba a las siete de la mañana para que le “ayudara” a procesar el cordero. Esto para mí fue un descubrimiento magnífico, una lección de anatomía a la que yo asistí sin ningún tipo de rechazo, todo me parecía muy natural y sorprendente. Ahí fue el primero momento en que dije: “Esto es algo a lo cual yo me quiero dedicar”. Después, en primero de BUP, que sería tercero de la ESO actualmente, un profesor de ciencias, Saturnino Valle, me habló de las leyes de la herencia de Mendel y quedé fascinado. Entonces, al sumarse esa información a mi fascinación previa por la biología, decidí en aquel momento que quería dedicarme a la genética, y precisamente acabé dedicándome a la genética.

**CP:** *Has descubierto pues tu vocación muy pronto, como parece que sucede, que uno siente una vocación en la infancia y que muchas veces por azares de la vida la va descubriendo.*

**LM:** No creo que esto sea ni mejor, ni peor, simplemente es la historia de mi vida. Hay otras personas que la han descubierto mucho más tarde y han sido mucho más exitosos que yo, estoy seguro, con lo cual eso no tiene nada que ver. Simplemente, esto es tal y como yo lo he vivido y siempre he estado haciendo lo que a mí me gustaba, donde pensaba que podía contribuir de alguna manera.

**CP:** *Has trabajado desde 1986 con organismos modificados genéticamente, realizando tu Tesis doctoral en genética molecular de plantas, y posteriormente, desde 1989, tus estudios se han centrado en el ratón, como modelo de animal experimental.*

**LM:** Acabo mi Licenciatura de Biología en la Universidad de Barcelona y una persona con la que tenía muchísima confianza, la profesora Roser González, me recomendó que, si quería dedicarme a la genética, me fuera al Centro de Investigación y Desarrollo del CSIC, donde estaba el profesor Pere Puigdomènech, quien trabajaba en genética molecular del maíz.

Así que desarrollé mi Tesis en plantas, en genética molecular del maíz. Caracterizamos nuevos genes e hicimos las primeras plantas transgénicas de tabaco con genes de maíz. Esta fue mi entrada en la ingeniería genética, en la genética molecular. Luego, me trasladé a Heidelberg, en Alemania, al Centro Alemán de Investigación del Cáncer, el DKFZ, y ahí salté al modelo de ratón. Tras bastantes años allí, regresé a España y me incorporé al Centro Nacional de Biotecnología, gané la plaza en el CSIC en el 96 y me incorporé en el 97.

Diez años después, en el 2007, me incorporé al CIBER de Enfermedades Raras, en el Centro de Investigación Biomédica en Red del Instituto de Salud Carlos III, que me permitió dar el salto finalmente a lo que es la genética humana. Hacemos muchísimo diagnóstico genético en el laboratorio, hacemos modelos animales de diferentes enfermedades raras, en particular el albinismo, que es en lo que yo trabajo desde hace más de 30 años, empezando con las plantas, continuando con los ratones, y finalmente con humanos.

**CP:** *Vamos a ir poco a poco, pasando por todas esas etapas que tú estás anticipando. Lo que más me sorprende al inicio es que efectivamente tú haces la Tesis en la genética molecular de plantas, y después te especializas en pequeños mamíferos. ¿Cómo ha sido el camino que te ha llevado de la investigación en plantas y pequeños mamíferos a la investigación genética de enfermedades raras, que es en lo que hoy tienen puestas muchas esperanzas tanto la comunidad científica como la sociedad?*

**LM:** La respuesta es otro momento de cambio que pasa en mi vida. El 22 de enero de 2005, recibí un correo de un padre de un niño con albinismo. Siempre compartía información en la página web del laboratorio, y este padre me pidió que fuera a Alicante a explicarles el albinismo a familias de niños con esta condición. Me di cuenta de que yo llevaba años ya en aquel momento investigando esta enfermedad rara, pero nunca me había encontrado hablando con padres o pacientes.

Esto me obligó a reorganizarme, porque no tenía que impartir una charla científica sobre una determinada patología, sino hablarles a personas que convivían con esa patología 24 horas al día, y, por lo tanto, sabían infinitamente mucho más de ella que yo desde ese punto de vista. Esa primera reunión fue exitosa y durante el 2005 acabé realizando bastantes de estos seminarios informativos.

En el 2006 decidimos fundar la ALBA (Asociación de Ayuda a Personas con Albinismo), que es la primera y, de momento, única asociación de ayuda a las familias afectadas por esta enfermedad rara.

Esta es mi conexión: que un investigador que trabajaba modelos animales de una enfermedad es llamado para hablar de esta condición genética ante las familias. Esto me llevó a descubrir todo un mundo que desconocía y a darme cuenta de que estas personas, como tantas otras con enfermedades raras, muchas veces no tienen apoyo del sistema sanitario y en particular no tienen diagnóstico genético. Una de las cosas que hacemos desde el CIBER de Enfermedades Raras, es un programa en el que entramos en 2007 y que lanzamos en el 2010, el Albinochip, o el Diagnóstico Universal de Albinismo gratuito para todas las familias que lo deseen.

En este programa, en el que trabajamos en colaboración con Carmen Ayuso, de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, y Ángel Carracedo, del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, hemos analizado a más de 700 personas en todo el país y hemos podido establecer la causa genética del albinismo en muchas familias.

Aunque pueda parecer insignificante, para una persona con una enfermedad rara, para quien la búsqueda de una cura o el alivio de los síntomas es fundamental, resulta sorprendente la satisfacción que supone el conocer cuál es el origen de lo que está ocurriendo.

El albinismo lo pueden causar hasta 22 genes distintos y el saber cuál es el gen que está afectado y qué mutación, el ponerle nombre a lo que te pasa, genera una tranquilidad, una calma que las familias agradecen mucho. Esto de verdad es un retorno a nosotros que es impagable. Además, en esas reuniones participan mis estudiantes que trabajan en mutaciones de algunos de estos genes y que de esta forma se dan cuenta de que las mutaciones que estudian tienen nombre y apellidos, corresponden a personas. A la vez, las personas afectadas comprenden que hay alguien que está investigando lo que les pasa a ellas y esta relación nos refuerza. Este año hemos cumplido 17 años de este programa de reuniones anuales ALBA.

**CP:** *Has mencionado una palabra por la que te quiero preguntar. En tu carrera profesional, en efecto, te has especializado en el albinismo, que no consideras una enfermedad, sino una “condición”, como acabas de decir y has explicado en tu libro El albinismo (2019). A pesar de ello, formas parte del CIBER de enfermedades raras, y, además, en otro de tus últimos libros ¿Por qué mi hijo tiene una enfermedad rara? (2023) abordan otros tipos de enfermedades poco frecuentes o raras. ¿Qué diferencias crees que existen entonces entre el albinismo y las consideradas enfermedades raras?*

**LM:** Las personas con albinismo no se consideran enfermas, son personas que han nacido con una discapacidad visual, que no va a empeorar ni va a mejorar, es decir, no hay una degeneración visual, sino que tienen una visión limitada que van a tener el resto de su vida. Lo único que puede suceder, con práctica y con entrenamiento, es que el cerebro aproveche el resto visual que tienen de una forma mejor. Una persona no sufre albinismo, no padece albinismo, sino que “es” una persona con albinismo, de la misma forma que tú y yo probablemente seamos miopes; hay personas miopes y personas que no lo son; pues hay personas con albinismo y personas sin albinismo.

Una palabra que nunca uso en estas charlas es “normal”, o “normalidad”. No hay personas normales. El mundo no se divide entre personas normales y personas con albinismo, el mundo se divide en personas con albinismo y personas sin albinismo. Por ello, como esto es algo consustancial debido a una mutación genética, es una condición genética. Por ejemplo, las personas que tienen afectado otro gen que genera baja estatura, las personas con acondroplasia, no son personas que estén necesariamente enfermas, sino que son personas que también tienen esa condición genética. Una persona que nace con una sordera congénita es una persona sorda, pero que no está necesariamente enferma. Muchas enfermedades raras, en realidad, son condiciones genéticas.

Ahora bien, si tú tienes una mutación en el canal de cloro, el CFTR, que es el que está asociado a la fibrosis quística, estás enfermo. Eso es una enfermedad, y grave. Ahí tienes una alteración de tu función respiratoria que puede llegar a ser fatal. Si tienes una distrofia muscular de Duchenne, que también es otra enfermedad rara, tienes una degeneración muscular que te va a llevar la muerte indefectiblemente en la tercera o cuarta década, porque te va a fallar el corazón, o el diafragma, o los dos. Hay que hablar con propiedad. En algunos casos sí que las tenemos que seguir llamándolas enfermedades raras, y en otros casos, tendríamos que hablar de condiciones genéticas.

Dicho esto, tenemos que categorizarlas y agruparlas de alguna manera si queremos recabar fondos para que podamos investigar y el acuerdo o el consenso que tenemos es nombrarlas a todas como enfermedades raras. Por eso, el albinismo lo seguimos incluyendo dentro de las enfermedades raras, por la sencilla razón de que si no lo incluyéramos sería muy difícil conseguir fondos para seguir investigando. De alguna manera lo incluimos dentro del capítulo de enfermedades raras, pero inmediatamente añadimos que no se considera como tal una enfermedad, sino una condición genética. Esta es la dualidad que persiste. En un ambiente académico-científico, naturalmente, hablamos de enfermedades raras. En un ambiente familiar, un ambiente de asociaciones de pacientes, etcétera, hablamos de condiciones genéticas.

**CP:** *Es muy interesante esto que dices, porque, si me permites, yo diría que estás manejando un concepto de salud y enfermedad muy distinto del que hoy está presente en nuestra sociedad, sobre todo a partir de la definición de la OMS de “salud” como un estado de completo o perfecto bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de afecciones o enfermedades. Que adviertas que la diferencia entre normal y anormal es superflua, porque todos tenemos unas ciertas condiciones que nos posibilitan más o menos la vida... En vuestras propias investigaciones, ¿estáis siendo conscientes de que aquí hay un concepto distinto de salud y enfermedad? ¿Podrías aclarar esto?*

**LM:** Absolutamente. Hay que recordar que no existen enfermedades, lo que existen son enfermos. Llamamos enfermedad a un conjunto de síntomas y de procesos que se pueden manifestar, pero no todos se van a presentar en todas las personas y con el mismo nivel de intensidad. Una persona que nace con albinismo tiene esta condición visual desde el nacimiento. Esa es la visión que ha tenido desde siempre y entonces llega a interpretar que hay personas que ven mejor que ella; por eso es una condición consustancial a esa persona, que la identifica.

Las personas con albinismo tienen una distancia focal que acaba en metro, metro y medio, más allá todo está desenfocado, todo está muy disperso. Casi no hay información, pero por eso las personas con albinismo parecen a veces torpes, sobre todo en ambientes que no conocen, pueden chocarse con las cosas y por eso los niños con albinismo son extraordinariamente proactivos. Esto no es algo patológico; son así, son extramadamente curiosos. Si un niño con albinismo llega a una habitación nueva y lo primero que hace es recorrerla de punta a punta, chocando con todas las sillas y con todas las mesas, lo que está haciendo es cartografiar esa habitación en su cerebro y la próxima vez va a ir igual de rápido, pero sin tropezar con nada.

De hecho –aunque todavía no lo hemos investigado con suficiente atención y sería éticamente complicado hacerlo– una de las evidencias es que las personas con albinismo tienen por lo menos la misma capacidad, si no más capacidad intelectual que el resto de las personas. Esto es así para muchas personas que carecen de alguno de los sentidos, o tienen un sentido alterado, porque esto hace que usen el cerebro de otra forma. Por ejemplo, hace un mes, un adolescente con albinismo me decía: “Claro, tú cuando ves a una persona te fijas en la forma de su cara y eso es lo que te sirve para identificarla. Yo no veo la cara, no veo los rasgos, pero sé cómo va vestida, sé cómo se mueve, sé cómo habla y para mí, todas estas fuentes adicionales de información que tú desdeñas, me sirven para identificar a esta persona. Con lo

cual, las personas sin albinismo no estáis usando vuestra capacidad de identificar de la misma manera que la estamos usando nosotros”. Puede que sea esta la razón.

**CP:** *La verdad es que por lo que antes también comentabas sobre ese paciente de Alicante, parece que hay un vacío en el conocimiento de las enfermedades raras y que muchos pacientes probablemente no pueden tomar las decisiones adecuadas, y menos decisiones que hoy consideraríamos autónomas, porque les falta información. Quiero decir, que tienen ahí una limitación por falta de ese conocimiento, de modo que, como después te diré, alguien necesita hacer como de puente entre lo que les pasa y su propia vida. Es claro que se necesita una gran divulgación sobre las enfermedades raras, que tienen un gran desconocimiento.*

*Si cada enfermedad rara afecta a muy pocas personas, pero cuando las consideramos globalmente afectan a millones de personas, ¿qué sentido tiene seguir hablando de enfermedades raras, sobre todo si estamos entrando en la era de la medicina personalizada?*

**LM:** Hay una gran paradoja en ellas, porque afectan a un 6 % de la población. Para un país como el nuestro, de 47 millones de habitantes, esto significa que afectan a tres millones de personas que fundamentalmente están en edad pediátrica, niños y niñas, pero que también tienen sus familias. Con lo cual, en definitiva, están afectando a nueve millones de personas, considerando los padres y madres de esos pacientes. O sea, hay muchas más personas afectadas de lo que parece. Hay más de seis mil enfermedades raras, los números varían según dónde pongamos el límite. En Europa lo ponemos en las enfermedades que afectan a menos de una de cada dos mil personas nacidas, pero esto no es el estándar en todo el mundo.

En otros países utilizan otras referencias arbitrarias, pero, en cualquier caso, a pesar de que cada una de ellas es muy poco frecuente, la frecuencia de que alguien tenga una enfermedad rara es muy alta. De hecho, un 6 % significa una de cada 15 personas. Afortunadamente, no todas las enfermedades raras son igual de graves. No todas ellas son igual de incapacitantes. Muchas de ellas no las percibimos. El albinismo es obvio, porque esa pérdida de pigmentación destaca, pero otras condiciones pueden no ser perceptibles sin pruebas específicas. Esto ha llevado a que, tradicionalmente (y esto cambió al principio de este siglo), la medicina se viera superada, porque los médicos, enfermeras, enfermeros, etcétera, tenían que tratar a los pacientes que llegaban con patologías que nunca antes habían visto ni tratado.

Todos los pacientes tienen que ser tratados, pero son mucho más frecuentes los enfermos de cáncer, enfermos cardiovasculares, enfermos de diabetes... Solo de vez en cuando llega alguna persona con un síndrome que, probablemente, será el primer y probablemente el único paciente que ese médico va a ver de esa enfermedad a lo largo de toda su carrera profesional.

Esto afecta al nivel de interés que algunos profesionales muestran hacia estas condiciones. A principios de este siglo se produjo un cambio de perspectiva al darse cuenta de que aunque cada enfermedad rara afecta a pocos pacientes, la suma total abarca millones de personas: tres millones en España, 30 millones en Europa y aproximadamente 300 millones en todo el mundo. De hecho, entre un dos y un tres

por ciento de los niños nacen con alguna enfermedad rara, la mayoría de las cuales afectan a la edad perinatal y pediátrica.

Desgraciadamente, la mayor parte de los enfermos que conviven con una enfermedad rara son adultos. Esto es debido a la alta mortalidad que se da en las enfermedades raras que tienen una presentación pediátrica. Muchas de ellas son incompatibles con la vida y tras semanas, meses o quizá uno o dos años de vida, acaban en el fallecimiento de la persona afectada. Con lo cual, resulta que el 85 % de todas las enfermedades raras que conocemos son rarísimas. Rarísimas quiere decir que afectan a menos de una de cada millón de personas. Por ejemplo, la Progeria, el envejecimiento acelerado, afecta a menos de una de cada millón de personas.

Por eso, continuamente vemos en los medios de comunicación que una determinada familia tiene un niño con una enfermedad que es la única en España o solamente hay dos casos en España. Esto es lo más frecuente porque, en realidad, el 80 % de personas que conviven hoy en día en España con enfermedades raras, son afectados por apenas 149 de tales enfermedades. O sea, menos de 150 enfermedades raras son las que acumulan la mayor parte de pacientes, porque la gran mayoría son rarísimas.

**CP:** *Esto que acabas de decir conecta con la cuestión de la divulgación científica y su papel en la sociedad. Quizá se podría interpretar tu faceta de divulgador como el puente entre los pacientes y sus enfermedades. Con frecuencia te ha tocado responder a muchas preguntas formuladas por familias en las que una enfermedad rara ha hecho aparición de forma sorpresiva, inesperada, cambiando por completo su vida. ¿Cuál es tu experiencia como divulgador científico? ¿Qué importancia crees que tendría que todos los científicos divulgaran los resultados de sus investigaciones?*

**LM:** Para mí es esencial. Yo no entiendo la ciencia sin contarla. La ciencia que no se cuenta, no cuenta. La ciencia que hacemos la tenemos que contar, especialmente aquellos que tenemos la fortuna y el privilegio de trabajar desde un centro público de investigación. Debemos esforzarnos en explicar lo que sabemos como una manera de devolver a la sociedad el apoyo financiero que recibimos. Es crucial divulgar lo que uno sabe, ya que cuanto más sabes de un tema, más eres capaz de simplificar sin perder un ápice de rigor.

La divulgación es para mí esencial. Cuando doy clases de comunicación y de divulgación a los estudiantes y a los investigadores jóvenes, les digo: “Si no sois capaces de contar en qué estáis investigando, deberíais cuestionaros y preguntaros por qué estáis investigando eso”. No acepto el argumento de que “lo que hago es muy difícil y no lo entenderán”. Es responsabilidad nuestra hacerlo comprensible, ya que la sociedad financia nuestras investigaciones y salarios. Aunque no todas las investigaciones tengan aplicaciones inmediatas, contribuyen al conocimiento del mundo que nos rodea, y ese conocimiento puede ser aprovechado en el futuro.

El ejemplo más evidente que tenemos en España es la revolución de las herramientas CRISPR de edición genética. Se estudió como una peculiaridad, casi una curiosidad de las bacterias que deciden utilizar este sistema para defenderse de los virus que las acechan y años más tarde se convierte en un sistema preciso y eficaz de editar genes, que tiene, pues, esa trascendencia terapéutica.



Francis Mojica, que es el microbiólogo de la Universidad de Alicante que las descubrió, no estaba intentando en desarrollar herramientas terapéuticas, ni en tratar a enfermos, sino solamente en entender cómo las bacterias sobrevivían a las infecciones con virus. Fueron otros quienes, basándose en estas observaciones, desarrollaron esta aplicación, que es la que ahora utilizamos todos los biólogos moleculares en los laboratorios.

Los investigadores le pueden aportar a la sociedad conocimiento, ya que una sociedad informada es una sociedad más libre. Luego, en cuestiones importantes, como los trasplantes de órganos de cerdo, la sociedad tendrá que tomar decisiones informadas a través del voto y los programas políticos. Sin comprensión previa de la ciencia detrás de estos temas, las decisiones pueden basarse en reacciones emocionales en lugar de en razonamientos.

Hay una iniciativa que ha aparecido recientemente en España y que espero que se consolide, que se llama Ciencia en el Parlamento. A nosotros, los investigadores, no nos ha elegido nadie. Por lo tanto, nosotros no podemos decidir. Lo único que podemos hacer es asesorar a quienes sí han sido elegidos para que tomen decisiones de acuerdo con las evidencias científicas más actuales. Tenemos que aportar esa información para que, cuando se tomen las decisiones, al menos se tengan en cuenta las evidencias y luego se tome la decisión que se considere más adecuada.

**CP:** *Efectivamente, esa función de consultoría es fundamental y parte de lo que estás comentando, la divulgación, la necesidad de que la sociedad sepa a dónde van destinados sus recursos y devolvérselo en forma de conocimiento, tiene que ver con algo que tú analizas en otro de tus libros más recientes, Genes de colores (2022). En él haces una defensa de la no discriminación desde el punto de vista científico, alegando que las diferencias entre cada uno de nosotros son mínimas. ¿Consideras que es posible modificar ciertos valores sociales o culturales a través del conocimiento de los hechos científicos, o la discriminación tiene un origen ideológico, sujeta a otro tipo de motivaciones?*

**LM:** A este libro, *Genes de colores*, le tengo un especial cariño. Es un libro que suelo decir que es un trampantojo de genética. Un trampantojo es algo que parece lo que no es. Parece un libro de genética, hablo de genética, naturalmente, pero en realidad es un libro de humanismo. Es un libro en el cual le digo al lector: “No te dejes llevar por unas aparentes diferencias en el aspecto externo de las personas, que pueden estar causadas por las funciones diversas de uno o dos o tres genes”. Son muy pocos genes, solamente necesitamos uno o dos genes para aumentar nuestro nivel de pigmentación y un gen para perderlo. ¿Cómo podemos justificar todas las discriminaciones, todo el desdén, toda la persecución que han sufrido personas en razón del color de su piel, cuando esto está motivado por un mísero gen que es el que acaba cambiando el aspecto externo, mientras que en el resto de genes somos mucho más parecidos que lo que estamos dispuestos a aceptar?

Tú y yo nos parecemos al 99,9 %. Lo que nos diferencia es un 0,1 %, pero esta diferencia es una diferencia mayoritariamente individual. Es decir, el 85 % de ese 0,1 %, es igual de distinto entre tú y yo que entre cualquiera de los dos y un aborigen australiano. Uno podría pensar que somos mucho más distintos que el aborigen

australiano, porque obviamente tiene la piel más oscura, tiene unos rasgos faciales, etcétera. Evidentemente que hay características locales que son ese 15 % restante, pero en esencia una persona de Badajoz y de Cádiz son igual de iguales o igual de diferentes que una persona de Cádiz y una persona de Estocolmo. Esto es una cura de humildad, en el sentido de que somos tremendamente similares, pero a veces nos empeñamos en exacerbar esas diferencias, que obviamente existen, pero que no son informativas de lo que somos, de nuestros sueños, de nuestro trabajo, de nuestros pensamientos, de lo que vamos a llegar a ser.

Mi mensaje de ese libro es que nunca estuvo justificada la discriminación por razón del color de la piel ni debemos referirnos a personas con color de piel distinto como pertenecientes a otra raza. "Raza" es una palabra que tenemos que borrar del diccionario. No existen las razas, dado que somos mucho más parecidos de lo que estamos dispuestos a aceptar. No existen las razas en la especie humana y lo que tenemos que hacer es aceptar esa diversidad de cómo se presentan las personas y, evidentemente, no discriminar. Nunca estuvo justificada esa discriminación, pero es que tampoco lo está desde la biología, desde la genética, que es la que nos dice que muy pocos genes son necesarios para cambiar de una forma muy significativa el aspecto externo de la persona. Esto no nos dice nada, solamente que el aspecto externo de la persona es distinto, pero en realidad esa persona, todo lo que lleva, todo lo que va a llegar a ser, puede ser perfectamente igual, aunque tenga la piel más clara o más oscura. Ese es el mensaje del libro.

**CP:** *Necesariamente, tengo que preguntarte por esa tecnología que tú ya has mencionado. Has realizado aportaciones tecnológicas relevantes a la transgénesis animal, como el uso de cromosomas artificiales, y has sido pionero en la introducción, uso y diseminación de la tecnología CRISPR de edición genética en España. ¿Qué ventajas tiene esta tecnología en relación con los modelos animales que venías utilizando?*

**LM:** Esta tecnología aparece en junio de 2012. Dos investigadoras, Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, son las que se percatan de que lo que había descubierto Francis Mojica en bacterias puede tener otra utilidad fuera de contexto. Puede ir directamente a los genes que tienen algún tipo de mutación y corregir esta mutación. La mejor manera de entenderlo es pensar que estamos escribiendo una carta con un programa de procesamiento de textos, con el que lógicamente cometemos errores gramaticales o de otro tipo y conscientemente vamos para atrás. Con el ratón bloqueamos o resaltamos las letras que hay que corregir, las borramos y las sustituimos por las correctas. Eso que hacemos inconscientemente, nos encantaría poder hacerlo con nuestro ADN.

Durante muchos años esa tecnología fue posible, pero de una forma muy laboriosa. Eran procedimientos muy sofisticados y eran pocas las especies sobre las cuales podíamos aplicar esa modificación. En 2012, Doudna y Charpentier propusieron la existencia de una herramienta que, además, llevaba miles de millones de años siendo optimizada por la evolución. Por lo tanto, lo que nos llega es un diamante, algo que funciona de maravilla. No deberíamos sorprendernos, las bacterias llevan muchos años optimizando y eso, fuera de contexto, nos permite ir a esa mutación de un gen, cambiarla y retornar a su secuencia correcta.

Eso no solamente lo podemos hacer en ratones, peces y plantas, sino que por primera vez lo podemos hacer de una forma muy eficaz, mucho más eficaz que lo que podíamos pensar antes, en seres humanos. Ese es el antes y el después. Lo proponen estas investigadoras en el verano del 2012, y ocho años después reciben el Premio Nobel de Química por ello, pero ellas no lo demuestran. La revolución en sí misma empezó en enero de 2013, hace poco más de diez años, y luego se extendió por todos los países. Ahora yo creo que es difícil encontrar un laboratorio, una universidad, un centro de investigación que no las use de alguna manera, porque todo lo que sea modificar, leer, diagnosticar, alterar, mutar ácidos nucleicos, información genética, ya sea ADN o ARN, lo pueden hacer estas herramientas. Evidentemente, lo hacen y son extraordinariamente precisas, pero no son infalibles: como toda función biológica, tienen un cierto grado de error. Si no hubiera error, no habría evolución.

Este grado de error yo lo puedo gestionar con mis modelos de animales. No obstante, no puedo trasladar ese modo de actuación a los pacientes. Esa es la reflexión ética que viene después del hallazgo científico, el cómo trasladamos a la clínica esas incertidumbres que todavía tenemos, teniendo claro que la gestión del riesgo es muy distinta desde dónde la miremos.

La gestión del riesgo de un procedimiento terapéutico puede ser percibido de forma distinta por el médico facultativo que trata al paciente, por el investigador que desarrolla esa terapia o por el propio paciente, que puede estar dispuesto a asumir niveles de riesgo superiores que los que podría asumir el investigador o los que la agencia reguladora le permitiera asumir al médico facultativo. En estos diez años ha habido una revolución y una mejora constantes. Tenemos hasta tres generaciones distintas de herramientas que se han ido sucediendo en el tiempo y que en un corto espacio de tiempo han dado el salto a la clínica.

La segunda generación se llama Editores de Base. Yo los presento como una especie de goma de borrar, que borra la letra que no quieres y pone la letra que tú quieres de una forma más precisa que en las primeras generaciones. Esto apareció en 2016, y en mayo de 2022, apenas seis años después, fue tratada la primera paciente con una leucemia incurable que hubiera fallecido, una niña británica de 12 años. Esto, en términos de desarrollo de una terapia, es rapidísimo. Frecuentemente, son 10, 15 o 20 años los que se necesitan. Ha salido una tercera generación en 2019, aún más precisa, que está llegando ya a la clínica este año, y estoy seguro de que irán sucediéndose otras versiones. Por lo tanto, iremos aumentando los potenciales beneficios y reduciendo los riesgos que nunca van a ser cero, como en cualquier acto médico. Son riesgos que aceptamos y que vamos a tener que aprender a gestionar con estas nuevas terapias que ya están llegando. Hay más de 200 personas ya tratadas en más de 80 ensayos clínicos y estos números no harán más que aumentar. El 16 de noviembre de 2023 la agencia reguladora británica aprobó la primera terapia CRISPR para tratar a pacientes de dos enfermedades graves de la sangre relacionadas: la anemia falciforme y la beta-talasemia. Unas semanas más tarde, el 8 de diciembre de 2023, la agencia reguladora norteamericana, FDA, también aprobó la misma terapia. En la Unión Europea, la agencia europea del medicamento, EMA, todavía no se ha pronunciado. Otra cosa será, y esto es algo que a mí especialmente me preocupa, el acceso a estos tratamientos. Ha habido mucho interés de empresas del ámbito de la biotecnología, empresas farmacéuticas, que se han lanzado a desarrollar estas terapias. Son empresas que han suscitado el interés de

fondos de inversión que antes estaban en otros negocios, pero que ahora están en biomedicina por la posibilidad de sacar réditos. No obstante, tenemos que hacer posible que el legítimo beneficio al que tienen derecho estas empresas, sea compatible con un precio razonable que pueda ser asumible por el Sistema Nacional de Salud.

La Anemia falciforme afecta a 400.000 personas al año, 300.000 de ellas solamente en África. Esta es una enfermedad incapacitante que necesita transfusiones muy frecuentes, a veces semanales, que genera mucho dolor, genera embolias por todo el cuerpo que pueden ser mortales. El tratamiento se ha anunciado que tendrá un coste de 2,2 millones de dólares por paciente. Con este precio astronómico uno se pregunta cuántas personas en África van a ser tratadas con esta terapia y la respuesta ya la sabemos. Tenemos que ser capaces de llevar, siguiendo el cuarto principio de la bioética, el principio de justicia, estos beneficios terapéuticos a todo aquel que lo necesite, no solamente a quien pueda sufragarlos. Este es el reto que tenemos actualmente: tenemos unas herramientas utilísimas, extraordinarias, que son capaces de actuar, pero que el acceso a las mismas es un tema económico que vamos a tener que resolver como sociedad. Esto tiene que ser así. Yo, que frecuentemente hablo con las familias de niños y niñas con enfermedades raras, les digo: “¿Qué puede ser peor que tener un hijo con una enfermedad rara?” Pues tener, por ejemplo, un hijo con una enfermedad rara para la cual existe una terapia de la que no puede beneficiarse. Aquí en España, en el Ministerio de Sanidad, hay una comisión de farmacia que se encarga de poner un precio a los medicamentos o procedimientos terapéuticos que han sido evaluados favorablemente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Y este es el último paso necesario para que los medicamentos aprobados, y con un precio, puedan implementarse en algún hospital público español.

**CP:** *Cada una de tus respuestas me genera a mí millones de preguntas y, además, yo vengo de la filosofía. Sabes que los filósofos tendemos a la abstracción y me interesan mucho tus respuestas, porque tú tienes la capacidad de llevar estas cosas un poco teóricas que yo pregunto, a un campo muchísimo más práctico. Así que me parece fundamental este intercambio de preguntas y respuestas. Has ido, como en toda la entrevista, anticipando cuestiones que tenía previstas. Una de ellas tiene que ver con otro de tus libros, Editando genes: corta, pega y colorea (2021). Con este título, fácil es pensar que quizá la comunidad científica dedicada a la investigación genética puede estar jugando a ser Dios, expresión que como sabes tiene otro origen, pero que nos es útil aquí para recordar que nunca debe perderse de vista que al fin las consecuencias pueden llegar a ser igual de peligrosas que las de las armas nucleares. ¿Sientes como investigador que hay que tener mucho cuidado con las consecuencias del manejo de la vida mediante las técnicas de edición genética? O, dicho de otro modo, ¿sientes vértigo por la incertidumbre de no saber hacia dónde nos podemos estar dirigiendo con estas nuevas herramientas, y quizá con otras que todavía están por llegar?*

**LM:** ¡No deja de ser curioso que algunas librerías, sin haberse leído el libro, lo colocaran en la sección infantil, porque es un título que también engaña!

Pero te respondo: claro que siento vértigo, y lo que siento es una enorme responsabilidad. A lo largo de mi vida he tenido mucha interacción con sociedades científicas. En 2018 fundamos una sociedad para promover el uso responsable de las

herramientas de edición genética, que se llama ARRIGE (Asociación para la Investigación Responsable e Innovación en Edición Genética). Ahí incorporamos no solamente a científicos, sino a muchos compañeros y compañeras tuyas, filósofos, filósofas, eticistas, sociólogos, demógrafos, epidemiólogos, personas del ámbito de las asociaciones de pacientes, personas del ámbito de las empresas farmacéuticas, todos los sectores implicados.

Yo tengo que decirte que tuve la gran fortuna de que, desde que me inicié en la ciencia, estuve rodeado de mentores que tenían esa dualidad de ser extraordinarios científicos y tener un gran interés por la ética. Pere Puigdomènech, que fue con quien hice yo la tesis, reestructuró lo que era una comisión de Bioética del CSIC, creó el Comité de Ética del CSIC, lo profesionalizó. Fue su primer presidente y yo, su discípulo, acabé también siendo presidente del mismo comité diez años más tarde. Además, él sigue siendo miembro de varios comités de instituciones europeas, como también yo lo he sido. Es ahora miembro del Comité Español de Ética de la Investigación y es el presidente del Comité de Integridad Científica de Cataluña. Estas son las personas con las que me rodeo.

Ahora entiendes quizás mejor mi interés, y que aceptara complacido la invitación a estos seminarios de la Cátedra de Bioética de la Universidad Pontificia Comillas, con Javier Gafo, con Diego Gracia y con muchos otros. Seminarios a los que he asistido, he contribuido, tanto como ponente o como participante y posteriormente a toda mi labor en los diversos comités de ética en los que he estado integrado. Lo que he intentado y lo que intento, es incorporar tanto la ética de la investigación como la integridad científica, que son dos aspectos distintos, pero relacionados, en los investigadores jóvenes. Esto ha sido una constante. Durante mi periodo de presidente del Comité de Ética lanzamos un nuevo código de buenas prácticas científicas, nuestro código deontológico, que actualizamos en medio de la pandemia y que promovemos a través de clases físicas u online de ética de la investigación y de integridad en diferentes instituciones o universidades.

Ahora retomo tu pregunta: que no porque podamos hacer un experimento, necesariamente tenemos que llevarlo a cabo. Implica una reflexión ética que exige el preguntarnos, ¿realmente tenemos que hacer este experimento? ¿Realmente los beneficios, no ya para la persona involucrada, sino para la colectividad, van a superar de forma significativa los riesgos, tanto para la persona como para la sociedad, que vamos a asumir si abrimos esa caja de Pandora? Esta consideración ética actúa como un freno de mano necesario, y es crucial entenderla correctamente. Al asumir el papel de un bioeticista, algunos colegas malinterpretan la intención como un intento de retrasar terapias, cuando, de hecho, buscamos reflexionar sobre las implicaciones de estas propuestas de terapias.

La terapia que se ha lanzado contra la Anemia falciforme se validó contra lo que se consideraba ser una representación de los genomas de las personas del mundo, a través de un proyecto llamado *Mil genomas*, pero que curiosamente contiene un sesgo importante. ¿Adivina cuáles son las personas que no están suficientemente representadas? Justamente las personas de origen afroamericano, que son las que sufren con mayor frecuencia la Anemia falciforme. Se da la circunstancia de que la población de origen afroamericano tiene una pequeña variación en otro gen distinto del que tiene que actuar para corregir la anemia, que favorece esa modificación adicional

no deseada. Además, esta otra mutación que se genera ocurre en el mismo cromosoma y cuando tenemos dos cortes en el mismo cromosoma podemos favorecer la inversión o podemos favorecer la aneuploidia, alteraciones de los cromosomas, que es justamente lo que no debiera ocurrir nunca como resultado de la terapia.

Por lo tanto, justamente las personas a las cuales se dirige la terapia son las que tienen mayor riesgo de tener un efecto no deseado. Este efecto había pasado desapercibido porque no se había validado contra los genomas correctos. A eso me refiero cuando hablamos de uso responsable. El primer principio de la bioética es el de no maleficencia, ante todo, no causar más daño del que queremos resolver.

Por lo tanto, hay que añadir ese nivel de reflexión ética, que yo creo que sigue siendo necesario y para ello hay que utilizar las claves. La ética hay que aprenderla. Hay toda una serie de normativas, hay una serie de directrices que hay que seguir para dilucidar este dilema que se nos presenta cuando podemos tratar a un paciente con una terapia nueva, pero podemos también causarle un mal que no tenía.

**CP:** *En todo esto que dices evidentemente muestras un gran interés por la bioética y un respeto absoluto por la buena práctica en la investigación. Como ya has dicho, formas o has formado parte de diversas asociaciones, instituciones o comités de ética relacionados con la investigación científica. Tal es la Asociación para la Investigación Responsable e Innovación en Edición Genética (ARRIGE) o el Comité de Ética del CSIC. También ha sido asesor de Presidencia del CSIC en temas de ética y Science Europe, y eres miembro del panel de Ética del Consejo Europeo de Investigación (ERC) en Bruselas, y el promotor del acuerdo COSCE por la transparencia en experimentación animal, lanzado en 2016. En algunos de estos organismos ya llevas trabajando desde hace algunos años. ¿Se respeta con agrado que no todo lo técnicamente posible es éticamente aceptable? En todo caso, este es un principio formal que necesita ser desarrollado y aplicado en situaciones concretas. ¿Tiene la comunidad científica capacidad de autorregularse, o necesita permanentemente una instancia externa, llámese Comité de ética de investigación, Asociación para la investigación responsable, etc., que dote de contenido el principio anterior?*

**LM:** Pues claro que sí. Esto es un absoluto sí. Tenemos que estar sometidos al escrutinio externo como cualquier otro colectivo con sus códigos deontológicos y normas. Ahí a veces se confunde lo que es la libertad de creatividad científica con lo que realmente uno puede llegar a hacer. La sociedad delimita nuestro campo de acción a través de una serie de leyes, normas y recomendaciones y por supuesto, a través de los códigos de buenas prácticas, nuestros códigos deontológicos, que delimitan lo que realmente podemos hacer. Aun así, la ciencia está en evolución constante; no podemos legislar o regular aquello que no conocemos y, por lo tanto, van añadiéndose capas de conocimiento.

Habría que, no crear nuevas leyes, sino adaptar las que tenemos al conocimiento actual. Esto es un proceso lento que nos gustaría poder apurar. No obstante, vuelvo a retomar lo que decía antes. Los científicos debemos aportar conocimiento, pero son los legisladores, elegidos para ello, quienes deben aprobar estas nuevas leyes. Nuestra obligación, nuestro deber casi diría, es aportar esa información para que se formulen y se generen estas adaptaciones legales que permitan una actuación regulada y protegida de los investigadores y los facultativos, en la aplicación de todas

estas técnicas. Esta es una opinión que yo te manifiesto muy vehementemente, pero que no todo el mundo está de acuerdo con ella.

En cuanto a las terapias de un solo paciente, tengo reservas al respecto. Utilizar todos los recursos disponibles para tratar a un único paciente plantea un conflicto de interés significativo. Además, basar la terapia en ensayos preclínicos con modelos animales puede ser arriesgado, ya que la extrapolación de datos de ratones a humanos no siempre es válida. Un ejemplo trágico fue el caso de un paciente con distrofia muscular tratado con una cantidad astronómica de partículas víricas, con el resultado de un shock inmunológico y la trágica muerte del paciente.

En mi experiencia, muchos padres llegan convencidos de la importancia de la investigación, dispuestos a que sus hijos participen en ensayos. Sin embargo, es crucial mantener la calma y recordar que los derechos de los niños deben ser respetados. No podemos tratar a un paciente con algo que no esté debidamente validado y que no haya pasado por todas las etapas preclínicas necesarias, por más farragosas y prolongadas que sean. En resumen, la prisa no debe comprometer la rigurosidad y seguridad de los procedimientos de investigación.

El gestionar esto, el añadir esa pátina de ética, es esencial. Por eso tenemos que estar sujetos al escrutinio y por eso tenemos que aceptar que una terapia pase por todos los filtros antes de trasladarla a los pacientes. A pesar de ello, desgraciadamente, a veces pasan este filtro terapias que luego acaban causando algún mal. Afortunadamente, son poco7 frecuentes, y creo que esto ocurriría de forma más frecuente si no tuviéramos esos filtros. Estos filtros que son difíciles de entender para las familias de los pacientes.

**CP:** *Muy bien. Nos quedan dos o tres preguntas para ir cerrando. Es claro que la investigación clínica con seres humanos es un capítulo de la historia que está lleno de claroscuros que está ahí, haciendo de telón de fondo siempre, en esa especie de instancia externa a la que acabamos de referirnos más arriba. Pero los problemas van cambiando ¿Cuáles ves que son los retos actuales que tiene que enfrentar la investigación genética en humanos? Has hablado, por ejemplo, de los recursos, de poder llegar a todo aquel que necesite una terapia, caso de disponer de ella.*

**LM:** Yo creo que el reto es tratar de llevar a la clínica, con seguridad y eficacia, esos avances científicos, que ya son una realidad en la academia y en los centros de investigación. Para ello debemos tener en cuenta estos principios éticos, desarrollar adaptaciones de las normativas y de las legislaciones para tratar de acomodarlos. Por ejemplo, tuvimos la vacuna contra la COVID justo antes del primer año desde que descubrimos que el causante de la COVID era un coronavirus. La gente se sorprendió de que lo hubiéramos podido hacer en menos de un año, pero la verdad es que no lo hicimos en menos de un año. Los descubrimientos fundamentales que nos llevaron a desarrollar la vacuna (Katalin Karikó y Drew Weissman han sido los últimos premiados con el Premio Nobel de Medicina) se realizaron quince años antes, en 2005 y durante esos 15 años tuvieron ocasión de probar todos los diferentes detalles a nivel preclínico, incluso a nivel de ensayos clínicos.

Por lo tanto, cuando llegó la pandemia estaban preparados y tuvieron que cambiar pocas cosas, probarlo en modelos animales y hacer un ensayo masivo en personas. El

reto es llevar las terapias a las personas de una forma segura y eficaz. Luego existe otro reto del cual se habla poco, y que a mí me preocupa especialmente, que es que las mismas herramientas que podemos usar para curar, o como terapia, puedan usarse también para modificar algo que no necesita ser modificado, algo con lo cual pretendamos mejorar algunas de nuestras capacidades físicas o psíquicas. Esto es un eufemismo de la eugenesia. Esto es un renacimiento de la eugenesia, que ha dado alas a una corriente filosófica que conocerás bien, que es el transhumanismo.

**CP:** Sí.

**LM:** Su proclama es la siguiente: si existen estas tecnologías que nos permiten adquirir capacidades físicas o psíquicas adicionales, ¿por qué no utilizarlas en el ejercicio de nuestra libertad individual absoluta? Hay diferentes corrientes dentro del transhumanismo. Las corrientes más extremas serían los biopiratas, los biohackers, quienes abogan por la autoadministración de sustancias para obtener capacidades adicionales. Creo que esto es sumamente peligroso y, además, en muchos casos, ilegal. Aunque, por ejemplo, en Estados Unidos puedes autoadministrarte sustancias no aprobadas, debería desaconsejarse rotundamente y no estar permitido.

Esto ha dado alas a una gran cantidad de propuestas del tipo: "Vamos a mejorar la visión, vamos a reducir nuestro nivel de colesterol de forma constante, incluso si no lo tenemos elevado, vamos a ser capaces de correr la maratón en una hora y media en lugar de dos horas, porque vamos a aumentar la resistencia muscular". Mi respuesta ante todas estas situaciones, es que a mí me parece, y utilizo la palabra con conocimiento de causa, obsceno el destinar tiempo y recursos humanos a desarrollar este tipo de aplicaciones, cuando todavía no hemos satisfecho las necesidades terapéuticas de millones de personas que tienen esperanzas fundadas en estas terapias de nueva generación. Creo que tenemos tanto trabajo pendiente que estas propuestas nos desvían y nos alejan del camino adecuado.

Espero que las legislaciones actuales impidan o bloqueen que esto pueda llevarse a cabo. Desgraciadamente, siempre habrá países que acogerán a personas que quieran realizar este tipo de actos.

Por lo tanto, mi principal preocupación, más allá de intentar desarrollar terapias seguras y eficaces, es ese balance entre impulsar terapias y promover mejoras. Cuando exploramos la base de ambas, surge un terreno gris que genera confusiones. La línea entre lo que constituye una mejora y una curación a menudo se convierte en tema de discusión ética. Tomemos, por ejemplo, a una persona con daltonismo. Si corregimos su visión, ¿lo estamos curando o simplemente mejorando su perspectiva única del mundo? En el caso de una persona sorda de nacimiento, ¿debemos buscar curarla? Muchos de ellos podrían expresar que no desean ser "curados" y que viven plenamente con su condición, rechazando la noción de mejora como algo negativo.

Por lo tanto, yo creo que el reto fundamental es que decidamos enfocar y destinar la mayor parte de recursos al desarrollo de terapias y no al desarrollo de mejoras. Todo esto sabiendo que por mucho que lo intentemos, siempre habrá quien lo intentará y lo logrará, desgraciadamente, en algún país que no está sometido al escrutinio ni a las regulaciones internacionales.



Esto trasciende a los humanos, porque con la tecnología actual podemos hacer cosas sobre animales que antes no podíamos. Hay mucha gente que es alérgica a los gatos, por ejemplo. Ahora sabemos que la alergia de los gatos se debe a una proteína en la saliva de estos animales. Es una proteína heterotrimérica, codificada por dos genes, que el gato, cuando se lame, la esparce por todo su cuerpo y la va depositando en su entorno. Es una marca, un canal de comunicación que establece con otros gatos porque es una proteína hipervariable, como nuestras inmunoglobulinas. Es una proteína que tiene variaciones individuales que permiten a otro gato saber que ha estado ahí otro individuo.

Algunos han propuesto usar las herramientas CRISPR para inactivar estos genes y generar gatos hipoalérgicos. Aquí es donde jugamos a ser “Dios”, al interferir con un canal de comunicación vital para los gatos. La pregunta clave es a quién estamos beneficiando con esta modificación: ¿al gato o a nosotros? Naturalmente, a nosotros. No nos preocupa cuál es la función que pueda tener esta proteína para el propio gato. Este es un ejemplo clarísimo de un experimento que puede hacerse hoy en día técnicamente, pero que yo cuestiono si debería hacerse. Personalmente, creo que no debería llevarse a cabo, aunque hay empresas en Norteamérica dispuestas a hacerlo, lo que podría significar una derrota para la reflexión ética que tanto necesitamos.

**CP:** *Siempre que hablamos de mejora, ¿de qué mejora se trata? ¿Es mejora ética o genética? Estas son dos preguntas distintas, pero resulta que en la literatura del campo aparece una tercera: ¿y si mejoramos genéticamente la ética? Es decir, ¿podríamos hacer eso, podríamos hacer mejores personas genéticamente?*

**LM:** Las herramientas actuales nos permiten hacer prácticamente cualquier modificación sobre ácidos nucleicos, sea ADN o sea ARN. El límite está en la imaginación del investigador o investigadora, pero para eso necesitamos conocer el sustrato genético de cualquier propiedad. Por ejemplo, el nivel de colesterol está regulado por una serie de genes de los cuales conocemos bastantes, no sé si todos. Que la visión está regulada por una serie de genes que no sé si los conocemos todos, pero conocemos bastantes. Ahora bien, la empatía, la solidaridad, la inteligencia, la amabilidad, la agresividad, dudo que sepamos cuáles genes están implicados.

**CP:** *La base genética.*

**LM:** Claro. Todo lo codificado en la información genética, más la experiencia de educación que tenemos cada uno de nosotros, condiciona el resultado final y nos hace ser lo que somos. Nuestra capacidad genética nos da una predisposición para desarrollarnos de una determinada manera, más la educación que recibimos, que nos modula y nos puede incluso cambiar la predisposición inicial, pero para eso necesitamos saber sobre qué gen o genes actuar.

No hace tanto, hace unos pocos años hubo un estudio muy discutido, muy controvertido, en el cual propusieron que había por lo menos 40 genes que estaban determinando algo llamado inteligencia, si es que sabemos definir qué es esto de la inteligencia. ¿Esos son los 40 genes que necesitamos para regular la inteligencia, o necesitamos muchos más? En definitiva, cada una de nuestras células, las neuronas incluidas, usan 20.000 genes. ¿Cuántos de ellos están dedicados a cada función?

Lamentablemente, no lo sabemos todavía. Mientras no lo sepamos, el trasladar los aspectos éticos de comportamiento a la genética, va a ser un campo de especulación, de pura especulación. Con lo cual yo creo que quien se atreva a discutir esto, sin un sustrato genético claro, está meramente especulando.

**CP:** *Este es un campo abierto, sobre todo por estas nuevas tecnologías.*

**LM:** Estamos descubriendo algo asombroso, como el papel de los genes en el apego, por ejemplo, entre una madre y sus recién nacidos. Algunas mutaciones pueden alterar este vínculo, llevando a la madre al desapego de sus hijos. Eso podríamos trasladarlo de alguna manera a la especie humana. Todos conocemos a personas que son más cariñosas o menos cariñosas, y seguro que estos genes están interviniendo. Yo creo que en los próximos años la neurociencia va a revelar más sobre estos secretos. En definitiva, los sentimientos, el comportamiento, nuestra conducta están basados en lo que somos como seres humanos, en nuestros genes, más que en lo que aprendemos. Si lo que aprendemos es modificable y lo que somos ahora también lo es, y sabemos qué genes podemos modificar, podríamos imaginar la posibilidad de aumentar las características que subjetivamente consideramos como positivas y regular negativamente, o reducir aquellas que consideramos negativas, como agresividad, etcétera.

**CP:** *Tengo dos últimas preguntas que he ido posponiendo porque no quería perder el hilo de la conversación. Una tiene que ver con una cuestión que tú comentas en algunos de tus escritos. ¿Por qué cuesta tanto obtener un diagnóstico genético concluyente?*

**LM:** Explicar este proceso es crucial, porque las familias no entienden que la media para obtener un diagnóstico genético concluyente en España sea de cinco años. La gente simplifica el proceso, sugiriendo que deberíamos comparar la secuencia del genoma de un individuo con un genoma de referencia, identificando la letra diferente que causa el problema. Sin embargo, la complejidad surge al considerar que, aunque nos diferenciamos en un 0,1%, eso representa tres millones de letras en un genoma, tres millones de letras del padre y tres millones de letras de la madre, hasta seis millones de letras. Con lo cual ya no se trata de encontrar cuál es la letra distinta, que es la que tenemos con el genoma de referencia, sino cuál es la letra distinta de los seis millones de letras que ya de por sí son distintos.

El diagnóstico se complica aún más al considerar las mutaciones *de novo* y la generación de nuevas mutaciones. La genética también nos presenta el desafío de tratar con mutaciones heredadas y las generadas *de novo*. Algunas familias pueden obtener diagnósticos en pocas semanas, mientras que otras, incluso después de muchos años, aún buscan respuestas.

Hemos empezado a explorar el Pangenoma, una colección de genomas que contrasta con el genoma de referencia que hemos usado durante años. Este último, un mosaico de retazos de células de diversas personas, nunca representó a un individuo real. A medida que reconocemos la diversidad genética entre poblaciones geográficas, surge la necesidad de comparar mutaciones, no con un solo genoma, sino con la variedad

de genomas a nivel mundial. La iniciativa del Pangenoma ya cuenta con 45 genomas, y se espera llegar a 200 o 300, representando diferentes poblaciones.

Luego, y con esto termino esta pequeña explicación, nos hemos encontrado con sorpresas. Al explorar secuencias de medio millón de personas en Nueva York, se descubrieron 13 individuos con mutaciones incompatibles con la vida, desafiando los conocimientos previos. Este hallazgo reveló la existencia de segundas mutaciones que bloquean la acción patológica de la primera, ofreciendo posibilidades terapéuticas prometedoras. Sin embargo, estas revelaciones plantean cuestiones éticas, especialmente en los diagnósticos genéticos preimplantacionales y la toma de decisiones en embriones. Determinar si implantar un embrión depende de la presencia o ausencia de mutaciones se vuelve más complejo al considerar las interacciones de múltiples mutaciones y las vías terapéuticas potenciales.

**CP:** *Eso sí que es una novedad, un descubrimiento.*

**LM:** Sí, y yo lo llevo a diferentes situaciones. Hay gente que espera mucho del diagnóstico genético preimplantacional y lo quiere extender de forma universal. Yo considero, como muchos genetistas, que el diagnóstico genético preimplantacional debe aplicarse cuando existen sospechas razonables, como cuando los padres son portadores de mutaciones con riesgo de transmitir una enfermedad grave e incurable. Casi que hay un imperativo moral para evitar que una niña nazca con una enfermedad sin tratamiento. Sin embargo, aplicar el diagnóstico de forma universal nos puede llevar, por un lado, a descartar embriones con mutaciones que quizá nunca causarán enfermedad, o aceptar embriones porque no vemos ninguna mutación, pero que, en cambio, son embriones sin mutaciones que desarrollarán la enfermedad en un área que no hemos explorado.

Algunas de las familias que yo no he logrado diagnosticar no van a poder aplicar ese conocimiento en un diagnóstico preimplantacional, porque no saben dónde buscar. La técnica tiene sus límites y el intento de aplicar estos diagnósticos de forma transversal y universal podría generar dilemas y problemas éticos. Hay que pensarlo mejor, porque creo que de la misma manera que una persona sana no va al hospital a una revisión, no deberíamos diagnosticar a todas las personas de manera rutinaria, porque esto colapsaría el sistema.

Hay un proyecto en Reino Unido que pretende diagnosticar a 100.000 recién nacidos, pero enfrentarán desafíos y dilemas, diagnosticando posibles enfermos que nunca desarrollarán la enfermedad o dejando pasar niños que, aparentemente sanos, desarrollarán la enfermedad de una forma distinta a la que han investigado.

**CP:** *Todo esto es tan solo la genética, y después viene todavía la epigenética...*

**LM:** Esto es genética pura y dura. La epigenética viene después. La epigenética es lo que está encima de la genética, no cambia las secuencias, sino que cambia la manera de responder los genes. Un gen puede funcionar o estar silente, estar activo o inactivo, a través de una serie de regulaciones epigenéticas que pueden modular. Hay enfermedades, por ejemplo, el síndrome del cromosoma X frágil, que es una de las enfermedades asociadas a la discapacidad mental y a los trastornos del espectro

autista. Está causado por alteraciones epigenéticas. El gen está intacto, pero está inactivo, no porque tuviera una mutación, sino porque está silenciado. Si fuéramos capaces de reactivarlo, seríamos capaces de establecer un procedimiento terapéutico para estos niños, sobre todo los niños que padecen el síndrome del cromosoma X frágil. Por lo tanto, claro, tenemos además la capa adicional de la epigenética de la cual ocuparnos.

**CP:** *La verdad es que todo esto es muy interesante. Antes hablábamos del papel de la divulgación, que de alguna manera hace de puente entre los pacientes y sus enfermedades. Creo que es una metáfora muy bonita, porque la bioética también utilizó esa metáfora en su nacimiento. Pero la divulgación es un modo de dar información, diríamos, públicamente. Porque nuestra obligación es devolver a la sociedad parte de lo que nos ha dado. Hay, no obstante, información que se puede obtener a distintos niveles y en distintos formatos. Sabes que hay unos test genéticos directos al consumidor: ¿esto nos ayuda, nos confunde, es útil para algo?*

**LM:** Esta pregunta es fascinante y la he investigado a fondo, incluso me sometí a estos test genéticos directos al consumidor para comprender su alcance. Si se toman de manera anecdótica o de entretenimiento, para pasar un buen rato en familia, no hay mucho que decir. Puedes discutir si tienes un 10 o un 15% de ascendencia holandesa, o un 20% del norte de África, o un 2 o un 3% de ADN de Neandertal, y esto puede ser anecdótico. Sin embargo, si se busca utilizar estos test, no solamente para evaluar de una forma grosera nuestros ancestros, sino también para decidir si somos o no portadores de mutaciones, si vamos a desarrollar o no enfermedades a lo largo de nuestra vida, esto es mucho más serio.

Los *disclaimers* de estos test, que nadie suele leer, advierten de que no son para determinar el estado de salud. Lo que hacen estas empresas es aplicar procedimientos sencillos, baratos y groseros, para evaluar la presencia o no de variantes que han estado más o menos asociadas a enfermedades. La presencia de una variante no garantiza que desarrollarás la enfermedad. Por ejemplo, cuando se investiga a personas que tienen cáncer de colon, si tienen una A en una posición en un determinado gen, van a tener quizá un diez o un quince por ciento más de probabilidad de desarrollar el cáncer de colon que las personas que tienen una T en esa misma posición.

Si tú tienes una T, te dicen: “Usted tiene una cierta predisposición”. Como el resultado te lo envían a tu casa y no tienes con quién cotejarlo, ni matizarlo, tú lees esto y dices: “Me voy a morir de cáncer de colon”. Sin una regulación clara, eso es peligrosísimo. Afortunadamente, en España no se pueden hacer estos test genéticos directos al consumidor con objetivo de salud. En España, el único que puede solicitar un test genético de salud es un profesional, un facultativo, un genetista, una unidad de genética de un hospital, y lo que es más importante, el que recibe los resultados de ese test genético no es el paciente, sino el profesional que tiene la obligación de explicarle los resultados al paciente.

Eso es algo de lo cual creo que nos tenemos que sentir orgullosos en España, que exista esa protección del paciente. Si se busca información recreativa, adelante, pero si se desea conocer las posibles mutaciones que se pueden transmitir a los hijos, es

crucial recurrir a expertos en genética. Los test genéticos universales no están recomendados y deben estar justificados.

De hecho, este es un capítulo de uno de mis libros, en el que hablo de por qué mi hijo tiene una enfermedad rara, en el que recopilo muchas conversaciones. Como llevamos muchos años haciendo el diagnóstico genético, proporcionamos también consejo genético, conversamos con la familia. En cada reunión de las asociaciones ALBA, les explico a las familias lo que hemos encontrado, cuál es la trascendencia y lo que les pasa a los otros hermanos, etcétera. Entonces, surgen las dudas y surgen las preguntas. ¿Es mi culpa? ¿Es la culpa de mi marido, de mi mujer? ¿Somos los dos culpables?

En mi libro abordo la idea de que la culpa no debe ser parte de la ecuación. Exploro conversaciones con familias, eliminando la culpabilidad y brindando información sobre las complejidades genéticas.

**CP:** *¡Qué difícil lo del consejo genético, que a veces ya no se sabe qué informar, porque toda información tiene sus consecuencias!*

**LM:** Por eso aprendemos y nos rodeamos, como te decía, de profesionales como Carmen Ayuso y Ángel Carracedo, que tienen más experiencia que nosotros y de los cuales hemos aprendido y proporcionamos la información adecuada, ya que a veces no es necesariamente adecuado dar toda la información, sobre todo cuando hay polimorfismos, o variantes genéticas que son de significado incierto. Si no sabemos cuál es la trascendencia de una mutación, a no ser que sea médicamente relevante, no es oportuno informar de ello a las familias.

Lo que les tenemos que dar a las familias es una información cierta, segura, Este documento, que el niño o niña podrá utilizar en el futuro, debe ser una herramienta útil para su tratamiento y decisiones posteriores. Al llegar a la edad adulta, podrán compartir su mutación diagnosticada desde pequeños, especialmente al considerar la descendencia, para confrontarla con la de su posible pareja y decidir si es oportuno o no tener hijos y si es oportuno o no evaluar los embriones que van a desarrollar para que sean implantados o no.

**CP:** *Lluís, he aprendido muchísimo de esta conversación y estoy seguro que lo mismo sucederá a los lectores de EIDON. Te quiero dar las gracias de nuevo, en nombre de todo el equipo de EIDON por este tiempo que nos has dedicado. Espero que sea en beneficio de todos.*