

CRISPR y MITOS

J.M. Mulet

Universidad Politécnica de València

Una nueva técnica que, como casi todas, genera recelos

En el artículo anterior os han explicado que un transgénico es básicamente hacer un copia-pegar. Coges un trozo de ADN de un organismo y lo metes en otro. No es nada nuevo, ya que en agricultura se hacen injertos desde el Neolítico. En la mayoría de los frutales, las viñas y otros muchos cultivos se utiliza un pie de injerto, para el que se busca una planta que sea muy resistente y fuerte, y sobre ella se injerta otra que es la que da la fruta de mejor calidad. Esto, que es una técnica agronómica de lo más habitual, resulta que también implica un intercambio de genes entre los dos organismos; por lo tanto, si tienes un almendro que te da albaricoques, cosa que es bastante frecuente, estás cambiando genes, por lo que ya teníamos plantas con genes mezclados desde la antigüedad.

Para acabar con los transgénicos, solo señalaré que la tecnología ha triunfado; es la tecnología agrícola que más rápida implantación ha tenido y cada vez son más los países y la superficie que se dedica este tipo de cultivo. Prácticamente toda la soja, el algodón y gran parte del maíz y la colza son transgénicos.

Y esta no es la última tecnología, ahora tenemos el CRISPR. Lo primero que hay que dejar claro es que, de la misma forma que con los transgénicos, también aprovechamos un proceso natural. ¿Cuál? Pues uno que descubrió Francis Mojica investigando organismos extremófilos que vivían en las salinas de Torre Vieja. En aquella época se hacían las secuenciaciones a mano, con unos genes muy grandes y se obtenían unas bandas. Encontró que había un patrón de bandas que se repetía y correspondía con secuencias de ADN de virus. Entonces el problema era: ¿qué hace un ADN de virus en el genoma de una bacteria?

Las bacterias son atacadas por unos virus que se llaman *fagos*. Evolutivamente las bacterias desarro-

llaron un mecanismo de defensa. Cuando una bacteria es atacada por un fago pero sobrevive, lo que hace es insertar parte del ADN del fago en su propio genoma, de forma que si ese mismo fago o uno parecido vuelve a atacarla, ese sistema reconoce la secuencia de ADN del fago y, con una técnica que utiliza ARN, es capaz de guiar una proteína llamada Cas9 específicamente hacia la secuencia del fago y cortarlo. Por lo tanto, viene a ser un sistema inmune que tienen las bacterias contra los fagos. A este sistema se le llamó CRISPR/Cas9.

¿Qué ventaja tiene este sistema de defensa? Las bacterias tienen sistemas de defensa contra virus que ya conocemos desde hace tiempo, que son las enzimas de restricción, capaces de cortar ADN. El problema de esas enzimas es que no saben distinguir entre el ADN de la bacteria y del virus. Reconocen una secuencia determinada, pero si esa secuencia está en la bacteria, también la cortan. Por eso hay mecanismos de protección, como metilar el ADN. También hay otro tipo de enzimas de restricción que cortan a la brava. Pero claro, es el mismo problema: ¿cómo distingue un ADN de un virus de un ADN de bacteria? Este sistema tiene la ventaja de que dirige el corte hacia una secuencia en concreto y la información es heredable. La descendencia de esa bacteria tendrá esa información genética sobre los virus.

Cuando Francis Mojica hizo el descubrimiento, no se lo creyó nadie. Decir que las bacterias tienen un sistema tan refinado y que además este sistema es heredable fue un descubrimiento muy avanzado a su tiempo y contravenía todo lo que se sabía. En vez de publicarlo en *Science* o *Nature*, que hubiera sido lo normal, fue publicado en una revista buena, pero de menor nivel. Tampoco ayudó el nombre de CRISPR —abreviatura de *Clustered Regularly Interspaced*

Short Palindromics Repeats (repeticiones palindrómicas cortas, interespaciadas y agrupadas regularmente)—, que es muy poco comercial.

Al poco tiempo aparecieron las aplicaciones biotecnológicas. Cuando hacíamos plantas transgénicas, utilizábamos una bacteria, *Agrobacterium tumefaciens* (también llamada *Rhizobium radiobacter*), que en su ciclo natural introduce parte de su ADN en el genoma de una planta. Lo único que hicimos fue modificarla para que metiera el ADN que nosotros queríamos. Es un proceso natural que nosotros modificamos un poco, de la misma forma que cuando hacemos un injerto mezclamos dos plantas diferentes.

Cuando se descubrió el CRISPR, se vio que era un sistema que dirigía toda la maquinaria para cortar en un punto concreto del genoma. Esto nos permite hacer una edición de genes, ya que nos guía la modificación hacia un sitio que no es aleatorio. ¿Qué quiere decir? Cuando haces un transgénico, copias y pegas, y este fragmento de ADN se inserta al azar. En cambio, aquí te permite ir a la parte del genoma que quieras, como si pusieras el cursor en la parte del texto que eligieras para hacer un pequeño cambio que puede ser de cuatro o cinco nucleótidos, es decir, cuatro o cinco piezas del ADN. Eso puede permitir que un gen en concreto deje de expresarse, hacer una mutación específica o quitar un represor y que un gen se exprese más. Tienes una herramienta superpotente para modular el geno-

ma a nivel de nucleótido individual, algo que ninguna herramienta permitía hasta entonces.

Luego hay un tema legal que vale la pena comentar. La definición de *transgénico* dice que estás insertando ADN de un organismo en otro. Aquí no estás metiendo nada de fuera. Aquí estás haciendo un cambio mínimo en el propio ADN de la planta o del animal. ¿Qué pasa? La mayoría de países que lo han regulado (Japón, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Argentina...) parten de la base de que con esta modificación no se puede considerar que dé lugar a un transgénico. Por lo tanto, la normativa que tenemos, que es superestricta y superdura para transgénicos, no se aplica a los CRISPR. ¿Eso qué quiere decir? Que tienen un proceso regulatorio mucho más fácil, porque se considera que la modificación que se ha hecho, al no poner ADN de una especie en otra, es una modificación más suave y no implica un proceso regulatorio tan estricto. De hecho, en Japón ya tienen unos tomates modificados que acumulan un compuesto que puede ser beneficioso para la salud.

En Europa, algunos países han manifestado que tendríamos que tener una regulación parecida a la que hay en Japón o Estados Unidos. El problema es que aquí somos de pensarlo todo y de ponernos a discutir si son galgos o son podencos, como en la fábula de Iriarte y, mientras discutimos como dos liebres, vendrá el galgo o el podenco y nos comerá entero. Es de-

Francisco Martínez Mójica en las salinas de Torrevieja.



cir, vendrán China y Estados Unidos y lo tendrán todo listo para comercializar mientras nosotros todavía no tendremos el marco regulatorio. En Europa todavía no hay una ley que regule el uso de CRISPR y ya estamos yendo tarde. ¿Por qué? Porque cuando se comercialice, si tú no lo tienes y el resto de países sí, te van a sacar ventaja. ¿Qué es lo único que hay? Lo único que hay es una sentencia de un juez francés que, recogiendo los argumentos de un sindicato agrario francés de corte ecologista, ha hecho una sentencia diciendo que, mientras no haya una regulación, un CRISPR en Europa se tiene que regular como un transgénico. A ver si este juez algún día hace una sentencia sobre la ley de la gravedad y volamos todos. Esa sentencia, desde el punto de vista científico, es aberrante. Ha cogido argumentos malos y los ha asumido como propios. No tiene ningún sentido. Pero ahora mismo, mientras no haya una ley, provisionalmente, el único documento legal es una sentencia, lo que se llama jurisprudencia o técnicamente un precedente, porque la jurisprudencia emana del Tribunal Supremo. Y esto ni siquiera ha sido un Tribunal Supremo. Pero, en fin, es lo que hay.

La técnica va muy rápido. Yo mismo, en mi modestia, os puedo decir que ahora mismo la estoy utilizando en mi laboratorio con un proyecto financiado por fondos europeos. En el menú que se sirvió en el Congreso de la Sociedad Europea de Biotecnología en el año 2017 la col de la guarnición había sido modificada por CRISPR y de hecho así lo pusieron en la minuta.

Otra diferencia es que a día de hoy no tenemos herramientas para saber si esa modificación ha sido espontánea o se ha hecho por CRISPR. Por lo tanto, una ley muy restrictiva sería imposible de cumplir, puesto que no podemos saber si en una nueva variedad se ha utilizado el CRISPR.

El CRISPR tiene muchísimas aplicaciones, no solamente para modificar plantas o animales en agricultura o ganadería. En Florida se hizo el año pasado una liberación de mosquitos modificados por CRISPR para prevenir plagas. Hay muchas plagas que se transmiten por insectos: malaria, chikungunya, den-

gue, Chagas, etcétera. Los insecticidas no son específicos. Se cargan todos los insectos, buenos y malos, y además a la larga se generan resistencias. Si no hay otra cosa, insecticida. Siguiendo el paso, machos irradiados; se pueden criar machos de la especie de insecto que transmite la enfermedad, darles un «chute» de radioactividad para que se queden estériles y liberarlos. La mayoría de insectos solamente copulan una vez en su vida. Acordaos de la mantis religiosa. Si tienes un montón de machos estériles en el ecosistema, ¿qué pasa?, pues que cuando copulen con las hembras no tendrán descendencia y así controlas la población. ¿Cuál es el problema? Primero, la esterilización no es eficaz al cien por cien, con lo cual siempre hay un porcentaje que sean fértiles, aunque obviamente bajan los niveles totales y lo que consigues es controlar, pero nunca erradicar del todo la plaga... y con la siguiente generación los que no sean estériles se harán con todo. Por lo tanto, es una estrategia que funciona en el corto plazo.

En cambio con CRISPR tenemos un sistema que es un «*gene drive*». Metes un gen modificado en el insecto. En la primera generación tendrás una copia del gen modificado y una copia del nativo. Esto es lo que se llama un heterocigoto, que tiene dos copias diferentes del mismo gen. Cuando ese animal se reproduzca, va a pasar solamente una copia modificada. Para que esa copia modificada produzca esterilidad necesita estar en dos copias, de este modo solo conseguirás esterilidad cuando un heterocigoto se cruce con otro heterocigoto y en ese caso solo tendrás un 25 por ciento, el resto no serán estériles. No parece un sistema muy efectivo. Pero si a esa esterilidad le metes una construcción de CRISPR, cuando tengas un organismo heterocigoto, CRISPR se activará y modificará el gen del otro cromosoma. Y esa modificación hará que produzca también esterilidad. ¿Cuál es su ventaja? Lo que era un heterocigoto se convierte en un homocigoto. Es decir, tú estás inseminando con una copia del gen que produce esterilidad, pero los que reciben esa copia, en vez de tener una, por efecto de CRISPR tienen dos. ¿Qué consigues? Que la población se haga

Los grupos ecologistas se han dado cuenta que es una campaña complicada de vender, que va a ser difícil meter miedo con algo que no sabes ni pronunciar ni... ni entiendes exactamente lo que es



Menú con col CRISPR.

estéril en muy poco tiempo, muy pocas generaciones, y así controlarás las poblaciones. Esto, que suena tan a ciencia ficción porque es un gen que modifica al otro, parece ya casi un alien... ya se está haciendo en Estados Unidos para controlar la malaria.

Hay muchas más aplicaciones, por ejemplo, la ventaja de que puedas hacer mutaciones a la carta te permite, cuando estás investigando enfermedades raras, por ejemplo, hacer lo que se llaman «ratones avatar», que son ratones que tienen exactamente la misma mutación que provoca una enfermedad concreta y eso es una herramienta de estudio super útil. Por lo tanto, y como todo, pues es una técnica de biología molecular que sirve para un montón de cosas, a saber, en los transgénicos he hablado solamente de la agricultura, pero también la insulina o las vacunas del COVID son transgénicas, y nadie se ha quejado. Pues con esto es lo mismo. De CRISPR os hablarán seguramente de la agricultura y de la alimentación, pero tiene muchísimas aplicaciones en medicina o en control de plagas.

¿Qué están diciendo los grupos ecologistas que han hecho las campañas sobre los transgénicos del CRISPR? Bueno, pues la verdad... ¿os suena que han dicho? ¿Lo tenéis presente? Campañas antitransgénicos seguro que a todos os suenan, de hecho yo muestro una foto de una: «no queremos transgénicos». Yo me pregunto ¿Se han vacunado del COVID? Ahí lo dejo. La verdad es que del CRISPR han dicho algo, pero muy poco. ¿Por qué? Pues porque ya sabéis que los



Pues no, no son los nuevos transgénicos.

grupos ecologistas, a fin de cuentas, son multinacionales y las campañas están enfocadas por *marketing*. Es decir, tienen que hacer campañas que tengan éxito mediático para que más gente pague la cuota. No hay otra. Han dicho poco porque es una campaña difícilmente vendible. Para empezar, tiene un nombre poco sexy. *CRISPR* no asusta tanto como *transgénico*. Segundo, es complicado de entender. No puedes decir que pones genes de rata en una lechuga —que es lo que dijeron— o que pones genes de escorpión en una zanahoria —que hay imágenes— o que pones un bebé en un tomate. Esto también... No me estoy inventando nada. Son imágenes de campañas antitransgénicos. Lo que han intentado con el CRISPR ha sido bastante torpe y con muy poco éxito. Aquí Amigos de la Tierra hablan de «la edición génica en agricultura, nuevos riesgos para la salud y para el medio ambiente». Hay que decir que hace treinta años alertaban de los riesgos de los transgénicos en salud y en el medio ambiente. Y todavía los estamos esperando. Pero ellos ya están asustando sobre la salud y el medio ambiente.

Y bueno, como siempre, los más divertidos: Greenpeace llama al CRISPR «Los nuevos transgénicos». A ver, amigos de Greenpeace, no tenéis ni idea. Un CRISPR no es un nuevo transgénico y el día que queráis os lo explico. Vale que como herramienta de *marketing* lo estáis diciendo, pero es mentira, no tiene nada que ver. Nada. Por supuesto, sacan la foto de la mazorca. Vamos, que están reciclando material. Pero ya os lo digo, ellos mismos se han dado cuenta que es una campaña complicada de vender, que va a ser difícil meter miedo con algo que no sabes ni pronunciar ni... ni entiendes exactamente lo que es. Y ha sido todo bastante *light*. Y esperemos que se mantenga así, que bastante incordiaron con los transgénicos y en Europa esto nos ha costado bastantes problemas.