

REVISTA DEL CAMPO

EL MERCURIO

LUNES 16 DE NOVIEMBRE DE 2020

PROYECTO AGRO 01/20

CRISPR CAS 9, LA TECNOLOGÍA QUE
RECONOCIÓ EL NOBEL DE QUÍMICA

La promesa de una revolución para el agro



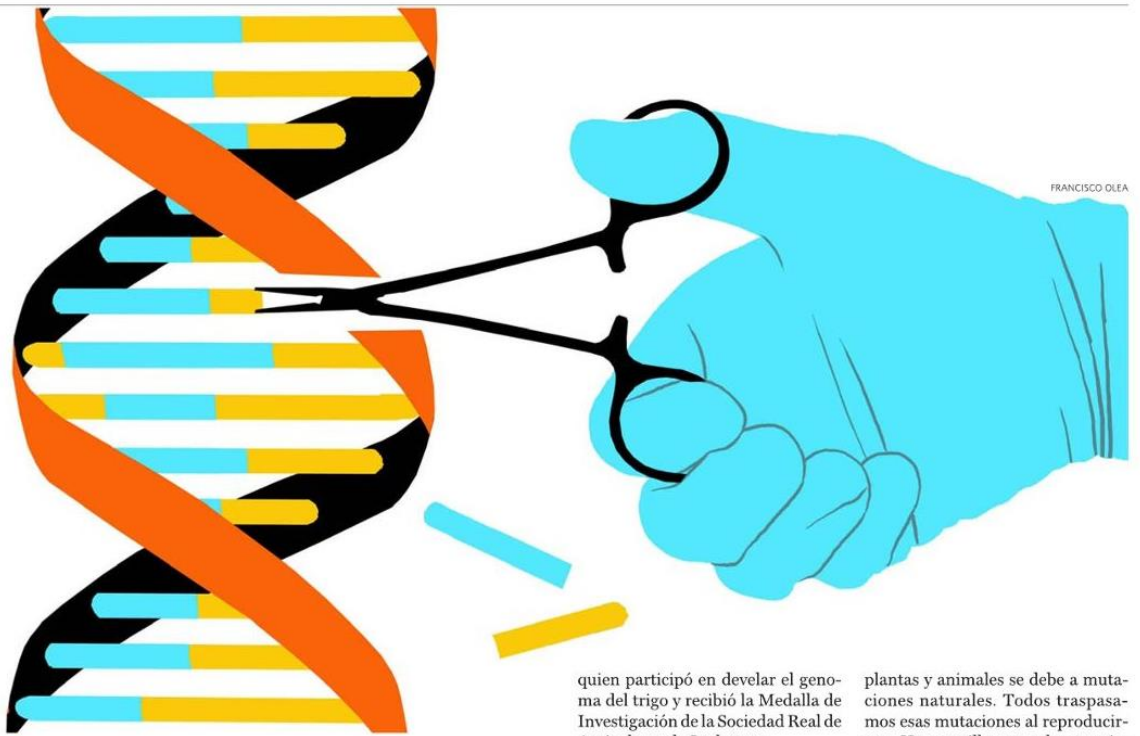
Trigo sin gluten apto para celiacos, manzanas que no se oxidan, lechugas que germinan a altas temperaturas, kiwis y tomates que producen a pesar de una alta salinidad del suelo o de la falta de agua. Nuevas variedades, o las existentes mejoradas, para producir más, de mejor calidad o solucionar problemas de salud humana. Una revolución, repiten casi al unísono desarrolladores, biotecnólogos y científicos. Una revolución que ya está en marcha en el mundo y en Chile.

El héroe detrás del cambio es CRISPR CAS 9, la "tijera genética", que llevó a que Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna ganaran el premio Nobel de Química 2020, porque, como dijo la Academia Sueca al otorgárselo, con ella se transforma a la edición genética de un proceso lento, difícil y a veces imposible, a algo que se puede hacer en unas cuantas semanas.

Desarrollada hace poco menos de una década, la herramienta que promete cambios revolucionarios a nivel médico, desde hace unos cinco años comenzó a usarse en vegetales. "Es muy poco usual que una tecnología tan de vanguardia y tan revolucionaria se esté usando tan rápido en la agricultura", dice Hugo Campos, experto chileno en innovación y en mejoramiento genético, director de Investigación del Centro Internacional de la Papa, Lima, Perú.

Sus promesas son grandes: conseguir variedades que respondan a los desafíos que impone el cambio climático, para que las plantas puedan seguir produciendo con menos agua, más calor (o frío), en tierras más salinas; conseguir una producción más eficiente y amigable y mejorar la nutrición humana al poder producir, por ejemplo, una soya con Omega 9 o un trigo sin gluten.

Un impulso directo a la sustentabilidad del agro. "El uso de la tecnología permite ser orgánico, implicará menos pesticidas, menos pérdidas de cosechas. Incluso hay grupos verdes de Holanda y Alemania que ven que esta tecnología permite hacer lo que ellos postulan", plantea, Cristóbal Uauy, científico chileno líder de grupo de investigación del Instituto John Innes de Inglaterra,



CRISPR CAS9, LA TECNOLOGÍA QUE RECONOCIÓ EL NOBEL DE QUÍMICA

La promesa de una revolución para el agro

Permite generar cambios idénticos a los que ocurren en la naturaleza para producir en condiciones extremas o mejorar la calidad nutricional de un vegetal y mejorar la sustentabilidad del agro. Democratiza la innovación y ya está empujando agendas locales de desarrollos. En Chile ya se trabaja con ella.

PATRICIA VILDÓSOLA ERRÁZURIZ

quien participó en develar el genoma del trigo y recibió la Medalla de Investigación de la Sociedad Real de Agricultura de Inglaterra.

Y se consigue solo con un corte que genera una mutación como las que ocurren día a día en la naturaleza, pero de manera más rápida y precisa. Por lo mismo, su uso -y los productos que genera- no requiere de una regulación especial.

Aún más, dicen los expertos en Chile y a nivel global, la técnica democratiza la posibilidad de hacer desarrollos adecuados a las necesidades específicas de un país, una comunidad o una pequeña empresa, y sin necesidad de pagar propiedad intelectual a una transnacional.

"Ha proporcionado la factibilidad real de hacer cosas (de mejoramiento genético) y a un valor no tan alto", enfatiza Humberto Prieto, biotecnólogo que trabaja con CRISPR en Inia La Platina.

QUÉ ES EL CRISPR/CAS9

Básicamente, el CRISPR CAS 9 consiste de dos partes: El CRISPR, un sistema -como un GPS, dice Uauy- que identifica en dónde está una determinada característica o gen en un genoma; y el CAS9, una "tijera" que se monta en la herramienta para hacer un corte en ese punto. Esa herida, al curarse, generará una especie de cicatriz que será la mutación que se busca y que se hará parte de esa variedad.

"La biodiversidad que vemos en

plantas y animales se debe a mutaciones naturales. Todos traspasamos esas mutaciones al reproducirnos. Una semilla naturalmente tiene entre 70 y 100 mutaciones respecto de la planta madre. Gracias a eso evolucionamos. Los hombres hemos seleccionado eso para beneficio nuestro, para desarrollar por ejemplo distintos tipos de brócoli, de repollos de Bruselas o de razas de perros", dice Cristóbal Uauy.

Es decir, con esta forma de aplicar CRISPR CAS9 se replica lo que ocurre en la naturaleza, pero de manera más específica: es decir, permite decidir dónde y por qué se generará esa mutación.

"Básicamente lo que podemos hacer es interrumpir genes que hagan a las plantas más susceptibles a una condición frente a algún factor ambiental, como patógenos o la sequía. Lo que buscamos es hacer variedades nuevas más resistentes a esa susceptibilidad", explica Humberto Prieto.

Y, sola o combinada con otras técnicas, lo hace en solo un tercio del tiempo que toman las otras formas de edición genética.

"La edición génica es en cierto modo *plug and play*, porque puede integrarse con los programas de mejoramiento genético para reducir los tiempos. En especies anuales, por ejemplo, sería posible a reducir hasta en un tercio los tiempos", plantea Hugo Campos.

Más aún, una variedad resistente

Algunos de los desarrollos que ya hay a nivel mundial



Miguel A. Sánchez, Director Ejecutivo ChileBio

A nivel global, explica Miguel Ángel Sánchez, existen múltiples grupos trabajando en distintos tipos de mejoramiento que solucionen tanto problemas de enfermedades que afectan a los cultivos también que desarrollen condiciones productivas en las condiciones extremas de temperatura, escasez hídrica o alta salinidad de suelos y agua, para así poder producir más alimentos en menor superficie y con menor impacto.

A continuación, algunos de los desarrollos:

1. TRIGO: Científicos españoles desarrollaron una variedad de trigo apta para celíacos, es decir, inactivaron 35 de los 45 compuestos que producen las proteínas que generan la reacción adversa que provoca el gluten. "Para poder usarla en masas, la harina requiere tener un mínimo de esos compuestos, por lo que obtuvieron una variedad con un mínimo de ellos, lo que no provoca la reac-

ción alérgica", explica Sánchez.

2. LECHUGA: En Davis, EE.UU., descubrieron un gen que inhibe la germinación de la lechuga a altas temperaturas. Al inactivarlo, consiguieron tasas de germinación de 70%, lo que en el contexto de hoy de cambio climático, podría ser una solución.

3. PLÁTANO: En África y Asia, una enfermedad provocada por el *Fusarium* impacta la producción, lo que lleva a que no alcance más allá del 9% de la producción. Hace dos años se detectó en regiones del Caribe, donde el banano representa más del 85% de sus exportaciones. Tropic Biosciences, una empresa pequeña que tenía CRISPR, decidió recolectar fondos para trabajar en el tema. Recolectaron en 2 días US\$ 28 millones.

4. PEPINO: En Israel desarrollaron uno resistente a distintas enfermedades virales

5. VIDES: En China —"el país que más ha invertido

en investigación y desarrollo en CRISPR/CAS, según el número de publicaciones científicas", dice Sánchez— desarrollaron vides resistentes a botrytis y también otras resistentes a Mildiu.

6. CÍTRICOS: un desarrollo de resistencia al cancro de los cítricos, también en China.

7. BERRIES: En adaptación a los desafíos del cambio climático, en frambuesas y moras, de una iniciativa pública privada en la que participan el USDA de EE.UU. y su equivalente de Canadá; tres universidades y dos empresas privadas.

8. ARROZ: Se busca un arroz resistente al tizón bacteriano, a través de una iniciativa global, que involucra a Alemania, EE.UU., Francia, Colombia y Filipinas.

9. PAPA: En Perú, el Centro de Internacional de la Papa trabaja en soluciones a problemas como el tizón.

a una enfermedad o a una determinada plaga puede durar tres o cuatro años, porque entonces el patógeno cambia y la resistencia se pierde. Y generar una nueva, puede tardar hasta 10 años. Pero CRISPR CAS9 permite extender "la vida útil" haciendo muy rápido el traspaso de la innovación del laboratorio al campo y sin generar cambios ecológicos, enfatiza Uauy.

DEMOCRATIZAR LA INNOVACIÓN

Generar una nueva variedad implica no solo tiempos largos, sino que altos costos. Eso, hasta ahora, ha restringido a que los desarrollos, en la mayor parte de los casos, los hagan grandes transnacionales y países, lo que implica que trabajan características de su interés —inevitablemente cruzado por temas comerciales— o de alta masividad y que luego tienen que adaptarse a las realidades locales. CRISPR/CAS9 cambia eso: democratiza y facilita la generación de innovación, insisten los científicos.

"Hoy investigadores académicos en una Universidad pueden aplicar la tecnología. Perfectamente una pyme puede utilizarla para generar productos específicos. Ya está ocurriendo en Argentina y eventualmente en Chile. Incluso en EE.UU. los primeros productos que salieron al mercado mediante edición genética fueron de pymes o emprendimientos muy nuevos, con conoci-

mientos científicos pero con espaldas financieras muy inferiores", dice Hugo Campos.

Además, los países —o empresas— pueden trabajar en desarrollos que de otra forma no se harían, con problemas o especies locales relevantes para un país pequeño o un grupo. Y ello ya se está comenzando a trabajar a nivel de agendas locales de los países.

"El uso de CRISPR CAS9 está permitiendo que ya no sean solo grandes transnacionales y grandes potencias, tecnológicamente dominantes, los que impongan los desarrollos. Participando en algunas reuniones *online*, me he dado cuenta de que las economías de las APEC han ido desarrollando sus propias agendas de desarrollo y de trabajo respecto del fitomejoramiento para problemas locales", comenta Humberto Prieto.

Agrega que, si bien el uso de la tecnología es relativamente fácil, no es que cualquiera pueda utilizarla, ya que se requieren el nivel de conocimientos científicos y un laboratorio adecuado. "Si se suman las dos pilares y se adiciona CRISPR, se trabaja muy eficiente y seguro", dice.

LA REGULACIÓN LO PERMITE

Cada país tiene regulaciones específicas para autorizar el uso, comercial y productivo, de variedades nuevas o mejoradas. Para el caso de los organismos genéticamente mo-



Es muy poco usual que una tecnología tan de vanguardia y tan revolucionaria se esté usando tan rápido en la agricultura".

HUGO CAMPOS

EXPERTO CHILENO EN INNOVACIÓN Y EN MEJORAMIENTO GENÉTICO, DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN DEL CENTRO INTERNACIONAL DE LA PAPA, PERÚ.

dificados, la regulación, independiente de qué tipo de modificación se trate, es cada vez más estricta y específica para restringir o impedir su comercialización y producción.

Pero, con CRISPR/CAS9, el resultado final no tiene un nuevo gen, sino que es una mutación al interior de la planta.

"El resultado es similar a lo que



Está permitiendo que ya no sean solo grandes transnacionales y potencias, tecnológicamente dominantes los que impongan los desarrollos..."

HUMBERTO PRIETO

CIENTÍFICO INVESTIGADOR DEL INIA

puede ocurrir en la naturaleza, por mutagénesis espontánea o inducida por procesos. Por eso en Chile, y prácticamente en todo el mundo, es que estas variedades se aceptan como no OGM porque podrían generarse mediante técnicas tradicionales", recalca Claudia Stange, científica de la Universidad de Chile, quien lidera varios proyectos de me-

joramiento con la técnica.

Y si bien a nivel de países existen distintos enfoques, el consenso mundial y creciente a nivel de autoridades regulatorias es que estas nuevas variedades, al no tener genes extraños, no deben someterse al mismo marco para las plantas transgénicas.

"A los reguladores no se les pregunta la técnica, sino que si en el producto final existe o no ADN de otro organismo. Si la respuesta es sí, entonces es OGM. Si la respuesta es no, entonces, no es. Eso es lo que hacen los marcos normativos. Si es OGM se tiene que someter a la regulación vigente. Es decir, no se analiza en base a la técnica. Ese es el principio que está prevaleciendo en los distintos países", dice Miguel Ángel Sánchez, experto en regulación y director ejecutivo de ChileBio.

Argentina utilizó esta lógica para establecer su regulación, en 2016; luego lo hicieron otros países, incluido Chile. Sánchez explica que hoy en América Latina y el Caribe lo aceptan así, además de Chile y Argentina, Brasil, Paraguay, Colombia, Honduras y Guatemala.

A nivel global, también lo hacen EE.UU., Canadá, Australia, Japón e Israel.

"Esos doce países tienen funcionando sistemas regulatorios favorables no solo para CRISPR, sino para cualquier técnica que no tiene

SIGUE EN PÁGINA 8

VIENE DE PÁGINA 7

OGM", comenta Sánchez.

En India y Kenia se está debatiendo el tema, aunque al parecer avanzarían en el mismo sentido, dice el especialista. En China, la situación es particular: si bien no está claro qué ocurrirá en el marco regulatorio, es el país con más inversión en este tipo de desarrollos. Tampoco está claro qué ocurrirá con las normas en Rusia.

En la Unión Europea la situación es distinta. "Lo que ocurre es que la regulación europea dice que todo producto desarrollado por biotecnología, en el contexto del mejoramiento genético, es OGM. Esto a partir de las definiciones que tienen del año 2001, por lo que, dado que CRISPR es una herramienta de biotecnología, aunque no incorpore genes de otra especie, cae dentro de la norma", dice el especialista de ChileBio.

Esa situación ha llevado a que en la UE haya un movimiento con más de 150 organizaciones -además de 14 países de los 28 del conglomerado- solicitando formalmente que se cambien las definiciones de la ley para que los resultados de CRISPR no sean considerados como OGM.

Uauy insiste. "Esto permitirá mejorar la sustentabilidad del agro. Pero para que eso pase, se requiere una regulación que lo permita, como está ocurriendo ya en muchos países. Ahí va a ser la gran revolución".



El uso de la tecnología permite ser orgánico, implicará menos pesticidas, menos pérdidas de cosechas. Incluso hay grupos verdes de Holanda y Alemania que ven que esta tecnología permite hacer lo que ellos postulan".

CRISTÓBAL UAUY,

CIENTÍFICO CHILENO LÍDER DE GRUPO DE INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO JOHN ISNER DE INGLATERRA.



VEA INFOGRAFÍA INTERACTIVA EN
www.elmercurio.com/campo

Los avances en Chile

En Chile ya hay varios ejemplos de grupos, en universidades, institutos de investigación públicos, como el INIA, y privados, que están desarrollando productos editados.

En 2014, Humberto Prieto y otros investigadores iniciaron unos proyectos que eran de tecnologías mayores de ingeniería genética. "En ese momento nos enteramos de esta tecnología que era más simple. Y empezamos a intentar a habilitarla y en 2016 ya estábamos enfocados casi 100% en CRISPR", comenta. Así partieron en vides, pero ya lo han comenzado a aplicar en arroz y en algunos temas con papas.

En el centro de biología celular en plantas de la Universidad de Chile, Claudia Stange lidera un proyecto de manzanas, con vivero Los Olmos y el Consorcio Biofrutales, donde lo que buscan es evitar el pardeamiento y hacer una manzana funcional, al mejorar su nivel de carotenoides y que con eso se apoye la incorporación de vitamina A en las personas que la consumen.

"Nos interesamos en la manzana porque se le puede dar otra tonalidad y esta característica de alimento funcional enriquecido con carotenoides. Serían manzanas funcionales y más bonitas y de marca Chile", cuenta Claudia Stange.

Y, además, serían chilenas. Las que se cultivan hoy son adaptadas al país y se tienen que pagar *royalties*. Si bien con la llegada del covid, el proyecto quedó congelado, estiman que en cuatro años ya podrían tener resultados concretos.

Pero, además, Claudia Stange trabaja en generar patrones tolerantes al estrés abiótico en tomates y kiwis. Se trata de un proyecto anillo o de asociatividad en que participan, además de la Universidad de Chile, Inia La Cruz y la Universidad Arturo Pratt. Ahí trabajan, además de Stange, Michael Handford (U. Chile); Juan Pablo Martínez, de Inia La Cruz; Eduardo Tejos, de la U. Arturo Pratt; y Lorena Norambuena, de Ciencias de U. de Chile, junto a otros asistentes y profesionales.

"Por el impacto del cambio climático, hay pérdidas enormes, de hasta 50% en la productividad, especialmente por sequía y salinidad. Además, hay limitación de suelo cultivable y sé que en Chile va a haber una reducción de 20% de precipitaciones. Entonces queremos aportar a los agricultores en patrones para injertar", comenta la especialista.

Eligieron al kiwi por ser una fruta de exportación y además altamente sensible a la salinidad, la que en Chile está creciendo. Y el tomate, porque es la hortaliza más consumida en el mundo, al que trabajarán en la variedad chilena Poncho Negro, que es más tolerante a salinidad. El proyecto está

en la etapa de selección de genes, de diseño de los vectores y ya tienen toda la plataforma de biología molecular. "Ya tenemos kiwi *in vitro* y algunas estrategias de edición génica de manera que se obtenga la edición de las plantas sin que sean transgénicas. El desafío de trabajar con frutales es que no se propagan por semillas y no son plantas anuales... Con esta técnica se sabe qué genes estás editando y sabes qué ir a buscar.



Dr. Claudia Stange, Centro de Biología Molecular en Plantas, U. de Chile.