

Prólogo

A principios del nuevo milenio, dos jóvenes microbiólogos intercambiaban con cierta asiduidad correos electrónicos desde sus respectivos centros de trabajo localizados a 2000 km de distancia, en la Universidad de Utrecht en Holanda y en la Universidad de Alicante en España. Ambos investigan sobre un tipo de secuencias repetidas de función desconocida, localizadas en regiones no codificantes del ADN de distintos procariotas. El grupo al que pertenece el holandés (Ruud Jansen) tiene un largo recorrido en el uso de estas regiones repetidas para discernir entre distintas cepas de la bacteria causante de la tuberculosis. El equipo del español (autor de este prólogo) aspira a averiguar la razón de ser de estas repeticiones, a encontrar una explicación a su extendida presencia tanto en bacterias como en sus parientes lejanos, las arqueas. El interés de Ruud también va más allá del uso de las enigmáticas repeticiones como dianas para diagnóstico microbiológico. Durante meses compartimos y discutimos resultados no publicados obtenidos por ambas partes. La coincidencia de opiniones e inquietudes nos llevó a plantearnos aunar esfuerzos y presentar un proyecto con el fin de abordar su estudio, intención que se frustró cuando finalizó el contrato laboral que ligaba a Ruud con su grupo de trabajo en la universidad. Ruud tuvo que buscar fortuna en otro lugar y abandonó la línea de investigación que tanto lo fascinaba. Poco antes de tan desafortunado desenlace, Ruud me hizo partícipe de su descubrimiento más significativo, uno de los grandes hitos en el desarrollo del incipiente campo CRISPR. A finales de

2001, el grupo de Ruud se percató de que, junto a las regiones de las repeticiones de su bacteria predilecta, hay hasta cuatro genes distintos que se encuentran también presentes en un puñado de otros procariontes. La observación de que los cuatro genes estaban invariablemente situados en las inmediaciones de las repeticiones sugería que podrían estar relacionados funcionalmente con ellas. Había que dar un nombre a estos genes y, como paso previo, nos propusimos pactar un acrónimo para las repeticiones. Este tenía que ser distinto a los previamente propuestos de manera independiente por ambos grupos, los únicos aparentemente interesados en el estudio de estas secuencias desde su descubrimiento más de una década antes. Debía ser original, único y no coincidir con ningún otro término utilizado en el ámbito científico. Tras recopilar las principales características descriptivas de estas repeticiones (agrupadas, de pequeño tamaño, parcialmente simétricas —palindrómicas— y dispuestas a espacios regulares), y barajando las letras iniciales de sus términos en inglés (*repeats, clustered, short, palindromic, regularly interspaced*), surgió la combinación CRISPR. A Ruud le encantó la propuesta: «Qué buen acrónimo es CRISPR... Tiene gancho... Además, no carece de importancia el hecho de que es una entrada única en *MedLine*». (*MedLine* era la base de datos de bibliografía más utilizada por entonces, al menos en el ámbito de la medicina y áreas relacionadas.) Ruud y sus colaboradores en Utrecht describieron los genes vecinos de las repeticiones como «asociados a CRISPR» y los denominaron con la abreviatura «cas», por su significado en inglés (*CRISPR-associated*), en un original que publicaron en 2002 donde se utilizó por primera vez el acrónimo CRISPR. Desde entonces y hasta junio de 2018, el número de artículos que citan CRISPR en *MEDLINE/PubMed* es de casi 10 000. En aquella época no habría sospechado que ese «crujiente» acrónimo, hoy considerado por muchos «inapropiado» como término científico, llegara a hacerse tan popular en los laboratorios de todo el mundo. Ni me podía imaginar que algún día se escribiría

un libro de divulgación en el que se mencionara, menos aún que fuera el actor principal. Seguro que Ruud tampoco era consciente de la trascendencia que iban a tener nuestras conversaciones: los buscadores de internet encuentran a día de hoy decenas de millones de páginas web cuando introducimos la palabra clave «CRISPR», como si se tratara del nombre de un jugador de fútbol, y eso que CRISPR no mete goles en los estadios de fútbol (aunque en cierta manera sí lo hace en otro terreno de juego, el del conocimiento). El taxista que hace unas semanas me trasladaba de Vilna a Trakai pronunciaba perfectamente el término CRISPR y era consciente de la envergadura del trabajo que se estaba haciendo con estas secuencias; el pasajero del asiento junto al mío en un vuelo a París de hace unos meses me confesó que era un fan de las CRISPR y que retuitea habitualmente noticias sobre los últimos avances; en un popular videojuego interactivo estadounidense incluyen el significado de las siglas entre sus preguntas; se habla de CRISPR en series de televisión, en la gran pantalla, en los parlamentos, en las plazas de los pueblos...

Pero de lo que se habla no es precisamente de la función biológica que desempeñan las CRISPR. La mayor parte de los cien millones de páginas web, los 300 000 vídeos y los 10 000 artículos de investigación que citan las CRISPR están fechados en los últimos cinco años, a partir de 2013, diez años después de que averiguáramos que las CRISPR son parte esencial de los sistemas de defensa de los procariontes. La razón de este alboroto no es otra que el desarrollo, a partir de 2012, cuando se llegó a esclarecer el mecanismo del sistema de defensa CRISPR, de unas herramientas extraordinarias, denominadas genéricamente «tecnología CRISPR», que utilizan sus componentes para editar el genoma de los seres vivos, desde el de las bacterias hasta el de los humanos.

Este libro trata sobre la tecnología CRISPR, la que sacó del anonimato a algunos de los microbiólogos, bioinformáticos, genetistas, bioquímicos y biólogos moleculares, todos estudiosos de los proca-

riotas que, desde sus respectivas especialidades, habían contribuido a gestar esta revolución tecnológica, sin ser plenamente conscientes de la repercusión que su búsqueda del conocimiento iba a tener. Entre estos afortunados se encuentra el que suscribe. Y no es precisamente por el prestigio de las revistas en las que mi grupo de investigación publica habitualmente sus hallazgos (bastante alejadas de las «top 10»), ni siquiera bastó la repercusión internacional de nuestra investigación. Tampoco ha sido por pertenecer a una de las instituciones académicas más reconocidas del mundo (los *rankings* mundiales de universidades asignan puestos modestos a la de Alicante), ni por ocupar el más alto puesto en la escala académica (soy profesor titular de universidad). La salida a la luz de esta historia fue el resultado del empeño de unos pocos en que así fuera. El primero en intentarlo en España fue uno de mis directores de tesis, el Dr. Francisco E. Rodríguez Valera, a través de una nota que publicó en mayo de 2014 en el boletín electrónico mensual de la Sociedad Española de Microbiología, con el título «Nuestra ciencia: un triunfo español, el sistema CRISPR». Pero no tuvo mucho eco que digamos. Al segundo lo conocí a finales de ese mismo año, cuando me seleccionaron por un proyecto que el Ministerio de Economía y Competitividad me había concedido como investigador principal tres años antes para que informara sobre sus progresos en persona ante un panel de evaluadores y expertos. Unos meses más tarde recibí, redirigido por uno de sus muchos destinatarios, un correo electrónico escrito por un investigador cuyo apellido me era algo familiar. El mensaje hacía referencia al trabajo pionero de mi grupo de investigación sobre las CRISPR, ¡y el autor decía conocerme! En internet estaba la respuesta. Asociado a su nombre apareció el rostro de uno de los expertos de ANEP, el que se sentaba en la mesa justo en la esquina opuesta a la mía, el mismo que nada más terminar mi exposición formuló una de esas preguntas que evidencian un buen conocimiento del tema. Indagando, averigüé que era fundador de la Sociedad Internacional de Tecnologías

Transgénicas (ISTT), miembro del Comité de Dirección del Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras e investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en el Centro Nacional de Biotecnología, en cuyo servidor tenía nada menos que una página web sobre las CRISPR (<http://www.cnb.csic.es/~montoliu/CRISPR/>). Trabajaba en genética y terapia de enfermedades raras utilizando ratones editados con CRISPR. ¡Era un usuario de la técnica, en España, ya en 2014! Este biotecnólogo de profesión es el autor de este libro, el Dr. Lluís Montoliu.

Desde nuestro primer encuentro, el incansable Lluís ha incluido entre sus prioridades contarle al mundo que es de la opinión de que el origen de la mayor revolución genética, en ciencias de la vida y de la salud, al menos en lo que llevamos de siglo, está en el sur de Europa, concretamente en Alicante. Tras Lluís vinieron otros que compartían la misma opinión, de la Universidad de Málaga, de la Universidad Miguel Hernández, de centros de investigación del área de Boston, incluso de mi propia Universidad de Alicante y hasta del Gobierno de la Nación. Como resultado de la campaña constante de Lluís y de la acción esporádica del resto, a los que se unirían muchos otros, llegaron las entrevistas. Cuando los medios de comunicación empezaron a difundirlo, vinieron los premios, honores, nombramientos, reconocimientos, las felicitaciones, las desgarradoras consultas por parte de desconocidos sobre posibilidades de cura de enfermedades genéticas propias o de familiares y las propuestas de todo tipo (casi), hasta el punto de que resulta harto complicado encontrar un hueco para tan siquiera escribir este prólogo. No digamos las innumerables invitaciones para impartir charlas. ¿Debería estar agradecido a los responsables de esta situación? Por supuesto que sí, y lo estoy. ¿Merece la pena dedicarle el tiempo que requiere esta actividad extra, que se suma a las muchas otras ligadas a la docencia e investigación de un profesor de universidad? Sin lugar a duda. Cualquier oportunidad para que los resultados de la investigación lleguen a la calle, al

público general, se debe aprovechar. Lluís lo tiene claro. Además de la investigación, le apasiona su difusión. Ni una cosa ni otra las hace para cosechar reconocimientos, pero también los recibe, sin necesidad de que lo tengan que promocionar los compañeros de profesión. Los recibe en forma de frecuentes solicitudes para escucharlo o leerlo y en forma de premios a su labor investigadora, como el que la ISTT le ha otorgado recientemente por su contribución a la mejora de la tecnología transgénica. Para la comunidad CRISPR, es un lujo contar con este generoso paladín de la ciencia y la divulgación, y una dicha para los potenciales lectores el que haya accedido a escribir este libro sobre edición genética. El resultado es un fiel reflejo de su compromiso con todo aquello en lo que se implica (que no es poco), haciendo gala de una pluma exquisita y un lenguaje claro y fluido, del rigor y de la sensatez con que trata la información que maneja (que en el campo CRISPR es abundante y variada).

La obra proporciona una amplia visión del tema, partiendo de la biología que subyace a la tecnología CRISPR, señalando los principales precursores del campo de investigación y los artífices de su desarrollo, para pasar a continuación a presentar ejemplos de los logros más sobresalientes que se han alcanzado hasta la fecha con su utilización, en investigación básica y en agricultura, ganadería, biotecnología y salud. Precisamente en el ámbito aplicado, no evita las cuestiones más controvertidas que podrían derivar de su utilización para modificar la información genética de los seres vivos, y de humanos en particular en el contexto ético-moral. De hecho, Lluís es un experto en bioética, miembro del Comité de Ética del CSIC y del panel de ética del European Research Council, y un adalid de la investigación reflexiva que impulsa iniciativas pioneras en este sentido en el ámbito de la genética, como la constitución de la Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing, cuyo objetivo es promover el uso responsable de la edición genética. Más allá de limitarse a una simple descripción de lo ya acontecido, el autor

se adentra en el terreno especulativo, con la prudencia que lo caracteriza, sin caer en los perniciosos brindis al sol, difíciles de evitar cuando surgen avances de la magnitud de una tecnología que podría transformar profundamente la práctica clínica. Por el contrario, nos ofrece un análisis objetivo de lo que previsiblemente acontecerá en edición genética gracias a las CRISPR, a un mejor conocimiento de los sistemas de reparación de daños en el ADN, y quizás también gracias a lo mucho que todavía queda por descubrir sobre las herramientas que los procariotas utilizan para asegurar su supervivencia desde mucho antes de que estuvieran acompañados por otras formas de vida.

El primer libro de divulgación escrito en castellano sobre CRISPR puede que no supere en número de lectores al de los *bestsellers* de Isaac Asimov. Pero, aunque lo pudiera parecer, estas maravillosas herramientas no son ciencia ficción y, tratándose de CRISPR, a ver quién se atreve a hacer una predicción, ¿verdad, Ruud?

Francisco J. Martínez Mojica
Julio de 2018