



# LOS GENOMAS DE LAS PLANTAS CULTIVADAS

## USOS Y DEBATES

*Pere Puigdomènech*

Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-IRTA-UAB-UB)

### Resumen

Uno de los cambios tecnológicos más importantes que han aparecido en Biología en los últimos años ha sido el desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación del ADN. Estas han permitido obtener genomas enteros con una gran facilidad y con un bajo coste. De esta forma se han ido obteniendo progresivamente los genomas de las plantas de mayor interés por su uso en los programas de investigación o en agricultura. Ello ha permitido conocer el contenido en genes de estas especies y compararlos entre ellos, pero también analizar la variabilidad interna de los genomas en el interior de las especies. Esta variabilidad es la base necesaria para todo proyecto de mejora de plantas y su conocimiento está permitiendo comprender muchos de los caracteres que son importantes en las plantas cultivadas, en particular durante su domesticación desde los inicios de la agricultura.

Las nuevas tecnologías de secuenciación de genomas y su análisis bioinformático están permitiendo desarrollar nuevas aproximaciones para llevar a cabo programas de mejora de plantas de forma más rápida y dirigida. A ello se suma el desarrollo de metodologías que permiten introducir genes que no existen en las poblaciones vegetales existentes o modificarlos de una forma más precisa. Se trata de la producción de plantas modificadas genéticamente o de la edición de los genomas. Las plantas resultantes de estas aproximaciones se están usando en diferentes partes del mundo, aunque han dado lugar a debates importantes, sobre todo en Europa. Todo ello ofrece oportunidades que pueden intervenir en el desarrollo de la nueva bioeconomía, tanto en la incorporación de nuevas especies a los usos agrícola como la posibilidad de encontrar nuevos usos a las plantas cultivadas que deberán producirse sin interferir en la producción de alimentos que debe seguir siendo una prioridad esencial en el próximo futuro.

### Abstract

*One of biology's most significant technological changes over recent years has been the development of new DNA sequencing technologies. These enable entire genomes to be obtained both easily and cheaply. In this way, the genomes of plants of the greatest interest for use in research programmes or agriculture have been progressively sequenced. This has not only allowed us to discover what is in the genes of these species and make comparisons between them, but also to analyse the internal variability of the genomes of individual species. This variability is the necessary basis for any plant improvement project, and this knowledge enables us to understand many of the characteristics of cultivated plants that have been important, particularly during their domestication at the beginning of agriculture.*

*New genome sequencing technology and bioinformatic analysis of the data gathered is allowing us to develop new approaches to plant improvement programmes that are faster and more directed. To this is added the development of methods that allow us to introduce other genes into existing plant populations, or modify them in a more specific way. This is the production of genetically modified plants, or genome editing. The plants resulting from these approaches are already being used in various parts the world, even though they have been the cause of much debate, most notably in Europe. These advances offer opportunities for the development of the new bioeconomy, both through the incorporation of new species for agricultural use and the possibility of finding new uses for cultivated plants, which should be produced without interfering in the production of foodstuffs, something that must still be a key priority in the short-term future.*

## 1. Introducción

Nuestra agricultura se basa en un reducido número de especies vegetales que fueron seleccionadas en un período que comenzó hace más de 10.000 años en diferentes partes del mundo y que posteriormente han sido transportadas por todo el planeta. Se trata de poco

más de un centenar de entre los centenares de miles de especies de plantas que existen. Las razones de ello son diversas y en parte se están descubriendo actualmente gracias al uso de las técnicas moleculares que se han desarrollado en los últimos cuarenta años y, en particular, gracias a la obtención de las secuencias completas de los genomas que han ido apareciendo desde el año 2001. Este conocimiento está siendo muy útil para esclarecer las características que permiten el cultivo de las especies de interés agrícola y los usos que hacemos de ellas. Sin duda, nos debería servir para tratar de resolver el conjunto de problemas que la agricultura tiene planteados en el próximo futuro.

La domesticación de las plantas es un largo proceso que se efectuó en diferentes partes del planeta en un período que comienza hace unos 12.000 años. Se supone que, debido a los cambios en el clima que se produjeron en aquel tiempo, los grupos humanos tuvieron que buscar nuevas maneras para sobrevivir. Durante este tiempo, inicios del Neolítico, comenzaron a practicarse de forma sistemática el conjunto de prácticas que conocemos como agricultura y ganadería. Para que estas prácticas puedan tener éxito, en aquel tiempo y ahora, es necesario seleccionar unas semillas que tienen unas características específicas y plantarlas en la temporada siguiente esperando tener la mejor cosecha posible. Deben, por una parte, presentar una buena facilidad para su cultivo y por otra, dar lugar a productos que sean adecuados para la alimentación humana. En nuestro lenguaje actual ello significa seleccionar caracteres genéticos que permitan responder a las necesidades de la alimentación de las actuales poblaciones humanas. Ello no significa únicamente disponer de alimentos en cantidad suficiente sino también que sean seguros y aceptables para las sociedades que tienen unas bases culturales muy diversas. En nuestra sociedad tecnificada del siglo XXI, nuestras exigencias no han cambiado esencialmente de las que dieron lugar a la agricultura hace 12 milenios. Nuestros problemas se presentan a una escala global, pero tenemos unas herramientas de una potencia extraordinaria que estamos debatiendo como utilizar. Algunas de las más nuevas y poderosas son las que se basan en el uso de la secuencia de los genomas de las plantas.

## 2. Los genomas de plantas

En el año 1998 se publicó la primera secuencia de ADN de un fragmento del genoma de una planta<sup>1</sup>. Esta publicación fue el primer fruto de la colaboración de un consorcio internacional para secuenciar el genoma completo de una planta. Era un proyecto que nació tras la publicación del genoma de la levadura y que se hizo en paralelo al del genoma humano. El genoma en cuestión era el de la planta modelo *Arabidopsis thaliana* que se encontraba entre los más pequeños conocidos, unas veinte veces menor que el genoma humano. El genoma se completó en el año 2001, mucho antes de lo previsto. Ello fue debido a la aceleración en la eficiencia de las técnicas de secuenciación lo que ha sido una constante desde entonces. La secuencia del genoma de *Arabidopsis* permitió por primera vez tener una visión de conjunto de

<sup>1</sup> BEVAN *et al.* (1998).

lo que constituye el ADN de una planta, tanto de los genes que contiene como de las regiones situadas entre ellos.

Un 35 % del genoma de *A. thaliana* son genes que codifican para proteínas. El resto son mayoritariamente fragmentos de ADN que se repiten a veces miles de veces en el genoma. Identificar los genes no es siempre fácil e incluso en un genoma de tamaño reducido, de unos 140 millones de nucleótidos, y de buena calidad como el de Arabidopsis, es un trabajo que produce novedades de forma continuada. En su última versión se han identificado 27.655 fragmentos que tienen las características esperadas para los genes. De la anotación de genes que está publicada se deduce que dos tercios de ellos pueden ser correlacionados con algún tipo de función biológica o molecular. Hay también unos 5.000 elementos móviles o transposones que son secuencias que pueden moverse a diferentes regiones del genoma. La secuencia del genoma de una planta es una referencia importante para quienes se interesan por el estudio de cómo la información genética evoluciona y cómo se expresa en las diversas funciones de la planta, uno de los temas centrales de la biología actual. Un genoma de referencia es aquel que se obtiene de un individuo o de un conjunto homogéneo de individuos. Sin embargo uno de los aspectos más interesantes del estudio de los genomas es su variabilidad en el interior de una especie, que debería permitir identificar aquellos caracteres específicos de poblaciones concretas, lo que es de gran importancia para la mejora de las especies cultivadas.

Por esta razón se emprendió ya hace unos años la secuenciación de mil un genomas de Arabidopsis<sup>2</sup>. Esto ha sido posible por el desarrollo durante los últimos años de nuevas técnicas de secuenciación masiva que permiten la obtención de datos de secuencia con una rapidez creciente y un coste muy inferior. En contrapartida se cuestiona frecuentemente la calidad de los datos que se obtienen. El coste del almacenamiento de la enorme cantidad de datos obtenidos y el control de su calidad son cuestiones que deben afrontarse en el próximo futuro a la vista de la evolución de la tecnología y del uso de los datos de la genómica, no solo en investigación, sino como herramienta para los programas de mejora de plantas.

Tras la publicación del genoma de Arabidopsis se comenzaron otros proyectos más complejos. El siguiente fue el proyecto de secuenciación del genoma del arroz, cuyo genoma es unas tres veces mayor que el de Arabidopsis. Es interesante que cuando se publicó el primer borrador en 2002 sus autores fueron un equipo de investigadores chinos que se adelantaron a un consorcio internacional que publicó un genoma de calidad en 2005<sup>3</sup>. Tras el arroz han ido siguiendo los genomas de las especies de mayor interés ya sea por su interés científico, porque pueden permitir responder con ventaja a alguna cuestión de interés para la investigación o por su interés para la agricultura. Existen diversas bases de datos que agrupan los datos de los genomas de plantas como es el caso de *Phytozome*<sup>4</sup> en la que a fines de 2017 se refieren unos noventa genomas de especies distintas de plantas. En España un consorcio de catorce grupos de investigación públicos y privados emprendió la secuenciación completa del genoma del

<sup>2</sup> THE ARABIDOPSIS GENOME INITIATIVE (2000).

<sup>3</sup> GOFF *et al.* (2002).

<sup>4</sup> <https://phytozome.jgi.doe.gov/pz/portal.html>.

melón, una especie de importancia agronómica que pertenece a un grupo de especies de interés para la agricultura. Es un buen ejemplo de relación evolutiva entre especies cultivadas dentro del género de las cucurbitáceas. Los resultados fueron publicados en 2012<sup>5</sup>.

### 3. La variabilidad genómica

La riqueza de información genómica que se está obteniendo permite un estudio comparativo entre los genomas de diferentes especies y también entre los genomas de la misma especie. Del mismo se están obteniendo resultados valiosos para la comprensión de la evolución de las especies y para la mejora de las plantas. Uno de los resultados que han aparecido de estas comparaciones es la enorme variabilidad del tamaño y la estructura de los genomas vegetales, algo que los distingue de los genomas de animales hasta ahora analizados. El genoma de plantas más pequeño hasta ahora publicado es el de una planta carnívora, *Utricularia gibba*, que, con 82 millones de pares de bases es casi la mitad del genoma de *Arabidopsis* pero en el que se han anotado unos 28.000 genes, una cifra similar en las dos especies. En el otro extremo se han publicado borradores de genomas de coníferas con tamaños en las decenas de miles de millones de nucleótidos y con un número similar de genes al de las demás especies vegetales. El número de secuencias repetidas varía enormemente en estos casos y el significado evolutivo de estas variaciones ha sido objeto de discusión.

La variabilidad en los genomas se ha observado también en el interior de las especies vegetales. El desarrollo de las técnicas de secuenciación de ADN ha permitido por ejemplo, lanzar el anteriormente mencionado programa de los mil y un *genomas* de *Arabidopsis*<sup>6</sup> o que en una sola publicación se presenten más de 1.000 genomas de arroz<sup>7</sup>. Esta variabilidad puede ser también estructural, siendo el caso más estudiado, el del maíz. Esta es una de las especies cultivadas con mayor riqueza de información genética que se corresponde con el interés económico de la especie cuya semilla híbrida es la que representa un mayor valor económico a escala mundial. Se trata de un genoma que es el producto de una antigua hibridación entre dos especies. Posee un tamaño similar al genoma humano y presenta una elevada variabilidad. De hecho al comparar las secuencias de distintas variedades de maíz se ha constatado que en algunos casos hasta dos tercios del genoma pueden cambiar de una variedad a otra. Se conservan también muestras antiguas de granos de maíz que han permitido estudiar de forma experimental algunas de las etapas que llevaron del teosinte, el precursor silvestre del maíz, hasta la especie que se domesticó y cultivó de forma extensa en la América central y que ha sido la base de la alimentación de sus poblaciones.

Sin llegar a los grandes cambios estructurales que se pueden observar en una especie como el maíz, también se estudian en las especies cultivadas las variaciones que ocurren a lo largo de todo el genoma. De la misma forma que los humanos compartimos el genoma que nos

<sup>5</sup> GARCÍA-MAS *et al.* (2012).

<sup>6</sup> <http://1001genomes.org/>.

<sup>7</sup> HUANG (2012).

define como especie, pero que las variaciones que se dan a lo largo del mismo son la base que nos hace diferentes a unos de otros, en las plantas las variaciones que ocurren a lo largo del genoma explican las diferencias de variedades que se dan en una especie. Para la agricultura la existencia de esta variabilidad genómica permite entender las características diferentes que presentan las distintas variedades que se cultivan. Y esta variabilidad es la base de la mejora genética que está en el origen de la inmensa mayoría de los actuales cultivos agrícolas.

Las leyes de la genética fueron descubiertas hacia finales del siglo XIX por Mendel a partir de su trabajo en guisantes. A principios del siglo XX estas leyes comenzaron a ser aplicadas a los cultivos vegetales dando lugar a una nueva disciplina científica: la mejora genética vegetal. Desde entonces las variedades cultivadas en la mayoría de los campos de las naciones desarrolladas son producto de programas de mejora que se han propuesto obtener variedades que den lugar a mejores rendimientos de las cosechas, que sean más resistentes a enfermedades, o que den productos de mejor calidad. Uno de los ejemplos que se destacan de la aplicación sistemática de la mejora genética son las variedades de cereales que estuvieron en la base la llamada «Revolución Verde» que se produjo por variedades que comenzaron a obtenerse en los años anteriores a la Segunda Guerra Mundial y que se aplicaron tras ella. Fueron programas de mejora realizados mediante proyectos humanitarios y que se aplicaron de forma abierta permitiendo que países del centro y el sur de América y de Asia del sur resolvieran en aquel momento los problemas más acuciantes de abastecimiento de cereales. Con ello se alejaron, aunque fuera temporalmente, las predicciones de grandes problemas de hambre que desde el siglo XVIII habían sido predichos con el crecimiento de la población. Para tener éxito en sus programas, la mejora genética necesita imperativamente disponer de la mayor y mejor variabilidad genética de las especies con las que se trabaja. Por esta razón la conservación de colecciones de semillas de las especies cultivadas ha sido un esfuerzo que se ha realizado a nivel mundial. Es un esfuerzo costoso desarrollado en centros públicos, no siempre en entornos fáciles. Las aproximaciones de la genómica están sirviendo para identificar y clasificar esta variabilidad y proporcionar herramientas moleculares que permiten que la mejora se realice de forma más rápida y eficaz.

La herramienta que actualmente se utiliza en mayor medida para ayudar la mejora genética se basa en los llamados polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP en el argot científico). Se trata de variaciones puntuales que se dan a lo largo del genoma y que se pueden heredar de una generación a otra permitiendo la identificación de las variedades vegetales. También se pueden generar mutaciones puntuales a lo largo de la vida de los individuos por la acción de agentes mutagénicos de naturaleza química o física o por errores en la maquinaria de replicación del mensaje genético. Si se dispone de una colección de secuencias de genomas de una especie cultivada se puede tratar de encontrar SNP que están ligados a caracteres agronómicos de interés. Cuando estos se conocen pueden ser muy útiles, ya que son fáciles de analizar en poblaciones de plantas y permiten detectar aquellos individuos que contienen un carácter determinado, lo que permite acelerar de forma significativa los programas de mejora. El caso más favorable es cuando se conoce que un SNP es el causante directo de un carácter determi-

nado. Esto significa que una variación del genoma es la responsable de que un gen tenga una actividad que se corresponde con un carácter de la planta, lo que se denomina un fenotipo.

Para muchos de los caracteres genéticos interesantes no se conoce una relación sencilla con variaciones genómicas o SNP. Muchos de ellos no dependen de una variación genómica única sino de conjuntos de ellas. Se han desarrollado aproximaciones estadísticas para buscar correlaciones entre caracteres genéticos y variaciones en el genoma. Una de estas aproximaciones son los llamados GWAS (*Genome-wide association study*) en el que se trata de identificar SNP que correlacionan con caracteres de interés. Estas aproximaciones, de naturaleza estadística, pueden llevar a la identificación de las secuencias genómicas responsables de caracteres incluso cuando no se trata de genes únicos sino de colecciones de estos. Con ello se pueden obtener marcadores moleculares para caracteres complejos que pueden utilizarse para la mejora. De esta forma en los últimos años se ha desarrollado una aproximación llamada «mejora asistida por el genoma» que trata de utilizar la secuenciación de genomas para orientar la mejora. Ya se está utilizando en algunas especies y puede ser un recurso importante para el estudio de especies y caracteres complejos.

## 4. Creación de nueva variabilidad

La base de cualquier programa de mejora de plantas cultivadas es disponer de poblaciones con una variabilidad genética lo más amplia posible en relación con los caracteres que se desea introducir en los cultivos. Es por esta razón que la conservación de amplias poblaciones con la mayor diversidad biológica posible ha sido identificada como una prioridad global y que se han puesto en marcha bancos que mantienen colecciones de semillas lo más amplias posible. La conservación de la diversidad genética de las especies cultivadas, como la conservación de la diversidad de especies salvajes, son objetivos compartidos a nivel internacional. A veces se trata de programas costosos y por ello es importante identificar aquellas variedades que vale la pena conservar y también encontrar vías para que esta variabilidad llegue a aquellos que la pueden utilizar para resolver problemas agronómicos en diferentes partes del planeta. En este tema se presenta, como en tantos otros, la tensión entre el uso restringido de poblaciones útiles para la mejora genética por aquellos obtentores que pueden hacer llegar las semillas mejoradas a los agricultores, es decir, empresas privadas, o un uso compartido con acceso a todos aquellos que piensen obtener nuevas variedades. En los años posteriores a la Segunda Guerra Mundial se diseñó un sistema de protección de las obtenciones vegetales, la convención UPOV, que trata de proteger a aquellos que han realizado el esfuerzo de mejora, mientras que deja abierto el acceso de las variedades a nuevos obtentores. A principios del siglo XXI el sistema UPOV está en discusión en relación con la aplicación del derecho general de patentes a las variedades vegetales.

Esta discusión es más compleja cuando se trata de variabilidad inducida por los investigadores utilizando diferentes medios. Los genomas no son entidades estáticas sino que son el objeto continuado de procesos de producción de variabilidad, lo que denominamos también

producción de mutaciones. Se obtienen de forma continua por diferentes vías: los errores que la maquinaria de replicación del ADN introduce durante la división celular, la acción de radiaciones ionizantes como los rayos UV o de mayor frecuencia, o la acción de sustancias químicas que tienen efecto mutagénico. Estos mecanismos actúan de forma espontánea sobre todos los organismos vivos y son los que van produciendo cambios en las bases genéticas de todos ellos. La selección natural, que es la que da lugar a la evolución de las especies, actúa sobre poblaciones con una base genética heterogénea y cambiante, lo que permite la supervivencia de los más adaptados a las condiciones existentes. De manera similar, la selección que efectúa la mejora genética actúa sobre poblaciones existentes que necesitan de una variabilidad que está producida por los mecanismos de mutagénesis. Esta variabilidad se va expresando en las recombinaciones de genomas que se dan cuando se cruzan unas variedades con otras. A mediados del siglo XX los resultados de la investigación permiten la comprobación de estas ideas y ello abre la puerta a la posibilidad de que se actúe sobre los genomas de las especies produciendo nueva variabilidad.

Partiendo de esta idea, en la segunda mitad del siglo XX se pusieron en marcha programas para generar mutaciones en los genomas de las plantas y producir nueva variabilidad. Para ello se expusieron semillas de plantas a radiaciones ionizantes o a sustancias químicas de acción mutagénica persiguiendo acelerar el proceso que ocurre de forma espontánea. Estos programas dieron lugar a una nueva variabilidad genética que ha sido empleada de forma significativa en la mejora de especies cultivadas. De estos experimentos se pudo observar que la radiación o los mutágenos químicos producen cambios en el ADN al azar. El trabajo del mejorador ha consistido en encontrar aquellas mutaciones que dan lugar a caracteres nuevos y transferirlas a las variedades cultivadas. Las herramientas de la genómica están permitiendo acelerar este proceso.

## 5. La transformación genética

La mutagénesis es un procedimiento para introducir variabilidad nueva en genes que ya existen en una especie. Sin embargo puede resultar interesante introducir genes que sean completamente nuevos en una especie cultivada. Si en los genomas de las poblaciones existentes de una especie no existe ningún gen que corresponda a un carácter deseado, ni ninguno que sea similar a él y pueda mutar, puede ser imposible resolver esta cuestión. En el año 1983 se publicaron dos trabajos en revistas de gran impacto científico en los que se demostraba que era posible incorporar en el genoma de una planta fragmentos de ADN que han sido previamente aislados en el laboratorio y manipulados de forma que una vez transferidos al genoma de la planta funcionaban como un nuevo gen<sup>8</sup>. Mediante este procedimiento el nuevo gen podía proceder de una especie cualquiera o incluso ser sintético. Esta aproximación dio lugar a las denominadas plantas transgénicas.

<sup>8</sup> HERRERA-ESTRELLA *et al.* (1983) y BARTON *et al.* (1983).

Desde aquel momento se pusieron en marcha distintos proyectos para introducir en las poblaciones de las especies vegetales más cultivadas nuevos caracteres que eran de interés para los agricultores y que se podían basar en fragmentos de ADN de alguna especie conocida. Se trataba, por ejemplo, de producir variedades de maíz resistentes al taladro, un insecto que puede producir pérdidas en regiones en las que puede atacar a esta especie. Para ello se aisló un gen que codifica una proteína que es tóxica para el insecto y es inocua para los mamíferos y que está presente en el genoma de la bacteria *Bacillus thuringiensis*. Este gen, convenientemente modificado como gen vegetal en el laboratorio, fue transferido al maíz. Se demostró que de esta forma las plantas transgénicas que lo contenían estaban protegidas contra el insecto. Desde aquel momento se han cultivado millones de hectáreas en el mundo con este tipo de modificaciones genéticas. En Europa solo se cultiva una de estas modificaciones en España.

Las primeras plantas transgénicas se cultivaron de forma extensiva en el año 1994. Antes de ello se habían aprobado en los Estados Unidos y la Unión Europea regulaciones que permitían el uso de estas plantas modificadas genéticamente siempre que se evitaran riesgos para la salud humana y animal y para el medioambiente. Transcurridos más de veinte años no parece que estas plantas hayan producido ningún tipo de problema sanitario ni medioambiental. Sin embargo no han evitado la existencia de conflictos en contra de su uso por parte de organizaciones de diferentes tipos, como por ejemplo algunas que defienden modelos particulares de la agricultura. Uno de los argumentos que se esgrime en contra de las plantas transgénicas es el anteriormente referenciado y que asume que pueden presentar algún tipo de riesgo para la salud humana y animal o para el medioambiente. En particular se destaca que la modificación genética que se produce ocurre al azar en el genoma lo que puede dar lugar a efectos no previstos. En general esta posibilidad se elimina realizando múltiples experimentos de modificación genética para escoger aquellas plantas que tienen las características esperadas sin efectos colaterales negativos. La aprobación de estas plantas implica un análisis del riesgo basado en datos de la estructura molecular de la modificación, de la composición de los productos del cultivo, de su posible toxicidad o alergenicidad y de experimentos de campos para analizar el comportamiento agronómico de las variedades transgénicas. Recoger este conjunto de datos es costoso y produce una de las mayores barreras al uso de las plantas transgénicas en el mundo, sobre todo en Europa.

## 6. La edición genómica

En los últimos años ha aparecido una nueva forma de modificar los genomas de las plantas de forma más precisa y predecible. Se trata del desarrollo de tecnologías que permiten cortar el ADN en lugares muy precisos del genoma, en algunos casos lugares únicos. Se trata de diferentes sistemas que están basados en nucleasas, enzimas que rompen el ADN, que están guiadas a un lugar preciso del genoma. Los sistemas de guía pueden ser proteínas que reconocen una secuencia precisa, por ejemplo las llamadas proteínas de dedos de zinc, o proteínas diseñadas a partir de sistemas utilizados por hongos patógenos de plantas que utilizan un código capaz



de reconocer secuencias precisas del DNA. Estos sistemas son conocidos como *Zinc-finger nucleases* o TALENS. Más recientemente se ha desarrollado con éxito el sistema conocido como CRISPR-Cas9 que combina el reconocimiento de secuencias precisas del genoma utilizando un ARN guía y una nucleasa denominada Cas9. Ello ha dado lugar a que se desarrollen procedimientos que conocemos como de edición genómica<sup>9</sup>.

Estos sistemas, como hemos dicho, producen un corte en un lugar muy preciso del genoma. Cuando esto ocurre actúan los mecanismos de reparación del ADN que tienen una eficiencia relativa, lo que da lugar frecuentemente a mutaciones en el lugar del corte. El resultado final es que la acción de la nucleasas acaba creando una mutación en un lugar preciso del genoma. El proceso puede hacer también en presencia de fragmentos cortos de ADN que durante la reparación sustituyen a la secuencia en el lugar que se ha cortado. Esto da lugar a una sustitución de una secuencia de ADN por otra. Finalmente la acción del sistema de edición puede realizarse en presencia de un fragmento de ADN que contiene un nuevo gen que se desea insertar en el lugar de corte predeterminado. Estas tres posibilidades se han utilizado en plantas, abriendo nuevas posibilidades para producir mutaciones en lugares precisos del genoma, sustituir fragmentos de ADN por otros deseados o insertar fragmentos de DNA en lugares concretos. Otra característica del sistema CRISPR-Cas9 es que la edición puede realizarse en diferentes lugares del genoma de forma simultánea, con lo que se pueden producir mutaciones en decenas de genes al mismo tiempo.

La edición genómica ha despertado un gran interés para quienes trabajan en la genética molecular de las plantas y en mejora genética, ya que introduce la posibilidad de actuar de forma precisa en un lugar del genoma. Ha abierto también el debate sobre si las plantas que han sido modificadas mediante los procedimientos de la edición genómica deben considerarse como transgénicas. De ser así tendría importantes consecuencias, ya que para poder aprobarse su uso como alimentos o para su cultivo, las plantas editadas deberían pasar por los largos y costosos procedimientos que se requieren para las plantas transgénicas. También en Europa implica que los alimentos que contuvieran este tipo de plantas deberían ser etiquetados, lo que probablemente disminuiría el interés de los consumidores. A principios del año 2018, en los Estados Unidos ya se ha decidido que no van a requerirse los procedimientos previstos para las plantas transgénicas en los casos de las plantas que han sido editadas en alguno de sus genes. Mientras tanto en Europa la discusión sigue sin que se hayan tomado decisiones por el momento.

## 7. La genómica de plantas y la bioeconomía

De lo dicho anteriormente se puede deducir que el conocimiento de la secuencia de genomas completos de plantas ha abierto una gran variedad de posibilidades para sus posibles usos en agricultura y en otras posibles aplicaciones. Es lo que definimos como biotecnología

<sup>9</sup> VOYTAS y GAO (2014).

vegetal. Se trata, entre otras, del uso directo de la genómica para descubrir genes de interés, de la mejora genética asistida por la secuenciación completa de los genomas, o de la edición genómica. Estas aproximaciones pueden servir para acelerar las aproximaciones de mejora, comprender y utilizar los caracteres multigénicos y abrir nuevos usos de las especies vegetales cultivadas, o incorporar nuevas especies a los grandes cultivos facilitando el proceso que en otras especies se realizó durante la domesticación de vegetales en los inicios de la agricultura. A ello se añaden las posibilidades que abren las técnicas de edición genómica para crear nuevos tipos de variabilidad genética. A más largo plazo podemos pensar en el uso de la llamada biología sintética que propone crear nuevas funciones biológicas mediante la combinación de genes de diferentes procedencias, incluyendo algunos que no existen en los organismos vivos actuales. Se trabaja en ello sobre todo en microorganismos pero también existen proyectos en plantas.

Estas perspectivas de futuro deben ponerse en perspectiva con las demandas que pueden darse en el futuro. La agricultura es la base esencial de la producción de alimentos y ello hace que un objetivo prioritario de la mejora genética sea conseguir mantener los niveles de alimentación allí donde ya es aceptable, reducir las bolsas millonarias de malnutrición y hambre que todavía existen en el mundo y afrontar el aumento de la población que se irá produciendo durante al menos los próximos treinta años. Al mismo tiempo, los ciudadanos demandan que esta alimentación tenga los máximos niveles de seguridad y responda a la exigencia de contribuir a la salud de las poblaciones en entornos culturales, e incluso religiosos, que prescriben diversas formas de alimentarse. Junto a ello sabemos que la agricultura, incluyendo la ganadería, es uno de los agentes principales de producción de gases que tienen efectos sobre el clima. Al mismo tiempo los cambios que observamos en el clima están ya teniendo efectos sobre la producción agrícola.

La agricultura, junto con la ganadería y la pesca, es la actividad que nos proporciona aquello que necesitamos para nuestra alimentación, pero actualmente es también la fuente de fibras como el algodón o el lino que utilizamos para el vestido, o de materiales de origen forestal para la producción de pasta de papel o materiales de construcción. Esta producción tiene una importancia económica comparable a la de la producción de alimentos. La agricultura es también la fuente de productos naturales que se utilizan en la industria y en particular en farmacia o cosmética. En el futuro estamos esperando que la agricultura provea de todos estos materiales, probablemente en proporción superior a la actual, y que vuelva a recuperar la función en la producción de carburantes cuando la leña o el carbón vegetal eran la fuente principal de energía para los hogares y el transporte. Para todo ello será imprescindible utilizar plantas que utilicen los recursos de forma eficiente y que representen una variabilidad mayor que la actual para responder a la diversidad de demandas y el cultivo en entornos muy diferentes. Es en este contexto que la enorme información que provee la genómica puede encontrar su uso.

Los debates en torno a los usos de la biotecnología son muy diversos<sup>10</sup>. Como anteriormente se indicó, tienen que ver con los posibles riesgos que se podrían presentar para la salud o el medioambiente de algunas modificaciones genéticas. Para evitarlos se aprobaron regulaciones

<sup>10</sup> THE ROYAL SOCIETY (2009) Y EASAC (2013).

en diferentes países cuya aplicación es objeto de debate. También se debaten las condiciones en las que se puede acordar derechos de propiedad intelectual a genes, sus elementos, las construcciones que se hacen con ellos, los genomas modificados o las variedades de plantas que se producen con ellas. Estas discusiones tienen impacto en los agentes que investigan, desarrollan y comercializan las semillas mejoradas. La concentración que se ha producido en las empresas de semillas es posiblemente una consecuencia del nuevo entorno regulatorio existente y al mismo tiempo un origen de debate para aquellos que se preocupan del control que pueden tener sobre un recurso que es esencial para la vida humana. Desde un punto de vista global, las discusiones sobre la ocupación del suelo, el uso de recursos con el agua en primer lugar, y cómo se equilibra la producción de alimentos con los otros usos de las plantas cultivadas es otro de los grandes debates que existen y que se presentarán en los próximos años.

## Referencias bibliográficas

- BARTON, K. A.; BINNS, A. N.; MATZKE, A. J. y CHILTON, M. D. (1983): «Regeneration of intact tobacco plants containing full length copies of genetically engineered T-DNA, and transmission of T-DNA to R1 progeny»; en *Cell* (32); pp. 1033-43.
- M. BEVAN, I.; BANCROFT, E.; BENT, K.; LOVE, P.; PIFFANELLI, H.; GOODMAN, C.; DEAN, R.; BERGKAMP, W.; DIRKSE, M.; VAN STAVEREN, W.; STIEKEMA, L.; DROST, P.; RIDLEY, S. A.; HUDSON, K.; PATEL, G.; MURPHY, H.; WEDLER, R.; WAMBUTT, T.; WEITZENEGGER, T.; POHL, N.; TERRY, J.; GIELEN, R.; VILLARROEL, R.; DECCLERCK, M.; VAN MONTAGU, A.; LECHARNY, M.; KREIS, N.; LAO, T.; KAVANAGH, S.; HEMPEL, P.; KOTTER, K. D.; ENTIAN, M.; RIEGER, M.; SCHOLFER, B.; FUNK, S.; MULLERAUER, M.; SILVEY, R.; JAMES, A.; MONFORT, A.; PONS, P.; PUIGDOMÈNECH, A.; DOUKA, E.; VOUKELATOU, D.; MILIONI, P.; HATZOPOULOS, E.; PIRAVANDI, B.; OBERMAIER, H.; HILBERT, A.; DUESTERHOEFT, T.; MOORES, J.; JONES, T.; ENEVA, K.; PALME, V.; BENES, S.; RECHMAN, W.; ANSORGE, R.; COOKE, C.; BERGER, M.; DELSENY, G.; VOLCKAERT, H. W.; MEWES, C.; SCHUELLER y CHALWATZIS, N. (1998): «The EU Arabidopsis Genome Project. Analysis of 1.9 Mb of contiguous sequence from chromosome 4 of Arabidopsis thaliana»; en *Nature* (391); pp. 485-488.

- GOFF, S. A.; RICKE, D.; LAN, T. H.; PRESTING, G.; WANG, R.; DUNN, M.; GLAZEBROOK, J.; SESSIONS, A.; OELLER, P.; VARMA, H.; HADLEY, D.; HUTCHISON, D.; MARTIN, C.; KATAGIRI, F.; LANGE, B. M.; MOUGHAMER, T.; XIA, Y.; BUDWORTH, P.; ZHONG, J.; MIGUEL, T.; PASZKOWSKI, U.; ZHANG, S.; COLBERT, M.; SUN, W. L.; CHEN, L.; COOPER, B.; PARK, S.; WOOD, T. C.; MAO, L.; QUAIL, P.; WING, R.; DEAN, R.; YU, Y.; ZHARKIKH, A.; SHEN, R.; SAHASRABUDHE, S.; THOMAS, A.; CANNINGS, R.; GUTIN, A.; PRUSS, D.; REID, J.; TAVTIGIAN, S.; MITCHELL, J.; ELDREDGE, G.; SCHOLL, T.; MILLER, R. M.; BHATNAGAR, S.; ADEY, N.; RUBANO, T.; TUSNEEM, N.; ROBINSON, R.; FELDHAUS, J.; MACALMA, T.; OLIPHANT, A. y BRIGGS S. (2002): «A draft sequence of the rice genome (*Oryza sativa* L. ssp. japonica)»; en *Science* (296); pp. 92-100.
- HERRERA-ESTRELLA, L.; DEPICKER, A.; VAN MONTAGU, M. y SCHELL J (1983): «Expression of chimeric genes transferred into plant cells using a Ti-plasmid-derived vector»; en *Nature* (303); pp. 209-213.
- HUANG, X.; KURATA, N.; WEI, X.; WANG, Z. X.; WANG, A.; ZHAO, Q.; ZHAO, Y.; LIU, K.; LU, H.; LI, W.; GUO, Y.; LU, Y.; ZHOU, C.; FAN, D.; WENG, Q.; ZHU, C.; HUANG, T.; ZHANG, L.; WANG, Y.; FENG, L.; FURUUMI, H.; KUBO, T.; MIYABAYASHI, T.; YUAN, X.; XU, Q.; DONG, G.; ZHAN, Q.; LI, C.; FUJIYAMA, A.; TOYODA, A.; LU, T.; FENG, Q.; QIAN, Q.; LI, J. y HAN, B. (2012): «A map of rice genome variation reveals the origin of cultivated rice»; en *Nature* (490); pp. 497-501.
- THE ARABIDOPSIS GENOME INITIATIVE (2000): «Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*»; en *Nature* (408); pp. 796-815.
- THE ROYAL SOCIETY (2009): «Reaping the benefits. Science and the sustainable intensification of Agriculture»; en *The Royal Society*. Londres; p. 86.
- VOYTAS, D. F. y GAO, C. (2014): «Precision genome engineering and agriculture: opportunities and regulatory challenges»; en *PLoS Biol.* (12); pp. 1-6.