

Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en Biomedicina

La Fundación BBVA premia a Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna y Francisco Mojica, los creadores de CRISPR, la “revolución” de la edición genética

- El jurado destaca que “la simplicidad y la versatilidad” de esta técnica, capaz de “cortar y pegar” ADN de manera eficaz y barata, ha impulsado su adopción en los laboratorios de todo el mundo “para comprender la función de los genes y tratar enfermedades”
- Las investigaciones de Mojica en las salinas alicantinas de Santa Pola sentaron los cimientos de este campo al descubrir unas secuencias repetitivas de ADN que utilizan algunas bacterias como un mecanismo de defensa frente a las infecciones de virus
- Los trabajos posteriores de Doudna y Charpentier convirtieron los hallazgos del científico español en “una herramienta universal de edición genética”, según el jurado, que ha abierto la puerta a futuras terapias capaces de combatir trastornos como el cáncer o el sida

Madrid, 31 de enero de 2017.- El Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en la categoría de Biomedicina ha sido concedido en su novena edición a Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna y Francisco Martínez Mojica, cuyo trabajo pionero ha impulsado “la revolución biológica creada por las técnicas CRISPR/Cas 9”. Estas herramientas permiten modificar el genoma con una precisión sin precedentes, y de forma mucho más sencilla y barata que cualquier otro método anterior. De la misma manera que los programas fáciles e intuitivos de edición de textos, el CRISPR/Cas 9 es capaz de *editar* el genoma mediante un mecanismo que “corta y pega” secuencias de ADN. Se trata de una tecnología tan eficaz y poderosa que se ha difundido con insólita rapidez entre laboratorios de todo el mundo, “como herramienta para entender la función de los genes y tratar enfermedades”, señala el acta.

El jurado, integrado por ocho expertos europeos y estadounidenses (ver abajo), ha resaltado la importancia en el desarrollo de esta técnica de la investigación básica, “movida únicamente por la curiosidad”, en palabras de Robin Lovell-Badge, del Instituto Francis Crick de Londres (Reino Unido). Él y su colega Dario Alessi, de la Universidad de Dundee (Reino Unido), han subrayado en particular

la visión y perseverancia de Martínez Mojica a la hora de investigar un problema biológico al que inicialmente nadie prestaba atención, y que ha acabado generando una técnica revolucionaria.

Como indica el acta, "Martínez Mojica identificó la secuencia CRISPR en microorganismos, y descubrió que se trataba de un sistema de defensa contra los virus; Charpentier y Doudna elucidaron el mecanismo molecular de CRISPR/Cas 9 y demostraron que tenía un uso potencial como herramienta universal de edición genómica, abriendo así la puerta a multitud de aplicaciones en prácticamente cualquier organismo".

Desde su creación como técnica de edición genómica en 2012, CRISPR/Cas 9 se utiliza para buscar nuevos tratamientos contra numerosas enfermedades – incluyendo el cáncer y el sida–, así como para obtener nuevas variedades vegetales o en aplicaciones medioambientales. La técnica recorta considerablemente –de años a semanas– el tiempo necesario hasta ahora para alterar el genoma a voluntad, y muchos se han referido a ella como la democratización de la edición genética porque ha colocado esta tecnología al alcance de cualquier laboratorio de biología molecular.

Laboratorios en China y Estados Unidos han empezado a usarla ya, o lo harán en breve, en ensayos clínicos con humanos de tratamientos contra diversos tipos de cáncer. Si estas pruebas demuestran que es seguro editar el genoma en humanos, pronto podrían empezar a ensayarse tratamientos basados en CRISPR/Cas 9 contra muchas otras enfermedades.

Los orígenes en las salinas de Santa Pola

Esta revolucionaria técnica de edición genética nació en España. Francisco Juan Martínez Mojica (Elche, 1963), microbiólogo de la Universidad de Alicante, es quien acuñó el término CRISPR y el autor, en 2003, del crucial descubrimiento básico que dio origen a la técnica.

En 1989, Martínez Mojica se incorporó al grupo de Microbiología de la Universidad de Alicante con un contrato para medir la calidad del agua de las playas alicantinas, y en paralelo empezó su tesis doctoral centrada en el microorganismo *Haloflex mediterranei*, que había sido aislado por su director de tesis en las salinas de Santa Pola. La investigación de Mojica debía hallar los mecanismos moleculares que permiten a *H. mediterranei* adaptarse a los cambios en las concentraciones de sal. El trabajo dio lugar al descubrimiento, en el genoma de este microorganismo, de secuencias genéticas que se repiten a intervalos regulares, sobre cuya función Mojica no encontró nada en la literatura científica. Intrigado por este enigma biológico, tuvo que esperar a tener su propio laboratorio, a mediados de los noventa, para intentar esclarecer para qué servían estas curiosas secuencias.

Lo hizo recurriendo a la bioinformática porque no obtuvo por entonces fondos públicos para investigar la cuestión. Hoy asegura que no le extraña "porque hay que ser muy arriesgado para ponerse a investigar algo como esto, que no sabes ni si te va a llevar a algo; cuando te basas en algo tan elemental como las secuencias repetidas en el genoma de una bacteria, sin más... Entiendo perfectamente que los evaluadores, que tenían que escoger entre muchas propuestas, no tuvieran la mía entre las primeras".

Sin embargo, pese a la escasez de recursos, Mojica siguió adelante, aprovechando que por fin se empezaban a publicar genomas completos de distintos microorganismos. Al estudiarlos, en las bases de datos accesibles a toda la comunidad científica, descubrió que las secuencias repetidas a intervalos regulares son muy abundantes en todo el mundo microbiano; eso sugería "un origen ancestral y una gran relevancia biológica".

Desveló el misterio de su función finalmente en 2003, aunque no logró publicarlo hasta 2005 porque revistas de gran prestigio como *Nature* y *PNAS* rechazaron el trabajo sin apenas mandarlo a revisión, por considerarlo falto de interés.

Las secuencias repetidas forman parte de un sistema inmune de los microorganismos, un mecanismo de defensa que permite recordar a los enemigos y actuar contra ellos, y además transmitir esa memoria a la siguiente generación. Así pues, el CRISPR de los microorganismos viene a ser una vacuna genética: entre las secuencias repetidas, lo que hay son fragmentos del ADN de los invasores, firmas moleculares que permitirán reconocerlos si atacan de nuevo. El momento *Eureka* en que se dio cuenta de eso "fue el más feliz de mi vida científica con mucha diferencia", asegura Mojica. "El descubrimiento de que los microorganismos tienen un sistema de defensa, como nosotros, fue totalmente sorprendente e inesperado".

El hallazgo despertó un interés creciente por el CRISPR, con grupos de todo el mundo compitiendo por tratar de describir exactamente su funcionamiento. En 2008 se celebró el primer congreso internacional sobre CRISPR, en Berkeley, y fue allí donde Mojica coincidió por primera vez con Jennifer Doudna (EEUU, 1964), de la Universidad de California (Berkeley, EEUU), ya entonces una prestigiosa investigadora. Por entonces, no obstante, no se pensaba en desarrollar una técnica precisa de edición genómica. Esa fue la contribución de Doudna y Charpentier.

El 'corta y pega' genético

Emmanuelle Charpentier (Juvisy-sur-Orge Francia, 1968) es actualmente directora del Instituto Max Planck de Biología de la Infección (Berlín, Alemania) y profesora de la Universidad de Umeå (Suecia). A finales de la década de 2000 investigaba la función de un tipo de moléculas en la activación de genes, un trabajo fundamentalmente básico que la llevó a descubrir una molécula clave en el sistema CRISPR/Cas 9. Para conocer la estructura tridimensional de esa

molécula, Charpentier contactó en 2011 con Doudna, y ambas decidieron colaborar.

En 2012, Charpentier y Doudna ya habían conseguido reproducir artificialmente el sistema CRISPR/Cas 9. En la naturaleza, el mecanismo CRISPR/Cas 9 destruye a los invasores de los microorganismos a base de cortar su ADN; en concreto, la estructura CRISPR –las secuencias repetidas y los fragmentos de virus– funciona como guía, que lleva a las *tijeras* –la enzima Cas 9– a la región específica del ADN que se quiere seccionar. Charpentier y Doudna reprodujeron ese mecanismo en el laboratorio, y demostraron que puede ser usado como “una potente herramienta de edición genómica que puede ser programada para reconocer cualquier fragmento de ADN”, según explica Charpentier.

La técnica no sólo corta el ADN con altísima precisión, sino que además lo pega de nuevo, aprovechando los mecanismos naturales de reparación del ADN presentes en la célula. Pero antes de la reparación los investigadores pueden, si lo desean, introducir secuencias nuevas. En el trabajo, publicado en la revista *Science* en 2012, las autoras reconocían el “potencial” para la edición del genoma.

'Un árbol que da muchos frutos'

Charpentier ha declarado que está encantada de compartir el premio con Doudna y Mojica, añadiendo que está convencida del enorme potencial biomédico de la técnica CRISPR: “Me parece muy interesante su utilidad indirecta en experimentos en biomedicina, ya que nos puede ayudar a identificar genes defectuosos en modelos animales e identificar así dianas eficaces para nuevas terapias. La técnica nos va a ayudar a corregir mutaciones dañinas, en futuras terapias génicas”.

Doudna también comparte el mismo entusiasmo por el potencial de esta técnica en el campo de la biomedicina “para la investigación básica y avanzada sobre la actividad celular, pero también como una herramienta para curar enfermedades genéticas”. La investigadora de Berkeley cree que algunas de sus primeras aplicaciones “se centrarán en la mutación genética que causa la anemia falciforme, así como enfermedades que afectan al ojo”.

Martínez Mojica afirma que en su momento “no podía imaginar” la revolución a que ha dado lugar su descubrimiento. Hoy, el científico compagina la investigación básica en el CRISPR/Cas 9 de microorganismos con una cargada agenda como docente. Para él, además, el auge del CRISPR/Cas 9 ha tenido un efecto secundario inesperado: “Doy charlas, hablo con periodistas... ¡No tengo tiempo de pensar tranquilamente, que es lo que siempre he hecho!”.

Aun así, el científico se declara “emocionado” por recibir el Premio Fronteras del Conocimiento. Y también ha aprovechado para resaltar con el mayor énfasis la importancia de la ciencia básica: “Si no se financia la investigación básica, no

se puede avanzar; si no sabes cómo funciona un organismo, no puedes hacer frente a enfermedades; si no sabes cómo funciona un mecanismo de bacterias, no se te puede ocurrir desarrollar una técnica de edición genómica... Cada proyecto de ciencia básica es un árbol del que no sale un fruto, sino muchos".

En cuanto a los debates que han surgido en torno al posible uso de CRISPR en la modificación de la línea germinal del ADN –es decir, en las células precursoras de óvulos y espermatozoides– o en su uso no ya para curar enfermedades, sino para mejorar cualidades humanas, la profesora Doudna ha destacado que "es muy importante que discutamos los aspectos bioéticos de la edición genómica". La investigadora californiana señala que ha participado en varias reuniones y discusiones internacionales con sus colegas de todo el mundo, "porque quiero estar segura de que las futuras aplicaciones de esta tecnología tengan en cuenta su impacto social y su potencial para afectar al futuro de nuestro planeta".

Biografías de los tres premiados

Emmanuelle Charpentier (Juvisy-sur-Orge, Francia, 1968) estudió Bioquímica y Microbiología en la Universidad Pierre y Marie Curie de París y, en 1995 se doctora en Microbiología en el Instituto Pasteur. Desde 1996 hasta 2002 amplía su formación en la Universidad Rockefeller de Nueva York, el Langone Medical Center de la Universidad de Nueva York, el Instituto de Medicina Biomolecular de la misma ciudad y el St. Jude Children's Research Hospital de Memphis. Posteriormente, estableció su propio grupo de investigación en los Laboratorios Max F. Perutz de la Universidad de Viena y más tarde obtuvo la plaza de directora de investigación del Laboratory for Molecular Infection Medicine Sweden de la Universidad de Umea (Suecia), donde era, además, profesora visitante en el Centro Umea para Investigación Microbiana. En 2013, se incorpora como profesora en el Helmholtz Centre for Infection Research de Braunschweig y, en 2014 obtiene una cátedra Alexander von Humboldt en la Escuela de Medicina de Hannover. Desde 2015 dirige el nuevo Instituto Max Planck de Biología de la Infección en Berlín, manteniendo su plaza de profesora visitante en la Universidad de Umea.

Jennifer Doudna (Washington D.C. Estados Unidos, 1964) se graduó *cum laude* en Bioquímica en el Pomona College (1985) y se doctoró en Química Biológica y Farmacología Molecular por la Harvard Medical School (1989). Entre 1989 y 1994, realizó sus investigaciones postdoctorales en el Hospital General de Massachusetts, la Harvard Medical School y la Universidad de Colorado. Entre 1994 y 2002, ocupó diferentes posiciones en el Departamento de Biofísica y Bioquímica Molecular de la Universidad de Yale, la última de ellas como titular de la Cátedra Henry Ford II (2000-2002). Desde 2002, Doudna está vinculada a la Universidad de California, Berkeley, donde actualmente es catedrática en los departamentos de Química y de Biología Molecular y Celular. También en esta universidad, es responsable del *Centro Li Ka Shing* dedicado a Ciencias

Biomédicas y de la Salud, directora ejecutiva de la Iniciativa Innovative Genomics y preside el Comité Asesor en Biología de la institución. Es, además, investigadora del Instituto Médico Howard Hughes desde 1997.

Francisco Martínez Mojica (Elche, Alicante, 1963) se licenció en Biología en la Universidad de Valencia y en 1989 comenzó sus estudios de doctorado en la Universidad de Alicante. Tras doctorarse en 1993, continuó investigando en fisiología bacteriana en la Universidad de Utah (Salt Lake City, Estados Unidos, 1993) y en regulación genética en la Universidad de Oxford (Reino Unido, 1995). En 1997 regresó a la Universidad de Alicante, donde permanece desde entonces como profesor titular de Microbiología e investigador principal del Grupo de Microbiología Molecular, que él mismo fundó.

Sobre los Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento

La Fundación BBVA tiene como objetivos principales el impulso de la investigación científica, la difusión a la sociedad de la cultura científica y tecnológica, así como el reconocimiento del talento y la excelencia en un amplio abanico de disciplinas, desde la ciencia a las humanidades y las artes.

En el año 2008 se crearon los **Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento** para reconocer contribuciones particularmente significativas en un amplio espectro de áreas científicas y tecnológicas y artísticas, así como respuestas basadas en el conocimiento a retos centrales del siglo XXI. Las áreas abarcadas por los Premios Fronteras del conocimiento responden al mapa del conocimiento del siglo XXI, tanto por las disciplinas contempladas como por atender a la interacción entre ellas en campos interdisciplinares.

Las **ocho categorías** incluyen áreas clásicas como las *Ciencias Básicas (Física, Química y Matemáticas)* y otras más recientes como la *Biomedicina*; algunas de ellas características de nuestro tiempo -*Tecnologías de la Información y la Comunicación, Ecología y Biología de la Conservación, Cambio Climático, Economía, Finanzas y Gestión de Empresas, y Cooperación al Desarrollo*; y un área particularmente innovadora de las artes, *Música Contemporánea*.

En la evaluación de las nominaciones a los premios, procedentes de numerosas instituciones y países, la Fundación BBVA cuenta con la colaboración de la principal entidad pública española de investigación, el **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)**. El CSIC designa Comisiones Técnicas de Evaluación, que llevan a cabo una primera valoración de las candidaturas y, posteriormente, elevan al jurado una propuesta razonada de finalistas. El CSIC designa también la Presidencia de cada uno de los jurados.

Jurado y comisión técnica de Biomedicina

El jurado de esta categoría ha estado presidido por **Angelika Schnieke**, catedrática de Biotecnología Animal en el Departamento de Ciencias Animales

de la Universidad Técnica de Múnich (Alemania) y ha contado como secretario con **Óscar Marín**, catedrático de Neurociencias y director del Centro de Neurobiología del Desarrollo del Medical Research Council en el King's College de Londres (Reino Unido). Los vocales han sido **Dario Alessi**, director de la Unidad de Fosforilación y Ubicuitilación de Proteínas del Medical Research Council en la Facultad de Ciencias de la Vida de la Universidad de Dundee (Reino Unido); **Lélia Delamarre**, jefa del Departamento de Inmunología del Cáncer en la compañía de biotecnología Genentech en California (Estados Unidos); **Robin Lovell-Badge**, director del Laboratorio de Biología de las Células Madre y Genética del Desarrollo del Instituto Francis Crick de Londres (Reino Unido); **Ursula Ravens**, catedrática sénior del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina Carl Gustav Carus de la Universidad Técnica de Dresde (Alemania); **Ali Shilatifard**, director del Departamento de Bioquímica y Genética Molecular de la Universidad de Northwestern en Chicago (Estados Unidos) y catedrático Robert Francis Furchgott de esa misma institución; y **Bruce Whitelaw**, director adjunto y jefe de la División de Biología del Desarrollo del Instituto Roslin de la Universidad de Edimburgo (Reino Unido).

En cuanto a la **comisión técnica del CSIC**, ha estado coordinada por **Ana Guerrero**, vicepresidenta adjunta de Áreas Científico-Técnicas del CSIC, y ha estado compuesta por: **José Luis Martínez**, profesor de Investigación de OPIS en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB); **Juan Lerma**, profesor de Investigación de OPIS en el Instituto de Neurociencias; **Santiago Lamas**, profesor de Investigación de OPIS en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa; **María Ángeles Ros**, profesora de Investigación de OPIS en el Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria; y **Dolores González**, profesora de Investigación y Coordinadora del Área de Biología y Biomedicina en el Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra.

CALENDARIO DE RUEDAS DE PRENSA PARA ANUNCIO DE LOS PRÓXIMOS GALARDONADOS

Ecología y Biología de la Conservación	Martes, 7 de febrero de 2017
Música Contemporánea	Martes, 14 de febrero de 2017
Economía, Finanzas y Gestión de Empresas	Martes, 21 de febrero de 2017
Cooperación al Desarrollo	Martes, 28 de febrero de 2017

Premiados en la anterior edición

Los galardonados en la anterior edición fueron los neurocientíficos **Edward Boyden**, **Karl Deisseroth** y **Gero Miesenböck**, por desarrollar y perfeccionar la optogenética, una técnica que utiliza la luz para activar o desactivar proteínas en las neuronas y así controlar su funcionamiento con una precisión sin precedentes.

Cinco de los 79 galardonados en las anteriores ediciones de los Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento recibieron posteriormente el Premio Nobel: Shinya Yamanaka, Fronteras en Biomedicina 2010, obtuvo el Nobel en Medicina en 2012; **Robert J. Lefkowitz**, premio Fronteras en Biomedicina 2009, logró el Nobel de Química en 2012. En Economía, Finanzas y Gestión de Empresas tres premiados Fronteras recibieron más tarde el Nobel de Economía: **Lars Peter Hansen**, Fronteras en 2010 y Nobel en 2013; **Jean Tirole**, Fronteras de 2008 y Nobel en 2014 y **Angus Deaton**, Fronteras en 2011 y Nobel de 2015.

PRIMERAS DECLARACIONES E IMÁGENES DEL PREMIADO

Pueden acceder a un vídeo con la primera entrevista al premiado tras recibir la noticia del galardón en el servidor FTP de Atlas con las siguientes coordenadas:

Servidor: **5.40.40.61**

Usuario: **agenciaatlas5**

Contraseña: **premios**

El vídeo lleva por nombre:

“PREMIO BIOMEDICINA”

En caso de incidencia pueden contactar con Alejandro Martín de la productora Atlas:

Móvil: 639 16 58 61

E-Mail: amartin@atlas-news.com

Fundación BBVA

Para más información, póngase en contacto con el Departamento de Comunicación y Relaciones Institucionales de la Fundación BBVA (91 374 52 10; 91 374 31 39 y 91 374 81 73) o comunicacion@fbbva.es) o consultar en la web www.fbbva.es