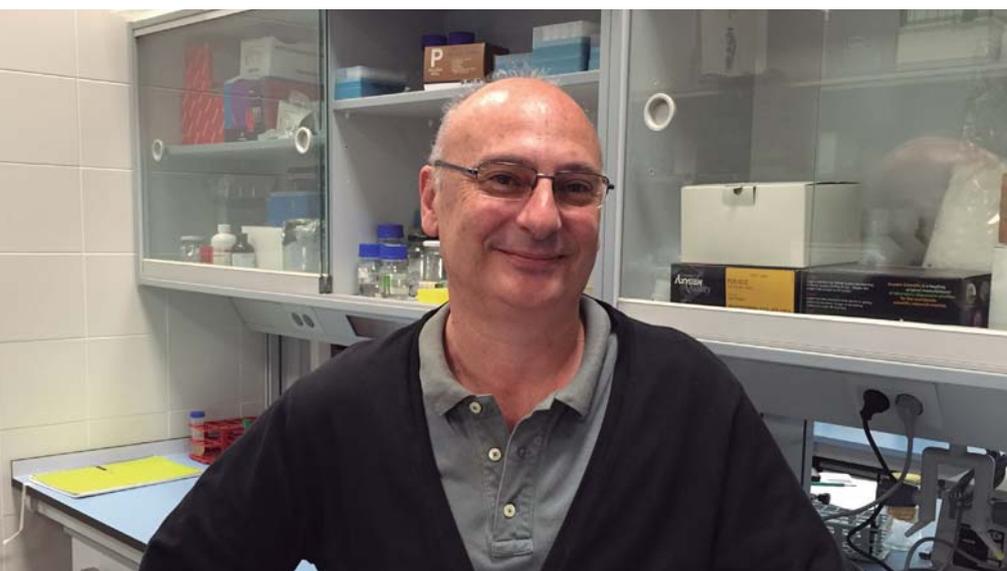


Entrevista a Francisco Mojica

Esta entrevista ha sido realizada conjuntamente por Ángeles Martínez y por Manuel Sánchez Angulo. Ángeles es la responsable del programa «Feedback Ciencia» y Manuel del programa «Tú yo y los microbios». Ambos se emiten por Radio UMH

Universidad Miguel Hernández, Alicante



You Tube

La explicación del sistema CRISPR por el propio Francis Mojica puede verse en este enlace:



<http://youtu.be/GOK6FkmHdQ>

Francis Mojica en su laboratorio.

¿QUÉ TE ANIMÓ A ESTUDIAR MICROBIOLOGÍA?

Lo que tenía muy claro es que quería estudiar Biología, pero dentro de ella no lo tenía tanto por cual disciplina decidirme y cuando vi qué eran los microbios me dije «¡Hombre! ¡perfecto!». Cuando uno estudia los microorganismos, está estudiando Bioquímica, Biología Molecular, Ecología, Fisiología, etc. Me pareció el campo más completo de la Biología. Lo que no entendía es cómo el resto del mundo no quería estudiar Microbiología. Todavía hoy en día me lo pregunto

¿QUÉ ES EL SISTEMA CRISPR?

El sistema CRISPR o CRISPR-Cas, haciendo referencia a los dos componentes principales de estos sistemas, es un mecanismo que tienen los procariontes para defenderse de invasiones por parte de elementos genéticos como son los plásmidos o los virus.

Lo que hace este sistema es reconocerlos como agentes extraños y mantener dentro del genoma del microorganismo una memoria que le permite luchar contra ellos. Es una especie de sistema de inmunidad adquirida que mantiene un registro de entrada de esos invasores y que, al residir en el genoma, puede transmitirse a la descendencia. Cuando el sistema CRISPR reconoce algo como un invasor gracias a esa memoria previa, corta el material genético de ese invasor que coincide con la información de dicha memoria. Ese corte lo lleva a cabo una proteína Cas.

HAN PASADO 25 AÑOS DESDE QUE COMENZASTE A TRABAJAR EN ESTA LÍNEA. ¿CUÁL ES TU CAMPO ACTUAL DE INVESTIGACIÓN?

El mismo. Yo sigo trabajando con los sistemas CRISPR-Cas, en concreto en la primera etapa, la de adquisición de esta inmunidad: cómo reconoce la célula a esos invasores

Es una especie de sistema de inmunidad adquirida que mantiene un registro de entrada de esos invasores y que, al residir en el genoma, puede transmitirse a la descendencia.

como elementos extraños y peligrosos. Esto está todavía por caracterizar y prácticamente no se sabe nada de cómo se genera esa memoria; estamos intentando aclarar aspectos fundamentales de la misma.

¿QUÉ TIENE DE REVOLUCIONARIO?

Los sistemas CRISPR son muy diversos. Algunos implican el funcionamiento de treinta proteínas distintas, pero hay otros muy

simples que sólo requieren tres proteínas. Una de ellas es Cas9. Se puede programar a esa proteína para que reconozca una diana concreta. Basta con darle una guía, un pequeño RNA que coincida con esa diana, y la corta. Esto se puede utilizar para la edición de genomas. Lo realmente asombroso es que funciona de maravilla en cualquier tipo celular, incluyendo las células humanas. Y lo hace de manera muy eficaz y con mucha precisión. Esta tecnología puede usarse para estudiar la función de un determinado gen o incluso intentar curar una enfermedad genética. Se abren muchísimas posibilidades.

EL ARTÍCULO EN EL QUE DESCRIBÍAS UNA POSIBLE FUNCIÓN DE CRISPR FINALMENTE FUE PUBLICADO EN EL JOURNAL OF MOLECULAR EVOLUTION. EN EL ARTÍCULO DE LANDER PUBLICADO EN LA REVISTA CELL, «LOS HÉROES DEL CRISPR», HABLA DE UNA ODISEA DE 18 MESES HASTA LA ACEPTACIÓN. ¿CÓMO VIVISTE ESOS MESES? ¿CUÁL FUE EL MOMENTO MÁS FRUSTRANTE?

Frustrantes fueron casi todos, quitando el último en el que por fin dijeron que lo aceptaban. Pero lo más frustrante era pensar que alguien fallaba y que quizás era yo mismo por mi incapacidad de hacer ver algo, que para mí estaba clarísimo que era muy importante. Cuando la primera revista a la que lo mandas te dice que eso no es tan relevante o que ya ha sido descrito previamente o que es otro sistema de restricción-modificación, pues se te cae el mundo al suelo. Y cuando intentas convencerlos de que se equivocan y lo mandas a

Lo más frustrante era pensar que alguien fallaba y que quizás era yo mismo por mi incapacidad de hacer ver algo, que para mí estaba clarísimo que era muy importante.

otra revista y te lo rechazan con los mismos argumentos, y lo mandas a otro y te vuelven a decir que no, y a otro, y a otro. En la mayoría de los casos sin pasar siquiera a revisores. Tú tienes oro en las manos y no eres capaz de hacerles ver lo que tienes. Eso supuso además de frustración, un estado de nervios tremendo, pues podría ser publicado por algún otro grupo de investigación. Cuando lo mandamos a la última revista donde fue aceptado, tardaron una eternidad en contestar. Recuerdo que al menos una vez al mes me ponía en contacto con el editor preguntando por el artículo. Cuando por fin fue publicado, al mes se publicó otro diciendo básicamente lo mismo que nosotros. Y seis meses después otro.

EN AQUEL MOMENTO ¿PENSASTE TÚ, O ALGUIEN DE TU GRUPO, QUE ESTO PODRÍA TENER ALGÚN TIPO DE APLICACIÓN, MÁS ALLÁ DE DESCRIBIR UN PROCESO FUNDAMENTAL EN BACTERIAS? ¿HUBO ALGÚN COMENTARIO CONSTRUCTIVO POR PARTE DE LOS REVISORES?

En el artículo se decía que los procariontes tienen un sistema de inmunidad adquirida. Ese era más o menos el título del manuscrito cuando se mandó inicialmente a *Nature*. También decíamos que ese sistema iba a tener muchas aplicaciones en biotecnología, en agricultura y en clínica. Todo eso lo tuvimos que quitar. Había un rechazo de los editores y de los revisores en cuanto a que era algo tan revolucionario, que o bien pedían un respaldo experimental muy grande o bien directamente no se lo creían. Fue uno de los últimos revisores en rechazar el artículo el que nos indicó que el contenido era más adecuado para el *Journal of Molecular Evolution*. Al enviarlo a esa revista nos centramos en el tema de que este sistema tenía una repercusión evolutiva muy grande y no en las posibles aplicaciones. Lo importante es que al final se publicó el artículo y que fuimos los primeros.

VOLVIENDO AL ARTÍCULO DE LANDER. SEGÚN ÉL, LA HISTORIA DE CRISPR ES UN EJEMPLO DE LO QUE SE DENOMINA «DESCUBRIMIENTO SIN HIPÓTESIS PREVIA» BASADO SIMPLEMENTE EN EL ANÁLISIS DEL «BIG DATA». ¿ESTÁS DE ACUERDO CON ESA AFIRMACIÓN?

Sí. Nosotros llevábamos desde el año 1993 preguntándonos para qué servía aquello, pero teníamos muy claro que era muy importante. Lo difícil era saber «para qué servía» ya que no teníamos ninguna pista. Fue gracias a la genómica y el desarrollo de la tecnología de secuenciación. A partir de 1995 comenzamos a disponer de la secuencia de genomas completos de

The Heroes of CRISPR

Eric S. Lander^{1,2,3*}
¹Broad Institute of MIT and Harvard, 415 Main Street, Cambridge, MA 02142, USA
²Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA
³Department of Systems Biology, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

- 1 1993 Discovery of CRISPR
- 2 2003 CRISPR is an adaptive immune system
- 3 2006 Experimental evidence that CRISPR confers adaptive immunity

Locations: Alicante (1,2), Saint-Romain (3), Paris (2), Wageningen (4), Würzburg (7), Vienna (7,9), Vilnius (8,9).

En su artículo en *Cell*, el influyente Eric Lander dio crédito a Francisco Mojica como clave en el descubrimiento de los CRISPR, y puso a Alicante como la cuna del hallazgo, si bien sus detractores le acusan de diseñar una estrategia para desacreditar a Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier en favor de Feng Zhang en la carrera hacia el Nobel y la disputa por las millonarias patentes.

diversas bacterias y pudimos buscar en esas bases de datos el origen de las secuencias espaciadoras del sistema CRISPR. En el año 2003 encontramos que una de las secuencias que habíamos encontrado en una cepa de *Escherichia coli* era idéntica a la secuencia de un virus que infectaba a *E. coli*. Pensamos que aquello no era casualidad y seguimos comparando con otras secuencias espaciadoras y encontramos lo mismo. Entonces cogí las secuencias de todas las agrupaciones CRISPR que conocíamos y utilizando el procesador Word, porque yo de bioinformática no tengo ni idea, extraje todos los espaciadores y los comparé uno a uno con las bases de datos. Al final, un 2% de las 4500 secuencias que comparé eran idénticas o muy similares a elementos genéticos como plásmidos o virus. Fue un «big data» manual.

Para mí, lo primero que hicimos relevante en el campo CRISPR fue demostrar que esas agrupaciones eran una característica de los procariontes, ahora sabemos que «sólo» están en un 50%. Y para detectarlos no había una herramienta informática fiable que pudiera reconocer estas agrupaciones. Entonces, un estudiante de Biología llamado César Díez Villaseñor, diseñó un programa capaz de hacerlo. Y gracias a eso pudimos demostrar que esas agrupaciones no sólo se encontraban en *E. coli* o en las haloarqueas, sino que eran muy frecuentes.

Lo primero que hicimos relevante en el campo CRISPR fue demostrar que esas agrupaciones eran una característica de los procariontes.

¿CÓMO VES LA «PELEA DE PATENTES» ENTRE LAS DIFERENTES INSTITUCIONES E INVESTIGADORES?

Hasta cierto punto lo entiendo, porque hay mucho dinero en juego. Pero por otro lado es una verdadera lástima porque algo tan importante y con tanta repercusión como la

tecnología CRISPR se empañe por un asunto como este. Intento estar al margen.

¿HA CAMBIADO MUCHO TU VIDA EN EL PLANO CIENTÍFICO Y ACADÉMICO?

Y en el personal también. En el científico sí, en el sentido de que lo tengo completamente desatendido. Hace mucho que no hablo de Ciencia con mis colaboradores. Y precisamente podemos ponerle fecha: desde que salió el artículo de Lander en *Cell*, básicamente. En cuanto al académico, sigo dando mis clases hasta donde puedo. He tenido que pedir en alguna ocasión que alguien me sustituyera. Pero lo que más me ha afectado es no poder atender a muchísima gente que está intentando que les conceda entrevistas.

AUNQUE HAS CONTESTADO EN PARTE EN LA ANTERIOR PREGUNTA ¿CUÁNDO FUE ESE CAMBIO? ¿AL CONCEDER EL PREMIO PRINCESA DE ASTURIAS A JENNIFER DOUDNA Y EMMANUELLE CHARPENTIER, CUANDO SE PUBLICÓ EL ARTÍCULO DE LA REVISTA CELL «LOS HÉROES DEL CRISPR» O CUANDO SALIÓ EL ARTÍCULO EN EL PERIÓDICO «EL PAÍS» EN EL QUE TE COLGARON LA ETIQUETA DEL «CANDIDATO AL NOBEL»?

Realmente empezó con la concesión del Princesa de Asturias. Los periodistas contactaron conmigo a través de Lluís Montoliu que está en el Centro Nacional de Biotecnología. Él es uno de los usuarios de la técnica CRISPR y fue quien les informó a los periodistas del origen de dicha técnica. Sin embargo aquello no duró mucho. La locura se inició con la publicación del artículo de Lander en enero de 2016.



Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier durante la entrega del Premio Princesa de Asturias en 2015 (EFE).

ES INCREÍBLE EL IMPACTO QUE PUEDEN LLEGAR A TENER ESTAS REVISTAS ¿NO?

Las revistas y las personas. Uno de mis directores de tesis, el profesor Francisco Rodríguez-Valera, publicó en NoticiaSEM (NoticiaSEM 75) un artículo sobre mi implicación en el descubrimiento de este sistema y aquello no tuvo mucha repercusión, a pesar de que Rodríguez-Valera es uno de los mejores científicos de este país y un microbiólogo muy bien reconocido a nivel internacional. Sin embargo cuando Eric Lander, fundador del Broad Institute del MIT y Harvard, y promotor del proyecto Genoma Humano, escribe algo en *Cell*, pues la repercusión es mucho más grande. Tras escribirlo le llamé para agradecerle que me hubiera reconocido como descubridor aunque no estaba muy de acuerdo con algunas cosas. Las repeticiones CRISPR se descubrieron en 1987 por un grupo japonés, pero él me dijo que yo sí era el descubridor, ya que no es lo mismo encontrar algo, que encontrar algo, preocuparse por ello, investigarlo y explicarlo.

No es lo mismo encontrar algo, que encontrar algo, preocuparse por ello, investigarlo y explicarlo.

DESDE EL DESCUBRIMIENTO DEL CRISPR HASTA LAS APLICACIONES ACTUALES HAY UN LARGO CAMINO Y MUCHOS PARTICIPANTES. EN TU OPINIÓN, ¿CUÁL O CUÁLES HAN SIDO LAS MÁS SIGNIFICATIVAS?

Yo no le quitaría mérito a Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, en cuanto a que ellas fueron las que definieron cuales eran los componentes de estos sistemas, suficientes y necesarios, para cortar el DNA de una forma dirigida. Lo hicieron *in vitro* y además fueron las primeras que dijeron que podía servir para editar genomas. Pero quienes realmente dieron ese paso fueron Feng Zhang del Broad Institute y George Church de Harvard, que trabajando independientemente publicaron *back to back* en la misma revista, la demostración experimental de que se podía usar el CRISPR para modificar células de ratón o células humanas. Desde mi punto de vista ese fue el auténtico bombazo.

HABLEMOS UN POCO DE OTROS TEMAS. HAY UN CONSENSO GENERALIZADO EN QUE NUESTRO SISTEMA ACTUAL DE FINANCIACIÓN DE LA CIENCIA EN ESPAÑA NO FUNCIONA, SOBRE TODO POR FALTA DE FONDOS. VAMOS A SUPONER QUE SE AUMENTA EL PRESUPUESTO. EN TU OPINIÓN ¿QUÉ ES LO SIGUIENTE QUE HABRÍA QUE CAMBIAR?

Ahí es nada. Financiación estamos todos de acuerdo que falta. Pero claro, en eso estamos de acuerdo los que somos científicos y los que estudian otros campos. No debería enfocarse tanto en la ciencia aplicada, sino también en la básica. No hay que olvidar que algo tan grande como es la tecnología CRISPR ha derivado de la investigación básica. Hasta el 2012 lo que se publicaba en este campo era investigación básica pura y dura. Y precisamente por eso se ha encontrado un sistema con muchísimas aplicaciones, en medicina, en agricultura, en ganadería, etcétera. Hay que potenciar la investigación básica aunque muchos puedan pensar que es a fondo perdido. Por ejemplo, los proyectos EXPLORA son una idea genial. Permiten financiar proyectos arriesgados, y son estos proyectos los que pueden dar lugar a sorpresas muy agradables. También hay que financiar a los grupos pequeños. La mayor parte de la financiación se la llevan los grupos grandes. Eso hace que estos cada vez sean más grandes y que consigan más dinero. Yo creo que no hace falta tener un grupo muy grande, ni muchísimo menos, para hacer grandes cosas. En el caso de CRISPR, Luciano Marraffini publicó mucho y muy bien, trabajando él solo.

¿CÓMO SE PODRÍA CONVENCER A LOS GESTORES CIENTÍFICOS DE QUE SE ARRIESGARAN MÁS?

Yo tengo la esperanza de que CRISPR sea un ejemplo. Y muchos intentan convencerme de que, por el bien de la Ciencia en España, haga la mayor divulgación posible de este gran éxito de

Yo creo que no hace falta tener un grupo muy grande, para hacer grandes cosas.

la ciencia básica, para que quien no sepa verlo, con un ejemplo tan claro lo vea. La divulgación de la ciencia es fundamental. Los profesores de universidad nos pasamos la vida dando clases, realizando gestiones, papeleos, realizando informes e investigando. Hay muchas cosas que hacer y lo que dejamos en el fondo del cajón es la divulgación. Nunca había dado una charla de divulgación hasta principios de este año. Y te puedo decir que es lo más gratificante que he hecho en cuanto a actividades relacionadas con la Ciencia. Es una maravilla ver la cara de la gente cuando le cuentas cosas que escapan un poco a la comprensión del ciudadano de a pie, pero cuando consigues hacérselo entender y que vean la repercusión de la Ciencia en sus vidas, eso es muy grande. Además, nosotros los científicos debemos ver a la divulgación como una tarea que tenemos que hacer.

Los científicos debemos ver a la divulgación como una tarea que tenemos que hacer.

A NIVEL DE LO QUE PODRÍAMOS LLAMAR «RECURSOS HUMANOS» ¿CÓMO CREES QUE HA EVOLUCIONADO EL CAMPO DE LA MICROBIOLOGÍA EN ESPAÑA? ¿SIGUE SIENDO ATRACTIVO PARA UN ESTUDIANTE?

Yo creo que sí. Creo que la Microbiología está infravalorada. A nivel nacional, nunca entendí como la Microbiología no es una asignatura básica en los grados de Ciencias de la Salud. Para mí es totalmente incomprensible. Sin embargo a nivel internacional el grupo *Nature* ha lanzado el *Nature Microbiology* el pasado mes de enero. Así que algo está cambiando y me gusta pensar que CRISPR tiene algo que ver con ello. Al ritmo actual, este año se publicarán unos 2000 artículos sobre dicha técnica.

¿LE RECOMENDARÍAS LA CARRERA DE INVESTIGACIÓN A UN ESTUDIANTE QUE ACABA DE TERMINAR EL GRADO O EL MASTER?

Respondería con un ejemplo personal. Voy a darle la vuelta a la pregunta. Si yo tuviera

18 años y tuviera que decidir qué hacer, volvería a hacer lo mismo que he hecho y me dedicaría a la investigación. No hay nada más apasionante. Quizás no saldría tan bien, pero desde luego no te ibas a aburrir. Cuando uno cree en algo, tiene que ir a por ello. Y si te financian, maravilloso. Y si no te financian, pues te pones a hacer cosas que no consuman más que electricidad: un ordenador y a buscarte la vida.

Si yo tuviera 18 años y tuviera que decidir qué hacer, volvería a hacer lo mismo que he hecho y me dedicaría a la investigación.

ESPECULEMOS UN POCO Y VOLVIENDO AL CRISPR ¿QUÉ PERSPECTIVAS TIENES SOBRE EL USO DE LA TECNOLOGÍA CRISPR EN LA PRÓXIMA DÉCADA?

Ahora está el sistema CRISPR-Cas9. En estos próximos diez años se va a empezar a hablar de CRISPR-Cpf1, y de CRISPR-C2C1, y de CRISPR-C2C2. Se está explotando sólo uno de los sistemas CRISPR de la naturaleza y hay muchos más. Ahora mismo estamos empezando a sacarle partido a esta tecnología. Recientemente se ha publicado la estructura tridimensional de una de las proteínas de otro de esos sistemas que sirven para la edición de genomas, así que cada vez se irá mejorando su eficacia y precisión. Hay que ser muy cautos en el aspecto de que CRISPR-Cas9 pueda ser usado como un «medicamento» que se administre a un paciente para curar una enfermedad genética. Eso podría ser, pero puede haber efectos colaterales que desconocemos. No hay tanta restricción para su uso en modelos animales y eso va a permitir estudiar y conocer esas enfermedades intratables, lo que puede permitir que aumente la posibilidad de cura o de tratamiento. Además no debemos olvidar que esta tecnología se puede utilizar para modificar plantas o animales de interés económico. Por ejemplo, se ha conseguido eliminar retrovirus endógenos en cerdo, lo cual puede permitir el uso de dichos animales para realizar xenotransplantes seguros. Son sólo unos ejemplos de lo mucho que se puede hacer.