



United Nations
Educational, Scientific and
Cultural Organization



UNESCO Chair on Science and Innovation for
Sustainable Development: Global Food Production and Safety
Fundación Triptolemos para el desarrollo alimentario



SEGURIDAD ALIMENTARIA Y HERRAMIENTAS INNOVATIVAS CON UN ENFOQUE DE SISTEMA ALIMENTARIO GLOBAL SOSTENIBLE (*)

José Pío Beltrán (1), Francesc Casañas (2), Ramon Clotet (3), Yvonne Colomer (4), Luis González-Vaqué (5), Rosa M. Martín-Aranda (6), Pere Puigdomènech (7), Ignacio Romagosa (8)

(*) Ampliación informe Fundación Triptolemos 2006

www.triptolemos.org

1. *Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (Universidad Politécnica de Valencia- Consejo Superior de Investigaciones Científicas- CSIC), Valencia*
2. *Fundació Miquel Agustí/Barcelonatech*
3. *Miembro emérito Institute of Food Technologists (IFT-USA), Secretario Fundación Triptolemos*
4. *Directora ejecutiva Fundación Triptolemos, Doctora Europea Instituto Politécnico Lorraine (Francia)*
5. *Director Dpto. Legislación Alimentaria, Fitosanitaria y Veterinaria, FAO (1981-1986). Administrador Principal Unidad de Legislación Alimentaria de la Comisión Europea (1986-2010)*
6. *Vicerrectora de Investigación, Transferencia del Conocimiento y Divulgación Científica de la UNED (Universidad Nacional de Educación a Distancia) y UNESCO Chairholder.*
7. *Centre de Recerca en Agrigenòmica (CSIC-Institut Recerca tecnologia Alimentaria-Universitat Autònoma de Barcelona-Universitat de Barcelona), Barcelona*
8. *Universidad de Lleida, Agrotecnio, Académico de la Real Academia de Ingeniería de España*

RESUMEN EJECUTIVO

El reto actual de la agricultura es asegurar la sostenibilidad, siendo conscientes, que en el próximo medio siglo tenemos que producir tanto como en los diez mil años precedentes debiendo preocuparnos, al mismo tiempo, de la mejora de la resiliencia de los cultivos, en un escenario incuestionable de cambio climático. La Organización Mundial para la Agricultura y la Alimentación (FAO) nos insta a conseguir la **Seguridad Alimentaria**, entendida como la situación en la que todas las personas, en todo momento, tengan acceso físico y económico a suficiente alimento, seguro y nutritivo, para satisfacer sus necesidades alimenticias y sus preferencias, con el objeto de llevar una vida activa y sana.

En los últimos años hemos visto un aumento exponencial en el conocimiento de las bases moleculares de los caracteres genéticos que son importantes para la producción de alimentos. Algunas de estas **tecnologías** han sido desarrolladas en Europa, de ellas se benefician productores de otras regiones del mundo de donde se acaban importando para su consumo en nuestros países. Se ha conseguido aumentar el contenido de micronutrientes de los frutos, retrasar su maduración o incorporar resistencias a virus,

hongos y bacterias. Así, empleando herramientas prestadas de los mecanismos de defensa bacterianos (CRISPR-Cas9 y derivados), se consigue actuar de forma controlada y puntual sobre las zonas del ADN que se desee, como podría ser el caso de la lucha contra el hongo TR4 en el banano. Cultivo que ocupa unos diez millones de hectáreas con una producción anual de cien millones de toneladas y que forma parte de la dieta básica de cuatrocientos millones de personas, se cultiva en todas las regiones tropicales y subtropicales constituyendo el cuarto cultivo alimentario por detrás tan sólo del arroz, el trigo y el maíz. No se ha encontrado ningún fungicida que permita un control químico del hongo que permanece en suelos infectados por periodos superiores a treinta años, por lo que urge la obtención de nuevas variedades resistentes.

El documento pretende **sensibilizar a la sociedad** y a los legisladores sobre la importancia que tiene la ciencia y la tecnología, con un enfoque de sistema alimentario global sostenible (disponibilidad, políticas, economía y cultura) para hacer frente a los retos alimentarios del siglo XXI.

Contenido

SEGURIDAD ALIMENTARIA Y HERRAMIENTAS INNOVATIVAS CON UN ENFOQUE DE SISTEMA ALIMENTARIO GLOBAL SOSTENIBLE (*)	1
ANTECEDENTES	3
1. SISTEMA ALIMENTARIO GLOBAL.....	4
2. AGRICULTURA Y SOCIEDAD	5
3. EVOLUCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE MEJORA GENÉTICA	7
4. EDICIÓN GENÓMICA Y ALIMENTACIÓN	9
La edición genómica de las plantas de interés agrícola	9
Las tecnologías CRISPR/Cas9 están revolucionando la mejora de las plantas de cosecha. 12	
Los bananos.....	12
Las enfermedades fúngicas son una grave amenaza para el cultivo del banano.	13
El papel de la edición genómica para obtener plataneras resistentes a enfermedades.	13
La tecnología CRISPR/Cas9 más que una promesa para mejorar las plataneras.....	14
5. RIESGOS JURÍDICOS RELATIVOS A LA DEFINICIÓN, DENOMINACIÓN Y CATEGORIZACIÓN QUE PLANTEAN LAS TÉCNICAS DE EDICIÓN GENÓMICA	15
6. CONCLUSIÓN	16
Referencias.....	17
Bibliografía	17

ANTECEDENTES

El crecimiento de la humanidad debe ser armónico y sostenible en un marco ético. Ello no se logrará, si simultáneamente no se da la misma evolución en el sistema alimentario global, y para ello el papel de la ciencia es fundamental. La ciencia es el motor del desarrollo humano en todos sus aspectos.

Fundación TRIPTOLEMOS para el desarrollo del sistema alimentario, nació el 2002 con una proyección universal bajo la Presidencia de D. Federico Mayor Zaragoza, Director General de UNESCO (1987-1999). La Fundación contribuye con sus actividades a optimizar el sistema alimentario, y así alcanzar una alimentación adecuada para toda la población, la confianza del ciudadano y la dignificación del sector. Respalda su visión y actividades con los conocimientos científicos validados y actualizados. Cuenta hoy como patronos con universidades, el CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas-España), empresas, consumidores y diversas instituciones representativas.

Sus planteamientos, acciones y visión del Sistema Alimentario, han conducido al reconocimiento de la UNESCO con la creación de la Cátedra *“Science and Innovation for Sustainable Development: Global Food Production and Safety”* con la UNED (Universidad Nacional de Educación a Distancia), desde la cual la Fundación desarrolla parte de sus actividades, nacionales e internacionales. La Fundación es asimismo miembro de la *Alianza Mundial para el Suelo* y del *Global Food Safety and Nutrition (FSN Forum)* ambos grupos de trabajo de FAO.

Recientemente ha elaborado la [“Declaración de la Fundación Triptolemos sobre las noticias y recomendaciones falsas en el ámbito alimentario”](#), documento a favor de la ciencia, los científicos y las instituciones legislativas destinadas a aplicar los conocimientos. Este documento cuenta ya con más de un centenar de científicos firmantes y múltiples adhesiones.

En su historia, la Fundación ha publicado libros y estudios sobre temas concretos que preocupan a la sociedad en las temáticas alimentarias. Uno de los temas que continúan inquietando hoy, es el uso de la biotecnología y especialmente el de la ingeniería genética. Al respecto, la Fundación publicó en el año 2006 el estudio *“Informe Triptolemos sobre seguridad en la utilización de OMG y derivados como ingredientes alimenticios”*. El documento que contiene una amplia información científica y social, puede consultarse en su web y fue elaborado por siete expertos de distintas disciplinas, incluyendo asociaciones de consumidores.

Aunque los principios generales, tanto en ingeniería genética como en el entorno ético y social se mantienen, la Fundación ha creído necesario mantener la vigencia del documento, elaborando un dossier complementario que recoja las importantes nuevas aportaciones de la ciencia, que ayudan a perfeccionar las técnicas genéticas. Nos

referimos, por ejemplo, a todo el entorno que ha permitido el logro de las técnicas CRISPR, que será tratado con amplitud divulgativa, pero con el rigor necesario, e incorporando algunos ejemplos, de cómo puede ser su contribución real a la sostenibilidad alimentaria global.

1. SISTEMA ALIMENTARIO GLOBAL

El derecho a la alimentación es un derecho humano universal reconocido por el derecho internacional, que protege el derecho de todas las personas a obtener alimentos, ya sea por su propia producción o por los medios necesarios para su adquisición.

El actual sistema internacional de derechos humanos nació en 1948, cuando la Asamblea General de las Naciones Unidas aprobó la **Declaración Universal de Derechos Humanos**, elemento esencial en un estado moderno y ligado a la disponibilidad de alimentos.

La población mundial crece con la tendencia a concentrarse en las zonas urbanas. El derecho a una alimentación adecuada para toda la población supone un importante reto en el actual contexto. El papel de la ciencia y la tecnología son claves. Tenemos que hacer más con menos.

Desde la Fundación Triptolemos se enfoca el [Sistema Alimentario](#) en 4 ejes principales básicos: disponibilidad, economía, políticas y cultura y las múltiples interrelaciones entre ellos. Todos ellos tienen que estar en armonía para un adecuado funcionamiento del Sistema Alimentario Global Sostenible alineado con los [Objetivos de Desarrollo Sostenible](#) (ODS). Los 4 ejes:

- En el eje de **Disponibilidad** se consideran todos los elementos que permitan asegurar que haya alimentos suficientes para una alimentación adecuada de todas las personas y en equilibrio con el planeta.
- En el eje de **Economía**: Se incluye el conjunto de toda actividad económica desde el campo hasta la mesa. Es el concepto economía alimentaria total. Se considera la economía del ciudadano que indica su capacidad, en su entorno, de adquirir alimentos. Concepto que tiene muy estrecha relación no sólo con los aspectos globales de la economía (macro y microeconomía), sino asimismo con aspectos de los ejes de política y cultura considerados.
- En el eje de **Políticas** se considera toda actividad que la sociedad como ente político genera entorno al sistema alimentario. Tiene su base en un derecho fundamental: el derecho a la vida. Hay que garantizar la disponibilidad y la seguridad de los alimentos (food security and food safety).
- En el eje de la **Cultura** se considera el conocimiento, la formación, el comportamiento social (sociología, antropología, tendencias de consumo, tabúes culturales y religiosos...). Alimentarse va más allá de las bases científicas, tiene importantes implicaciones emocionales (creencias, placer, aspectos sociales...).

Con este enfoque de Sistema Alimentario Global, donde los 4 ejes están interrelacionados entre sí, abordaremos el reto de la seguridad alimentaria y las herramientas innovativas.

2. AGRICULTURA Y SOCIEDAD

A través de la agricultura, la humanidad se provee, directa o indirectamente, de su alimentación, así como de una proporción muy importante de su vestido y de productos medicinales, industriales y energéticos. El progreso agrícola ha permitido ir superando de manera continuada los retos demográficos a los que nos hemos enfrentado y superará, sin duda con éxito, los desafíos planetarios de los próximos decenios. A Megan Clark, ex-directora del CSIRO (Agencia Nacional de Investigación Australiana) se le atribuye la frase *“En los próximos 50 años tendremos que producir tanta comida como lo hemos hecho en los diez mil años anteriores”*, que refleja extraordinariamente el reto alimentario inmediato al que nos enfrentamos. Para llegar a superarlos, se está desarrollando una nueva agricultura, incorporando a las técnicas más convencionales, nuevas herramientas procedentes de las tecnologías de la información, de la ciencia de datos, de la inteligencia artificial, de los sensores terrestres y espaciales y de todas las herramientas moleculares, particularmente genómicas, disponibles.

La **producción de alimentos** por unidad de superficie ha permanecido, en términos relativos, más o menos constante desde el origen de la agricultura hasta hace poco más de uno o dos siglos, aumentando la superficie agrícola prácticamente al mismo ritmo que la población. Globalmente, si comparamos el incremento de la población mundial en relación con el incremento de la producción agrícola en los últimos 60 años, la **población** se ha multiplicado casi por 2,5, mientras que la producción de cereales, así como de muchos otros cultivos, por 4. En los últimos 50 años se ha pasado de precisar 1 ha de cultivo agrícola para alimentar a una persona durante un año a tan sólo 0.32¹. Se estima que el 50% de todos estos avances en la producción se deben a la **mejora genética**, es decir a la manipulación, relativamente inconsciente hasta hace pocos decenios, de los genomas. Pero naturalmente estos incrementos de la producción, continuados en el tiempo, no solo ha sido debido a las nuevas variedades mejoradas. Particularmente en la segunda mitad del siglo pasado, durante la menoscabada *Revolución Verde*, ha sido consecuencia del mayor empleo de insumos, como fertilizantes, otros productos agroquímicos y de energía (mecanización). Sin embargo, a lo largo de los últimos decenios, este uso (y a veces abuso) de insumos se está sustituyendo por la aplicación más responsable de un mayor conocimiento científico-

¹ Un análisis magnifico de la evolución de los rendimientos agrícolas, de donde se han extraído estos datos, aparece en Max Roser and Hannah Ritchie (2017), ‘Yields and Land Use in Agriculture’. publicado en OurWorldInData.org <https://ourworldindata.org/yields-and-land-use-in-agriculture>

técnico dirigida al aumento en la eficiencia de estos mismos insumos. Esto es debido a la implantación de una **Agricultura Sostenible**, consecuencia directa de la preocupación ambiental generada por la *Revolución Verde*.

Como resultado de los **avances agrícolas**, nunca en la historia de la humanidad hemos tenido acceso a tanta comida y de tanta calidad. En el ámbito agrícola frecuentemente se menciona la cita de Jonathan Swift (1667-1745) que aparece en *Los viajes de Gulliver*: “... cualquiera que hiciese nacer dos espigas de grano o dos hojas de hierba en la superficie en que naciera antes una, haría un servicio más esencial a su país y merecería mayor reconocimiento de la humanidad que toda la casta de políticos junta”. Este es el objetivo y el resultado de la actividad agrícola. Sin embargo, en los últimos decenios la agricultura, y particularmente la mejora genética, ha sido víctima de su propio éxito, abandonando la posición privilegiada que ocupaba en la escala social. La sociedad actual, particularmente en las economías más industrializadas, da por supuesto que la agricultura, sin apenas esfuerzos, sea capaz de suministrar más y mejores alimentos a toda la población. Por ello ha dejado de valorar su actividad. En pocos años se ha pasado de la confianza y del reconocimiento social pleno, al cuestionamiento. Escuchamos más alusiones a los efectos contaminantes de la producción agrícola, a la pérdida de biodiversidad que produce, a la falta de seguridad de los alimentos, que a su rol crítico de abastecimiento de alimentos. Se traslada a la opinión pública **una falsa sensación de riesgo** hacia el medio ambiente y a la salud del consumidor, asociado al desarrollo de una nueva agricultura industrializada, en contraposición con la tradicional o ecológica que, sin un análisis profundo, suponen (en muchos casos erróneamente) más adecuada.

Pero no sólo ha aumentado la productividad. Paralelamente, la **agricultura moderna** ha generado otra serie de beneficios ambientales muy importantes. Ha permitido la reducción de la expansión de nuevas tierras de cultivo debido a los altos rendimientos conseguidos, que difícilmente hubieran podido estar disponibles para su roturación. Ha mejorado la eficiencia en el uso de los recursos y la sostenibilidad de la producción agrícola. Todo ello ha supuesto un descenso de la erosión, mejor conservación de la biodiversidad, ahorro de fertilizantes, mejora del balance de emisiones de gases invernadero, reducción de la demanda total de agua, disminución de contaminantes ambientales y de residuos en los alimentos, etc.

La humanidad ha avanzado extraordinariamente a lo largo de la historia, aceptando y adoptando las innovaciones que se han ido produciendo en todas las disciplinas. Gracias al desarrollo del conocimiento y a la innovación, se han conseguido los incrementos en la productividad y en la calidad de los productos agrícolas y, en resumen, de la rentabilidad de la explotación agraria. La humanidad ha sido particularmente audaz en su alimentación incorporando, por ejemplo, en nuestras dietas plantas exóticas procedentes de otros continentes. No debió ser fácil la aceptación social en Europa de

especies como la patata o el tomate de origen americano a partir del Siglo XVI. Es por ello **paradójico**, que ahora cuando más conocemos de la estructura y función de las plantas, parte de la sociedad más se opone a ciertas innovaciones tecnológicas.

El **reto actual de la agricultura** es asegurar la sostenibilidad, siendo conscientes, que en el próximo medio siglo tenemos que producir tanto como en los diez mil años precedentes debiendo preocuparnos, al mismo tiempo, de la mejora de la resiliencia de los cultivos, en un escenario incuestionable de cambio climático. ¿Será posible continuar con estos incrementos además en un contexto de sensibilidad social?. La respuesta es, sin ningún género de dudas, positiva, a partir de un nuevo escenario de **Intensificación Sostenible** en el que, entre otras muchas disciplinas agrícolas, la mejora genética, seguirá ocupando un papel predominante. Pero para ello, es importante que se pudieran eliminar en la Unión Europea algunas trabas, muchas de ellas administrativas, que se han ido introduciendo a los nuevos desarrollos científicos. De ellas se benefician productores de otras regiones del mundo de donde se acaban importando para su consumo en nuestros países. **Sería una ironía** que la agricultura, responsable en gran medida del desarrollo social actual no pudiera beneficiarse, a diferencia de otras disciplinas, de los últimos avances tecnológicos, muchos de ellos creados por nuestros propios grupos investigadores en Europa.

3. EVOLUCIÓN DE LAS TECNICAS DE MEJORA GENETICA

Durante mucho tiempo los agricultores, que ejercían a su vez de mejoradores genéticos, elegían como fundadores de la nueva generación de cultivos, la semilla procedente de individuos que consideraban superiores. Al no controlar a uno de los progenitores los avances eran lentos pero consistentes. También descubrieron que en los casos donde la multiplicación vegetativa era posible (mediante esquejes), los individuos resultantes de esta multiplicación eran mucho más parecidos a la planta progenitora que en la mayoría de los casos donde se utilizaban semillas procedentes de cruzamientos.

El siguiente gran paso en la historia de la mejora fue el control de la polinización o el apareamiento en caso de los animales. De este modo, escogiendo a los dos progenitores, se conseguía generar variabilidad dirigida a algún objetivo práctico. Por ejemplo, cruzando dos individuos muy productivos se conseguía una descendencia que a menudo era más productiva que la media de la población. Habíamos incrementado nuestra capacidad de generar variabilidad de manera dirigida pues pasábamos del control de un padre al control de ambos. Los cruzamientos dirigidos en ovejas realizados en Inglaterra, Moravia y Silesia, a principios del siglo XIX, crearon las bases para los posteriores experimentos en guisantes efectuados por Mendel en Brno y el enunciado de sus famosas leyes sobre la herencia.

Mendel reconoció pautas en la transmisión de algunos caracteres simples. Aunque sus observaciones no fueron ampliamente aceptadas hasta principios del siglo XX,

constituyeron la base del conocimiento científico de la herencia que permitió modelizar sobre el sustrato biológico de la misma, pero también reconocer el papel del ambiente en la manifestación final de los caracteres. Pronto se descubrió que la mayor parte de los caracteres de interés comercial no respondían a la lógica Mendeliana simple, debiéndose tratar su transmisión de manera estadística más compleja. Se denominó a estos caracteres cuantitativos o de variabilidad continua. Son ejemplo de ellos la altura, el peso, la producción de semilla, la producción de fruto, las características sensoriales, etc. Pronto se descubrió sin embargo que en su base se encontraban las mismas unidades elementales a las que se llamó genes.

Finalmente, en los años 50 del siglo pasado, se identificó la base molecular de la herencia, la molécula de Acido Desoxirribonucleico (ADN), que almacena la información en una larga secuencia de cuatro bases nitrogenadas: adenina, timina, guanina y citosina. Esta molécula, tiene una elevada estabilidad debido a que las bases están apareadas entre ellas, lo que permite a su vez su duplicación, originando dos copias idénticas del original. Ahora sabemos que las mutaciones son cambios aleatorios en la secuencia de bases nitrogenadas. Sabemos también que las bases nitrogenadas codifican aminoácidos y también constituyen elementos de regulación de la lectura de los genes (grupos de bases que tienen significado biológico en forma de proteína o de zona de regulación). Estamos ante un complejo libro de instrucciones, denominado genoma, escrito con cuatro letras, que adquieren significado en grupos de tres, o en conjuntos mayores.

A partir de este descubrimiento se empieza a desarrollar el estudio de las relaciones que hay entre lo que está escrito en el ADN y su expresión en el organismo que codifica. Es decir, descifrar todo el proceso que lleva del libro de instrucciones y su lenguaje, al individuo ya montado y funcional. No es una empresa fácil pues los procesos biológicos son muy complejos, pero cada nuevo avance en la comprensión del mecanismo repercute en la capacidad de hacer mejora genética más eficiente. Así, descubrimos que podíamos aumentar la frecuencia de mutación utilizando sustancias químicas o radiaciones que actuaban sobre zonas selectivas del ADN. También aprendimos que ciertas herramientas prestadas de las bacterias (las endonucleasas de restricción que ellas utilizan para defenderse de los virus) podían cortar el ADN por sitios específicos, para estudiar luego los fragmentos obtenidos. También descubrimos que algunas bacterias eran capaces de transferir genes a plantas, para alterar su metabolismo en su beneficio. La maquinaria de este proceso es la que empleamos todavía en muchos procesos de transgenia que conducen a los llamados organismos modificados genéticamente. Paralelamente aumentamos nuestra capacidad de secuenciar el ADN (conocer exactamente toda la secuencia de bases nitrogenadas responsables de su información) y por tanto avanzamos en la capacidad de asociar secuencias de bases nitrogenadas y fenotipo (caracteres morfológicos o fisiológicos medibles en el individuo).

Finalmente, empleando de nuevo herramientas prestadas de los mecanismos de defensa bacterianos (el **sistema CRISPR-Cas9 y derivados**), hemos conseguido actuar de

forma controlada y puntual sobre las zonas del ADN que deseemos. De alguna manera hemos alcanzado la capacidad de reescribir los genes a nuestro antojo.

En el fondo, todo este camino recorrido significa un incremento de eficiencia en nuestro deseo de obtener nuevas plantas (o animales) que respondan a nuestras necesidades. La mutagénesis inducida es una manera rudimentaria de generar variabilidad, cuando mediante el cruzamiento controlado de plantas o animales de la misma especie no conseguimos acercarnos a nuestros objetivos. La transgenia nos permite aumentar la eficiencia en la generación de variabilidad en la medida que nos permite saltar la barrera reproductiva. Así, podemos traspasar genes de interés entre plantas que no pueden cruzarse entre ellas por ser de especies diferentes. Incluso podemos introducir en plantas genes bacterianos o animales, y conseguir que algunos se expresen en ellas. Finalmente, la reescritura de genes (edición genética) nos aproxima al núcleo de la cuestión: modificar puntualmente zonas del ADN, introduciendo o eliminando fragmentos, o cambiando parejas de bases.

Hemos llegado a la reescritura de los genes. Ello no debería sorprendernos. Las bacterias han conseguido mecanismos de transgenia y corte y pega de fragmentos de ADN, simplemente por mutaciones al azar y selección natural de los individuos que conseguían más recursos para perpetuarse en un ambiente cambiante. Les ha costado cientos de miles de años. Nosotros, con capacidad para prever los resultados de nuestras acciones a medida que aumentamos nuestro conocimiento, vamos aprovechando el trabajo previo de la historia natural de la tierra, de una manera extremadamente rápida. Primero nos aprovechamos de los cruzamientos, luego de la mutagénesis, después de las endonucleasas, de la transgenia y ahora de la manipulación puntual del ADN. Lo nuevo e inquietante no es tanto la creciente capacidad tecnológica que vamos adquiriendo a gran velocidad, si no en qué vamos a utilizarla dado que difícilmente renunciaremos a ella. **Este seguramente debería ser el gran debate.**

4. EDICIÓN GENÓMICA Y ALIMENTACIÓN

La edición genómica de las plantas de interés agrícola

En los últimos años hemos visto un aumento exponencial en el conocimiento de las bases moleculares de los caracteres genéticos que son importantes para la producción de alimentos. Ello es así en plantas, pero también en los animales de granja. Dos avances metodológicos han sido importantes para llegar a esta situación. Por una parte, se ha producido una aceleración exponencial en las técnicas de secuenciación del ADN que está permitiendo abordar el conocimiento de genomas enteros con gran rapidez y a bajo coste. Por otra parte, el desarrollo de métodos que permiten modificar los genomas de plantas y animales de forma precisa y dirigida, lo que denominamos la edición genómica. Las oportunidades que estos avances están abriendo son indiscutibles. La forma como se regulará su uso, sobre todo en Europa, es objeto de un vivo debate.

El primer genoma completo de una planta se publicó en el año 2000. Fue el trabajo laborioso de un consorcio de laboratorios internacionales durante varios años con un

coste de centenares de millones de euros. Era el genoma de la planta *Arabidopsis thaliana* que se convirtió en el modelo preferido para el estudio de las bases moleculares de la biología de las plantas. También era conocido que su genoma era de pequeño tamaño, alrededor de unos 150 millones de pares de bases, lo que es unas 20 veces inferior al genoma humano cuya secuencia se publicó el 2001. Los resultados demostraron la importancia de los datos obtenidos en la identificación de los genes que están presentes en el genoma de esta planta (unos 26000) y en su distribución a lo largo del ADN (Bevan, et al, 1998). Disponer de la secuencia completa del genoma de *Arabidopsis* se ha convertido en una herramienta imprescindible en la investigación biológica.

El trabajo de **secuenciación de genomas** continuó con otras especies y en particular con el del arroz para lo cual se constituyó un consorcio internacional que fue iniciado en 1998 en el Japón, pero incluyó investigadores asiáticos, americanos y europeos. El resultado del trabajo de este consorcio se publicó el año 2005. Sin embargo, ya el año 2002 se habían publicado dos borradores del genoma de arroz producidos, uno por una empresa y el otro por un grupo de investigadores chinos lo que indicaba las nuevas tendencias que iban a dominar esta disciplina en los años siguientes.

Desde el año 2000 se han ido publicando los genomas de las especies vegetales que tienen un mayor interés ya sea por razones científicas o por sus aplicaciones en agricultura. Los resultados han ido acelerándose debido a la importancia que ha demostrado su uso en la mejora de plantas, pero sobre todo, porque se han ido desarrollando técnicas de secuenciación masiva que, junto con el desarrollo de técnicas bioinformáticas adecuadas, han conseguido niveles de rapidez en la secuenciación y de costes que es posible actualmente proponerse proyectos que parecían impensables hace pocos años. Los datos que se obtienen dan una visión no sólo de la estructura de los genomas y de la comparación entre diferentes especies, sino también de cómo varían los genomas en grandes colecciones de genomas de variedades o individuos en el interior de las especies. La aparición de publicaciones con millares de genomas de plantas es habitual ahora en las revistas internacionales. Todo ello permite estudiar las bases moleculares de la variabilidad genética de las especies, un dato clave para la mejora genética.

Al mismo tiempo que las metodologías de la secuenciación de ADN iban alcanzando los niveles que hemos descrito, se fueron desarrollando también técnicas para la modificación genética dirigida de las plantas (Woo *et al.*, 2015). En 1983 se había demostrado que era posible transferir fragmentos de DNA a los genomas de plantas de forma que éstas adquirieran nuevos caracteres, lo cual llevó a la producción de plantas transgénicas en grandes cultivos que comenzaron a plantarse de forma masiva a partir de 1994. Su uso fue objeto de regulaciones estrictas en diferentes países y especialmente en Europa en Directivas aprobadas en 1990 y en 2001. Estas incluyen un análisis científico de un conjunto de datos que garantizan la seguridad de los alimentos

producidos a partir de estas plantas. El coste de estos análisis valorados en millones de euros ha constituido una barrera importante en el uso de las plantas transgénicas. Una de las cuestiones que se plantean en estos análisis es la posible aparición de efectos no intencionados de la modificación que se pueden dar en parte por la inserción al azar de los fragmentos de ADN en el genoma de la planta. Por esta razón se fue realizando una intensa investigación para tratar de buscar técnicas que aseguraran de forma más precisa el lugar donde se produce la modificación. Es obvio que esta cuestión se plantea en plantas, pero lo mismo ocurre en la modificación del genoma de animales sin hablar de posibles aplicaciones en humanos.

La modificación dirigida de los genomas ha sido posible gracias a un conjunto de tecnologías que han ido apareciendo en los últimos años, como son las denominadas meganucleasas, las nucleasas unidas a proteínas de dedos de zinc, la técnica denominada TALENS y en particular la basada en el **sistema CRISPR-Cas9**. En todos los casos su función está basada en detectar secuencias de ADN más o menos precisas en el genoma y efectuar un corte en él. Con ello se puede interrumpir un gen e inactivarlo, reemplazar algún fragmento de ADN o lograr que la inserción de un ADN externo se efectúe en una localización predeterminada en el genoma. Ello puede dar lugar a mutaciones en genes conocidos o producir una planta modificada con un menor riesgo de efectos no previstos (Nekrasov *et al.*, 2013). Los métodos de edición genómica han ido ampliando sus posibilidades de aplicación, por ejemplo, para modificar decenas de genes al mismo tiempo, para llevar a cabo la modificación sin la necesidad de introducir ADN alguno en la célula al tiempo que han ido apareciendo variantes con nuevas posibilidades (Ma *et al.*, 2015). Por esta razón, la edición genómica ha despertado un gran interés entre los científicos por sus usos en la investigación y entre los mejoradores porque abren unas posibilidades muy accesibles a la generación de nuevos caracteres de interés agronómico.

La **pregunta** que se puso sobre la mesa de forma inmediata es, si hay que considerar las plantas producidas por edición genómica como un tipo de planta transgénica con las consecuencias que se derivan de gastos para su aprobación o de etiquetado de los productos para uso alimentario (Voytas y Gao, 2014).

Países como los Estados Unidos, Argentina o Japón ya han decidido que no hay que regular estos productos de igual forma que un transgénico, mientras que en Europa una decisión de la **Corte de Justicia Europea** ha dictaminado que sí deben caer bajo las regulaciones previstas en estos casos. Las consecuencias de esta decisión para el uso de unas metodologías tan prometedoras han producido una reacción inmediata de la comunidad científica europea con propuestas de modificación de la legislación europea o de que sea interpretada de forma diferente. Las dificultades que pueden aparecer en Europa con una aplicación estricta de la legislación existente aparecen al considerar ejemplos del uso de la edición genómica que están ya en el laboratorio y los proyectos existentes para resolver problemas de la actual agricultura.

Las tecnologías CRISPR/Cas9 están revolucionando la mejora de las plantas de cosecha

Las tecnologías derivadas de CRISPR/Cas9, en continua evolución, ofrecen alternativas eficientes a la mejora de las plantas de cosecha y de sus frutos que son fuente importante de nutrientes, vitaminas y minerales. Algunos de esos frutos como los dátiles, la fruta del pan y especialmente las bananas, son alimentos básicos en amplias áreas de Asia, África y Sudamérica. Por su parte, el tomate, que es el cultivo hortícola más importante a nivel mundial, aporta distintos micronutrientes y vitaminas a la dieta. El mayor productor de tomate es China que produce 50 millones de Tn. de un total mundial de 165 millones de Tn. No es extraño pues, que investigadores y empresas de alimentación estén utilizando estas tecnologías para la mejora de cosechas que son fundamentales para la Seguridad Alimentaria.

En el año 2014 se publicó el primer trabajo que utilizaba CRISPR/Cas9 para editar el gen *Argonaute 7* de tomate. Demostrado el buen **funcionamiento de la técnica**, desde entonces, se han publicado numerosos trabajos referidos a la obtención de plantas resistentes a estrés abiótico (frío, calor y sequía); biótico (causados por virus, bacterias o hongos); mejora en la calidad de los frutos (aumento de nivel de metabolitos como licopeno, antocianinas, ácido málico); cambios del color del fruto (amarillos, rosa o púrpura); frutos partenocárpicos para la industria del procesado; frutos de mayor duración; frutos con mayor número de lóculos entre otras características (Wang, T., *et al.*, 2019). Incluso se ha publicado un trabajo que demuestra que se puede acelerar la domesticación del tomate, un proceso que ha llevado al hombre varios miles de años, mediante la edición simultánea de tan sólo cuatro genes (Li, T., *et al.*, 2018).

Veamos cómo contribuyen estas tecnologías al desafío que supone evitar la desaparición de las cosechas de bananos.

Los bananos

La Organización Mundial para la Agricultura y la Alimentación (FAO) nos insta a conseguir la Seguridad Alimentaria, entendida como la situación en la que todas las personas, en todo momento, tengan acceso físico y económico a suficiente alimento, seguro y nutritivo, para satisfacer sus necesidades alimenticias y sus preferencias, con el objeto de llevar una vida activa y sana. Entre los cultivos básicos para conseguir la Seguridad Alimentaria se encuentra el banano, que se cultiva en todas las regiones tropicales y subtropicales constituyendo el cuarto cultivo alimentario por detrás tan sólo del arroz, el trigo y el maíz.

Los bananos, incluidos los plátanos y otros bananos de cocción son fundamentales para la Seguridad Alimentaria, especialmente en países en vías de desarrollo, donde se practica la agricultura de subsistencia. Se trata de un cultivo principalmente de África y América latina, que ocupa unos diez millones de hectáreas con una producción anual de cien millones de toneladas y que forma parte de la dieta básica de cuatrocientos millones de personas.

Los bananos que se cultivan suelen ser poliploides y se reproducen asexualmente aprovechando los vástagos que crecen a partir de tallos subterráneos. Se trata de un cultivo perenne y los racimos de plátanos maduran en un año. La reproducción asexual, clónica, de las variedades comerciales excluye, en la práctica, las técnicas de mejora clásicas basadas en la mutagénesis y el cruce sexual.

Las enfermedades fúngicas son una grave amenaza para el cultivo del banano.

La reproducción vegetativa de las variedades vegetales de élite garantiza la homogeneidad de características importantes en alimentación como son la productividad y la calidad de los frutos. Sin embargo, generan poblaciones de individuos que son también homogéneas en características indeseadas como pueda ser la susceptibilidad a enfermedades. Es el caso de los bananos, que ya sufrieron una enfermedad devastadora causada por *Fusarium oxysporum* f. sp. cubense (Foc race 1), llamada el Mal de Panamá, que devastó las plantaciones de bananos del cultivar Gros Michel en Sudamérica y América Central. Este cultivar fue sustituido por otro, denominado Cavendish resistente a dicha raza fúngica y que se ha convertido en el mayoritario en todo el mundo, ya que supone más del 40% de la producción mundial y prácticamente la totalidad de las exportaciones anuales de banano que tienen un valor de unos ocho mil millones de dólares.

A principios de los años 90 se detectó en el Sudeste asiático una raza nueva de este hongo, Foc tropical race 4 (TR4) que es letal para el cultivar Cavendish así como para otros cultivares minoritarios. Esta raza de *Fusarium* está destruyendo las plantaciones de Cavendish en Indonesia, Malasia, China, Filipinas, Australia y Mozambique. Además, se ha detectado ya en países como Jordania, Pakistán y Líbano. Recientemente el gobierno colombiano ha declarado una emergencia nacional tras confirmar la presencia de una enfermedad fúngica que podría ser causada por la raza TR4 en las zonas de cultivo americanas, por lo que la producción global de bananos está en riesgo. Más del 80% de los cultivares de banano que se producen a nivel mundial son susceptibles a TR4 por lo que supone una amenaza directa también para América Latina y el Caribe (Bermúdez-Carabaloso, I., 2014). No se ha encontrado ningún fungicida que permita un control químico del hongo que permanece en suelos infectados por periodos superiores a treinta años, por lo que urge la obtención de nuevas variedades resistentes.

El papel de la edición genómica para obtener plataneras resistentes a enfermedades

Mediante técnicas de ingeniería genética utilizando sistemas de transformación mediados por *Agrobacterium* se ha conseguido en los últimos años aumentar el contenido de micronutrientes de los frutos, retrasar su maduración o incorporar resistencias a virus, hongos y bacterias (Beltrán, 2018; Naim *et al.*, 2018 y referencias citadas). Con el objetivo de desarrollar técnicas de edición genómica basadas en el sistema CRISPR/Cas9, estos autores editaron el exón 1 del gen *Phytoeno desaturasa* (*Pds*) en el cultivar Williams de bananos Cavendish, consiguiendo de manera muy eficaz modificaciones trialélicas que conducen al desarrollo de albinismo y enanismo como era

de esperar. Estos resultados abren la puerta al uso de tecnologías CRISPR/Cas9 para generar mutaciones deseadas sin introducir material genético exógeno.

Las técnicas de mejora clásica para obtener plantas del cultivar triploide Cavendish (AAA) resistentes a TR4 no son utilizables ya que la variedad es partenocárpica, estéril y se propaga vegetativamente. La única posibilidad de obtener bananos resistentes es introducir genes en su genoma que puedan proporcionar esa resistencia. Hasta el momento ha sido posible generar plantas de Cavendish transgénicas con resistencia a TR4 en plantaciones analizadas en campo durante tres años consecutivos (Dale *et. al.*, 2017). Se obtuvieron dos líneas resistentes, una que expresa el gen *RGA2* y otra que expresa el gen *Ced9*. *RGA2* es un gen aislado de una platanera diploide resistente a TR4, mientras que *Ced9* es un gen con actividad antiapoptótica aislado del nematodo *C. elegans*. Es interesante la observación de que en el cultivar Cavendish existen genes homólogos a *RGA2* aunque se expresan a un nivel muy bajo. Dale y colaboradores proponen utilizar la tecnología CRISPR/Cas9 de edición genómica no para insertar gen alguno en las plataneras, sino para lograr una expresión mucho mayor de los homólogos de *RGA2* lo que debería conducir a la obtención del cultivar Cavendish no transgénico resistente a TR4.

La tecnología CRISPR/Cas9 más que una promesa para mejorar las plataneras

Los cultivares de bananas son clones poliploides que derivan de *Musa accuminata* (genoma A) y/o de *Musa balbisiana* (genoma B). Si en vez de plantearnos introducir resistencia a enfermedades en un cultivar poliploide, estéril y reproducido vegetativamente como es el caso del cultivar Cavendish, nos dirigimos a fuentes de germoplasma diploides o triploides que puedan ser de utilidad en programas de mejora, nos encontramos con otro tipo de problemas. Por ejemplo, la presencia del *banano streak virus* (eBSV) en el genoma B del tipo de banana conocido como plantain (AAB) es un desafío para la obtención y diseminación de híbridos, ya que en condiciones de estrés eBSV produce partículas virales y la correspondiente sintomatología. Así, el uso de los progenitores *Musa balbisiana* y sus derivados queda excluido de los programas de mejora ya que disponen al menos de un genoma B. Tripathi *et al.*, (2019) han desarrollado una estrategia de edición mediante CRISPR de las secuencias del virus que impiden la transcripción y la traducción del virus en proteínas funcionales. Así, obtuvieron líneas del plantain Gonja Manjaya con mutaciones en los lugares elegidos de la secuencia de eBSV. El 75% de los eventos editados consiguieron que las plantas se mantuvieran asintomáticas en condiciones de estrés hídrico revirtiendo su capacidad de convertirse en partículas virales infecciosas. Tiene interés recordar aquí que Tripathi y colaboradores desarrollan sus trabajos en el “Institute of Tropical Agriculture” de Nairobi en Kenya lo que demuestra que las tecnologías de edición genómica se pueden implementar en los laboratorios de países en desarrollo para hacer frente a emergencias alimentarias.

5. RIESGOS JURÍDICOS RELATIVOS A LA DEFINICIÓN, DENOMINACIÓN Y CATEGORIZACIÓN QUE PLANTEAN LAS TÉCNICAS DE EDICIÓN GENÓMICA

En los puntos anteriores del presente documento, se explicita la posición de los científicos sobre la identidad génica de las plantas producidas por las nuevas técnicas de edición genómica en relación a su definición en la categorización y etiquetado. Admitida científicamente la diferencia entre el concepto clásico de Organismos Modificados Genéticamente y del “gene editing”, hay que precisar dada la complejidad del tema, los matices que hacen referencia a aspectos sociales o económicos para clarificar y evitar la confusión, en los errores de dicha categorización.

Uno de los principios fundamentales de la **legislación alimentaria** es, además de asegurar la seguridad e inocuidad de los alimentos, la correcta información a los consumidores. En este sentido existen numerosas sentencias del Tribunal de Justicia de la Unión Europea (TJUE) en las que no solo se considera ilegal la infracción del principio de veracidad, en el sentido de otorgar cualidades de excelencia a un producto que no las tiene, como por el contrario utilizar denominaciones o categorizaciones que supongan un detrimento de la percepción por parte del consumidor del nivel de calidad, cualidades o características del producto [véanse por ejemplo las sentencias del TJUE “Sucedáneos de chocolate” (España) y “Chocolate puro” (Italia), ambas de 2003].

En este mismo sentido la sentencia “Cassis de Dijon”, en la que se consagró el principio de reconocimiento mutuo, se trató en especial de la denominación de los productos, cuando podía suponer un detrimento de la apreciación que hace el consumidor sobre el producto en cuestión.

La legislación alimentaria de los EE.UU. también se basa fundamentalmente en los mismos principios de veracidad y de protección de la *autenticidad* del producto, protegiéndolos de denominaciones o categorizaciones peyorativas; y ha sido con este planteamiento que ya se ha tomado una decisión sobre los vegetales obtenidos por edición genómica (técnicas CRISPR). También Japón o Argentina entre otros países, se han alineado con esta orientación jurídica.

Es evidente pues, que calificar o incluir en una categoría que pudiera tener un carácter directa o indirectamente peyorativo o injustificadamente negativo a los productos de edición genómica (CRISPR y otros), constituiría una **infracción al principio de veracidad y de seguridad jurídica**, en tanto en cuanto podría influir potencial y negativamente en la percepción del consumidor. Además, el Reglamento UE relativo a las prácticas comerciales desleales, prohíbe precisamente este tipo de infracciones, si pueden influir en la decisión de compra del que adquiere productos o servicios, incluyendo, por supuesto, los alimenticios.

Además, al reducir la gama de productos que el **consumidor** puede estar dispuesto a comprar, también **se influye negativa y desventajosamente** en un principio muy importante en el ámbito alimentario, que es el de ofrecer en todos los eslabones de la cadena alimentaria una amplia gama de productos, de modo que se garantiza así, la

disponibilidad de alimentos (Food Security) y, en un sentido más amplio, la credibilidad de la comunidad científica y de las administraciones responsables de la seguridad alimentaria (Food Safety).

Lamentablemente en la UE, y a una pregunta concreta al respecto, la respuesta oficial, muy reciente (7/Nov/2019), del Comisario en funciones Mr. Andriukaitis se indicaba textualmente: *“The Commission would like to clarify that there are no plans to put forward new legislative proposals concerning the legislation on GMOs under the current College of Commissioners”*.

Sin embargo, hemos de esperar que se continuará trabajando con el respaldo de la ciencia y la tecnología, en el reto de ofrecer alimentos seguros y suficientes a toda la población, con un enfoque de sistema alimentario global sostenible, basado en la confianza del ciudadano e informándole adecuadamente.

6. CONCLUSIÓN

Las tecnologías de edición genómica derivadas de CRISPR/Cas9 están demostrando un **gran potencial** para enfrentarse a distintos desafíos que ponen en cuestión la Seguridad Alimentaria en un mundo cuya población seguirá creciendo hasta superar los 10.000 millones de personas hacia finales del presente siglo.

Hemos tomado el caso del tomate y el ejemplo del banano como paradigmáticos, al formar parte de la dieta básica de muchos millones de personas, sin embargo, desde el año 2014 están apareciendo en la bibliografía científica numerosas publicaciones que hacen referencia a importantes avances del uso de la **edición genómica** para desarrollar tolerancia a estreses bióticos y abióticos en otras especies cultivadas en zonas tropicales como la mandioca, el cacao, el algodón, el arroz o el trigo (Haque, E., *et al.*, 2018 y referencias incluidas).

Algunos de estos desafíos necesitan respuestas rápidas que como hemos visto la tecnología CRISPR/Cas9 pueden proporcionar. Para ello, es necesario, como **reclama la comunidad científica**, que las plantas obtenidas por la edición de genomas mediada por CRISPR /Cas9 conducente a la eliminación de genes o secuencias de ADN indeseadas, que en muchos casos son eventos idénticos a los que suceden en la naturaleza, **no sean consideradas como plantas transgénicas**.

Finalmente, de acuerdo con los progresos realizados en disciplinas como nutrigenética o la nutrigenómica, en las técnicas de secuenciación masiva, y en las técnicas de edición de genomas, podemos ser optimistas sobre un **futuro biotecnológico** de apoyo a la Alimentación y a la Seguridad Alimentaria. Para que ello sea posible, se tienen que producir cambios significativos de carácter socioeconómico, regulatorio, político y ético.

Solo desde un **enfoque de sistema alimentario global sostenible**, considerando la disponibilidad de alimentos, la economía, las políticas y la cultura en armonía, con el

respaldo de la ciencia, la tecnología y la actividad empresarial responsable, podremos afrontar con un mínimo de garantías los retos alimentarios del Siglo XXI.

Referencias

Informes relativos a la edición genómica:

Academias:

EASAC: <https://easac.eu/publications/details/easac-and-the-new-plant-breeding-techniques/> (consulta oct. 2019)

The Royal Society: <https://royalsociety.org/topics-policy/publications/2017/consultation-reponse-february-genomics-and-genome-editing/> (last check oct. 2019)

Comités de Ética:

Comité d'Éthique INRA-CIRAD-IFREMER : <http://institut.inra.fr/Missions/Promouvoir-ethique-et-deontologie/Avis-du-comite-d-ethique/Questions-ethiques-et-politiques-posees-par-l-edition-du-genome-des-vegetaux> (last check oct. 2019)

Comunidad Científica:

EPSO: [https://epsoweb.org/epsoweb/epsoweb-statement-on-the-court-of-justice-of-the-eu-ruling-regarding-mutagenesis-and-the-gmo-directive/2019/02/19/](https://epsoweb.org/epsoweb/epsoweb-epsoweb-statement-on-the-court-of-justice-of-the-eu-ruling-regarding-mutagenesis-and-the-gmo-directive/2019/02/19/) (last check oct. 2019)

<http://www.fao.org/3/y5102s/y5102s03.htm> (last check oct. 2019)

Institutos de Investigación en Plantas:

<http://www.vib.be/en/news/Pages/Open%20Statement%20for%20the%20use%20of%20genome%20editing%20for%20sustainable%20agriculture%20and%20food%20production%20in%20the%20EU.aspx> (last check oct. 2019)

Bibliografía

BELTRAN, J.P. (2018). Cultivos transgénicos. 126pp. ISBN : 978-84-00-10312-5. Editorial Catarata- CSIC.

BEVAN, M., BANCROFT, I., 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. DECLERCK, 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. MULLER AUER, 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, SCHUELLER, C., CHALWATZIS, N. Analysis of 1.9 Mb of contiguous sequence from chromosome 4 of Arabidopsis thaliana. (1998). The EU Arabidopsis Genome Project. *Nature*, 391:485-488.

BERMÚDEZ-CARABALLOSO, I. (2014). Herramientas biotecnológicas para el combate de la raza 4 Tropical de *Fusarium oxysporum* f.sp. *cubense* en *Musa* spp. *Biotecnología Vegetal* 14 (4): 195-202.

CASACUBERTA, JM., PUIGDOMÈNECH, P., (2018). Proportionate and scientifically sound risk-assessment of gene-edited plant. *EMBO Reports*, 10: e46907.

CLOTET, R., COLOMER, Y., MAYOR, F., (2010). Global Food Security: Ethical and legal challenges. Human development and food: a global vision. Wageningen Academic Publishers: 25-30.

COLOMER, Y., CLOTET, R., GONZÁLEZ, L. (2016). El Sistema Alimentario: globalización, sostenibilidad, seguridad y cultura alimentaria. Thomson Reuters - ARANZADI

DALE, J., JAMES, A., PAUL, J-Y., KHANNA, H., SMITH, M., PERAZA-ECHEVERRIA, S., GARCÍA-BASTIDAS, F., KEMA, G., WATERHOUSE, P., MENGERSEN, K., HARDING, R. (2017). *Nature Communications* 8:1496. DOI:10.1038/s41467-017-01670-6.

HAQUE, E., TANIGUCHI, H., HASSAN, M. M., BHOWMIK, P., KARIM, M.R., SMIECH, M., ZHAO, K., RAHMAN, M., ISLAM, T. (2018). Application of CRISPR/Cas9 genome editing technology for the improvement of crops cultivated in tropical climates: recent progress, prospects and challenges. *Frontiers in Plant Science* 9: 1-12.

INTERNATIONAL RICE GENOME SEQUENCING PROJECT. The map-based sequence of the rice genome. (2005). *Nature* 436:793–800. LI, T., YANG, X., YU, Y., SI, X., ZHAY, X., XHANG, H., DONG, W., GAO, C., XU, C. (2018). Domestication of wild tomato is accelerated by genome editing. *Nature Biotechnology* 36 (12): 1160-1163.

MA, X., ZHANG, Q., ZHU, Q., LIU, W., CHEN, Y., QIU, R., WANG, B., YANG, Z., LI, H., LIN, Y., XIE, Y., SHEN, R., CHEN, S., WANG, Z., CHEN, Y., GUO, J., CHEN, L., ZHAO, X., DONG, Z., LIU, Y.G. (2015). A Robust CRISPR/Cas9 System for Convenient, High-Efficiency Multiplex Genome Editing in Monocot and Dicot Plants. *Mol Plant*. 8:1274-84.

MARTIN, R., CLOTET, R., COLOMER, Y. (2020). Education to create a sustainable global food system *Humanist Futures: Perspectives from UNESCO Chairs and UNITWIN Networks on the futures of education*. Paris, UNESCO

NAIM, F., DUGDALE, B., KLEIDON, J., BRININ, A., SHAND, K., WATERHOUSE, P., DALE, F. (2018). Gene editing the phytoene desaturase alleles of Cavendish banana using CRISPR/Cas9. *Transgenic Research* 27:451-460.

NEKRASOV, V., STASKAWICZ, B., WEIGEL, D., JONES, J.D., KAMOUN, S. (2013). Targeted mutagenesis in the model plant *Nicotiana benthamiana* using Cas9 RNA-guided endonuclease. *Nature Biotechnol.*, 31:691-693.

TRIPATHI, J.N., NTUI, V.O., RON, M., MUIRURI, S.K., BRITT, A., TRIPATHI, L. (2019). CRISPR/Cas9 editing of endogenous banana streak virus in the B genome of *Musa* spp. overcomes a major challenge in banana breeding. *Communications Biology* 2:46. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0288-7>. www.nature.com/com/commsbio (last check oct. 2019)

VOYTAS, D.F., GAO, C.(2014) Precision genome engineering and agriculture: opportunities and regulatory challenges. *PLoS Biol*. 10:12.

WANG, T., ZHANG, H., ZHU, H. (2019). CRISPR technology is revolutionizing the improvement of tomato and other fruit crops. *Horticulture Research* 6: 77 <https://doi.org/10.1038/s41438-019-0159-x>. (consulta oct. 2019)

WOO, J.W., KIM, J., KWON, S.I., CORVALÁN, C., CHO, SW., KIM, H., KIM, S.G., KIM, S.T., CHOE, S., KIM, J.S. (2015). DNA-free genome editing in plants with preassembled CRISPR-Cas9 ribonucleoproteins. *Nature Biotechnol.* 33:1162-4.