

# Member State questionnaire on new genomic techniques to contribute to a Commission study requested by the Council

Fields marked with \* are mandatory.

## Questionnaire on new genomic techniques to contribute to the study requested by the Council

endorsed in the Joint Working Group of GMO competent authorities on new genomic techniques on 15 January 2020

### I n t r o d u c t i o n

With this questionnaire the Commission is collecting contributions from Member States competent authorities to respond to the Council's request[1] for "a study in light of the Court of Justice's judgment in Case C-528/16 regarding the status of novel genomic techniques under Union law" (i.e. Directive 2001/18/EC, Regulation (EC) 1829/2003, Regulation (EC) 1830/2003 and Directive 2009/41/EC). The scope of the study goes beyond new mutagenesis techniques, as there are other new techniques, for which the Council seeks clarification. Therefore, the study covers all new genomic techniques, which have been developed a f t e r 2 0 0 1 .

For the purpose of the study, the following definition for new genomic techniques (NGTs) is used: techniques, which are capable to alter the genetic material of an organism and which have emerged or have been developed since 2001[2].

Unless specified otherwise, the term "NGT-products" used in the questionnaire covers plants, animals, micro-organisms and derived food and feed products obtained by NGTs for agri-food, medicinal and industrial applications and for research. GMO competent authorities are invited to seek input from other competent authorities when appropriate.

The questionnaire is meant to provide information primarily, but not exclusively, at national level. Please substantiate your replies with explanations, data and source of information as well as with practical examples, whenever possible. If a reply to a specific question only applies to a specific NGT, please indicate this in the reply. With regard to agri-food applications, replies may include considerations on specific sectors, such as the organic sector.

Please indicate which information should be treated as confidential in order to protect the commercial

interests of a natural or legal person. Personal data, if any, will be protected pursuant to Regulation (EU) 2018 / 1725 [ 3 ] .

[1] Council Decision (EU) 2019/1904, OJ L 293 14.11.2019, p. 103-104, <https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2019/1904/oj>

[2] Examples of techniques include: 1) Genome editing techniques such as CRISPR, TALEN, Zinc-finger nucleases, mega nucleases techniques, prime editing etc. These techniques can lead to mutagenesis and some of them also to cisgenesis, intragenesis or transgenesis. 2) Mutagenesis techniques such as oligonucleotide directed mutagenesis (ODM). 3) Epigenetic techniques such RdDM. Conversely, techniques already in use prior to 2001, such as Agrobacterium mediated techniques or gene gun, are not considered NGTs.

[3] Regulation (EU) 2018/1725 of the European Parliament and of the Council of 23 October 2018 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data by the Union institutions, bodies, offices and agencies and on the free movement of such data, and repealing Regulation (EC) No 45/2001 and Decision No 1247/2002/EC, OJ L 295, 21.11.2018, p. 39–98

### *I n s t r u c t i o n s*

*Please note that the survey accepts a maximum of 5000 characters (with spaces) per reply field. You might be able to type more than 5000 characters, but then the text will not be accepted when you submit the questionnaire. You will also receive a warning message in red colour below the affected field .*

*You have the option to upload supporting documentation in the end of each section. You can upload multiple files, up to the size of 1 MB. However, note that any uploaded document cannot substitute your replies, which must still be given in a complete manner within the reply fields allocated for each question .*

*You can share the link from the invitation email with another colleague if you want to split the filling-out process or contribute from different locations; however, remember that all contributions feed into the same single questionnaire .*

*You can save the draft questionnaire and edit it before the final submission .*

*You can find additional information and help here: <https://ec.europa.eu/eusurvey/home/helpparticipants>*

***Participants have until 30 April 2020 (closure of business) to submit the questionnaire via EUsurvey.***

## **QUESTIONNAIRE**

\* Which Member State are you representing?

Spain

## A - Implementation and enforcement of the GMO legislation with regard to new genomic techniques

---

**\* 1. Have you been consulted by companies/organisations/research institutes for regulatory advice or another issue on products developed or to be developed by NGTs ?**

- Yes  
 No

**\* Please provide details on the request**

Sí, se han recibido consultas sobre las siguientes cuestiones:

Requisitos para realizar ensayos de liberación voluntaria y comercialización de plantas obtenidas por nuevas técnicas genómicas (NGT).

Aplicación de la normativa y requisitos de autorización en el caso de medicamentos para uso humano.

Asesoramiento para cumplimentar la información relativa a la evaluación de riesgo, por ejemplo, en ausencia de un organismo donante.

Medidas para garantizar el control en frontera de la posible entrada de productos obtenidos por NGT no autorizados.

Valoración sobre si una técnica concreta estaba incluida dentro de las nuevas técnicas de mutagénesis que si tienen que ser reguladas en el sentido del dictamen del Tribunal de Justicia de la UE sobre mutagénesis dirigida.

Cumplimiento de la obligación de aportar un método de detección validado como parte del proceso de autorización, que cumpla los requisitos exigidos y las directrices incluidas en las guías del Laboratorio Europeo de Referencia.

**\* 2. Have you taken specific measures (other than inspection) related to the application of the GMO legislation to NGT-products?**

- Yes  
 No

**\* Please describe the measures and, if possible, their effectiveness**

A continuación, se describen las medidas que se han realizado/valorado en este ámbito:

1.- Divulgar las conclusiones de la Sentencia sobre la regulación de los productos obtenidos por NGT, puesto que, de conformidad con la normativa europea, los operadores son los responsables de poner en el mercado productos que cumplan todos los requisitos legales.

Las autoridades nacionales competentes han participado en diversos foros, jornadas, debates organizados por los operadores sobre esta cuestión. Además, se han adoptado las siguientes medidas:

Organización de una Jornada en el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación para agentes del medio rural sobre estas tecnologías (junio 2019).

<https://www.mapa.gob.es/es/agricultura/temas/biotecnologia/mejora-genetica/>.

Organización de una Jornada sobre la aplicación de la normativa de OMG en ensayos clínicos para el sector farmacéutico, centros de investigación y hospitales en el Ministerio para la Transición Ecológica y Reto Demográfico (noviembre 2019).

Informar sobre la sentencia y regulación de las NGT en la reunión del Comité Científico de la Agencia

Española de Seguridad Alimentaria celebrada el pasado 4 de marzo de 2020. El Comité proporciona informes científicos en materia de seguridad alimentaria y nutrición a la Agencia.

Habilitación de un apartado específico en la página web del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación sobre estas tecnologías (agosto de 2019). <https://www.mapa.gob.es/es/agricultura/temas/biotecnologia/mejora-genetica/>

2.- Se está valorando ampliar la información en los documentos de acompañamiento de los productos para su uso/comercialización.

En el caso de alimentos, piensos y semillas, los operadores tienen obligación de declarar si el producto que quieren introducir en el mercado es un OMG, incluyendo aquellos que se hubieran obtenido por NGT. El resto de los productos, incluyendo los obtenidos por las técnicas de modificación genética que se excluyen de la legislación (por ejemplo mutagénesis “clásica”), no tienen que aportar ninguna documentación concreta que certifique que no son OMG, salvo en casos particulares en los que se puede exigir pruebas documentales o analíticas (productos ecológicos, productos sometidos a alertas o disposiciones reforzadas de control y semillas de las especies incluidas en el plan de control nacional...). Como complemento a estas obligaciones, se está estudiando la posibilidad de exigir a los operadores, que quieran comercializar productos que se ajusten a la definición de OMG del artículo 2 de la Directiva 2001/18/CE, que incluyan en los documentos de acompañamiento una mención/descripción de la tecnología empleada para producir la modificación genética.

Otro aspecto a considerar sería valorar la información ya existente sobre las características útiles incluidas en los productos y, en los casos en los que dicha información no se incluya en el etiquetado, solicitarla.

3.- Aprovechar la información derivada del cumplimiento de las obligaciones de trazabilidad de productos y procesos. Los requisitos de trazabilidad actuales sobre alimentos y piensos nos podrán aportar información sobre todos los eslabones que han participado en el proceso de comercialización, incluyendo los proveedores del país de origen. Esta información puede ser útil desde el punto de vista del análisis de riesgo (valorar, por ejemplo, si son operadores que trabajan con estas tecnologías o si están localizados en zonas dónde se cultivan/crían organismos obtenidos con estas tecnologías).

4.- Estudiar otras fuentes de información como la procedente de bases de datos de patentes o de la información de la que, en su caso, se disponga con la aplicación de la legislación en materia de acceso a recursos genéticos para su utilización.

Por último, en el caso de medicamentos de uso humano y veterinarios no se han adoptado medidas concretas, se aplica la legislación sectorial y las inspecciones de estos fabricantes y medicamentos ya incluyen protocolos de trazabilidad.

\* What best practices can you share?

Se han descrito en el punto anterior.

\* 2 bis. Have you encountered any challenges or limitations, including administrative burden or costs?

- Yes  
 No

\* Please describe

Se describen las limitaciones para las medidas descritas en los apartados anteriores:

1. Ampliar la información en los documentos de acompañamiento de los productos, incluyendo la tecnología empleada para producir la modificación genética:

Sólo será útil para identificar documentalmente ciertos casos en los que los productos obtenidos por NGT se hubieran considerado de forma voluntaria o involuntaria como productos convencionales.

Se debe decidir qué información concreta se debe aportar para que ésta sea útil para el control (armonización para toda la UE para que no se vea afectado el buen funcionamiento del mercado). Se necesita personal formado para que sepa interpretar esta información.

2. Valorar características útiles incluidas en los productos. Se necesitan bases de datos actualizadas con productos obtenidos por NGT en las que se especificasen sus características útiles, y personal formado para interpretar esta información. No sería suficientemente robusto, por sí mismo, como para iniciar un procedimiento sancionador puesto que dichas características también podrían introducirse por técnicas no sujetas a las obligaciones de la Directiva 2001/18/CE.

### 3. Trazabilidad .

La experiencia del RASFF pone de manifiesto que durante el proceso de comercialización intervienen muchos operadores y se producen muchas actividades, incluso sin que la mercancía se mueva del sitio. En muchas ocasiones los datos se proporcionan en formatos no manejables, por lo que controlar todos estos factores de forma sistemática es imposible y una carga administrativa desproporcionada.

Se requiere información sobre las empresas, productores, operadores, zonas de producción o de cría en las que se utilizan NGT y que ésta se vaya actualizando periódicamente.

Se requiere formación de los inspectores para poder interpretar los datos referidos a la información anterior, asumiendo que, como se indica, es una carga administrativa desproporcionada.

El análisis de estos datos sólo aportará indicios o sospechas, pero nunca pruebas fehacientes para detectar un posible incumplimiento.

Por lo que respecta a la trazabilidad genealógica de animales o sus productos germinales obtenidos por NGT se requerirá establecer un registro genealógico de los mismos, así como pruebas de filiación. No es posible hacer una estimación sin determinar a qué sectores afectaría y cuál sería el porcentaje de animales y sus descendientes a seguir. No obstante, a la hora de analizar sus repercusiones en cuanto a medios y personal podría tomarse como ejemplo el informe para la trazabilidad de animales clonados y sus descendientes.

(<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/c8dea7a6-bb54-11e5-bfdd-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-117742549>)

4.- Bases de datos de patentes o información relacionada con la aplicación de la legislación en materia de acceso a recursos genéticos para su utilización. Las bases de datos de patentes nos podrían dar una idea sobre qué operadores podrían estar utilizando estas tecnologías y cuál podrían comercializarse, pero no es una prueba robusta que permita iniciar un procedimiento sancionador por sí misma. Por otro lado, en el caso de España, el Real Decreto 124/2017, de 24 de febrero, relativo al acceso a los recursos genéticos procedentes de taxones silvestres y al control de su utilización, establece los requisitos para presentar una solicitud de acceso. En esa solicitud se debe aportar un mínimo de información sobre la utilización y generalmente se requiere datos sobre las técnicas moleculares o prácticas que implican una utilización de recursos genéticos. Una norma similar se va a aprobar en los próximos días para los recursos fitogenéticos para la agricultura y alimentación. No obstante, la información que se pudiera obtener por esta vía es limitada a efectos de iniciar un expediente sancionador por los motivos expuestos con anterioridad y también porque no hay uniformidad entre los países firmantes del Protocolo de Nagoya en la regulación del acceso a los recursos genéticos y, por tanto, en la información que se solicita para cada uso.

\* How could these challenges or limitations be overcome?

Ya se ha mencionado en la pregunta anterior. Es importante destacar una limitación general para todas estas medidas relacionadas con la búsqueda de información o indicios sobre el posible uso de NGT. Esta limitación está conectada directamente con las características de los planes de control oficial. Dichos

planes, además de la normativa de OMG, incluyen muchos programas orientados a controlar el cumplimiento de la legislación europea y tienen una serie de recursos humanos y financieros. Por tanto, elevar las cargas administrativas para el control de los productos obtenidos por NGT, en detrimento de otros controles oficiales, se debería hacer siempre sobre la base de una evaluación de riesgo que así lo justifique, si no se quiere perder la eficacia de los planes de control.

**\* 3. Have you adapted your inspection practices to cover all NGT-products and to ensure the enforcement of traceability requirements?**

- Yes  
 No

- \* Please describe these practices (e.g. adaptation of multiannual control plans) and, if possible, their effectiveness (including of physical checks)

Las prácticas de inspección actuales que los Estados Miembros han puesto en marcha para el control de la cadena alimentaria contemplan ya inspecciones en todos los eslabones (semillas, alimentos y piensos) y en las diferentes operaciones (importación, comercio nacional y mercado intracomunitario). Durante los controles se pretende detectar la presencia de organismos no autorizados para su comercialización en la UE, y verificar el cumplimiento de los requisitos de etiquetado y trazabilidad de los productos en el caso de que sí estén autorizados para su comercialización en la UE. Por tanto, el alcance de las prácticas de inspección sería totalmente aplicable a los productos obtenidos por NGT y no haría falta cambiarlo.

Durante los controles, se necesita aplicar estrategias que permitan tener una certeza documental, física y/o analítica lo suficientemente robusta sobre el incumplimiento de la normativa para iniciar un procedimiento sancionador. De esta forma se realizan controles documentales, de identidad y también controles físicos de laboratorio que pueden ser aleatorios o por sospecha en base a incumplimientos previos o notificaciones de alerta. La necesidad de adaptar las prácticas de inspección varía notablemente en cada circunstancia, como se expondrá a continuación.

En el caso de que las inspecciones se realicen para detectar organismos obtenidos por NGT no autorizados, los controles documentales nos podrían proporcionar información sobre la tecnología empleada para obtenerlos y las características útiles del producto, en el caso de que se solicitase esta información concreta. Además, gracias a las obligaciones en materia de trazabilidad, se podrá conocer el proveedor en el país de origen durante la importación y los diferentes operadores que han participado en las distintas fases de producción, distribución y comercialización. Como ya se ha indicado previamente, la información que puede aportar la consideración de estos datos para el análisis del riesgo es limitada, supone una carga administrativa elevada (gran número y diversidad operadores y operaciones) y en cualquier caso sería insuficiente como prueba para iniciar un procedimiento sancionador. Por tanto, sería necesario recurrir a pruebas de laboratorio para contar con suficientes indicios que den garantías ante un procedimiento sancionador. La detección de OMG obtenidos por NGT en laboratorio tiene muchas limitaciones, tal y como se ha puesto de manifiesto en el informe de la Red Europea de Laboratorios. Esta detección sólo podría intentarse en aquellos casos en los que se dispone de información sobre la modificación realizada, pero ésta en algunos casos no sería suficiente para poder identificar y asegurar que el nuevo OMG ha sido obtenido por NGT. En la pregunta 3 bis y en un anexo que se adjunta se detallan todas las limitaciones.

En el caso de que las inspecciones se realicen para verificar el cumplimiento de los requisitos de etiquetado y trazabilidad de los productos obtenidos por NGT autorizados, es importante tener en cuenta que se establece un umbral de presencia adventicia o accidental para el etiquetado del 0,9% para alimentos y piensos de OMG autorizados. El control del cumplimiento de dicho umbral sólo podrá hacerse por pruebas de laboratorio.

\* What best practices can you share?

Ya se ha descrito en el apartado anterior

\* Have the adapted inspection practices created additional requirements/burden for operators and/or public authorities?

- Yes  
 No

\* Please provide concrete examples/data

Se ha descrito en la pregunta 2 (búsqueda de información o indicios a partir del análisis documental y de trazabilidad), en el apartado anterior de la pregunta 3 y se expondrá también en el apartado de esta pregunta sobre los desafíos y limitaciones (3 bis).

No obstante un factor importante que condiciona la eficacia de los controles, especialmente en frontera, es el tiempo en el que el producto tiene que estar inmovilizado a la espera de obtener resultados de la inspección que permitan su comercialización o su rechazo. Si los tiempos son mayores, porque la carga administrativa de los controles se incrementa o se complica con nuevos requerimientos o con técnicas de laboratorio de mayor duración, además de un incremento en los gastos derivados de la inmovilización para productos perecederos, se podría poner en riesgo su calidad y viabilidad y, por tanto, reducirse el valor del producto de forma parcial o incluso total. En este escenario, es preciso valorar si el incremento de esta carga administrativa y de la complejidad de los controles se justifica desde el punto de vista de que su aplicación podría permitir obtener pruebas fehacientes para iniciar un procedimiento sancionador ante un posible incumplimiento y reforzar así el cumplimiento de la legislación.

A esto habría que sumar la carga administrativa que podría asociarse a intentar iniciar con éxito un procedimiento sancionador cuando no se dispone de ciertos resultados, de gran valor a la hora de confirmar posibles incumplimientos, como por ejemplo son los del análisis de laboratorio.

\* 3 bis. Have you encountered challenges or limitations, including administrative burden or costs?

- Yes  
 No

\* Please describe

En la pregunta 2 y en apartados anteriores se han descrito las limitaciones de ciertos aspectos de las prácticas de control oficial. A continuación, se enumeran a las que podrían enfrentarse los laboratorios y autoridades de control oficial y el laboratorio de europeo de referencia:

La práctica habitual para la detección de OMG en productos no declarados se basa en la utilización de pruebas de cribado para detectar elementos comunes y posteriormente se identifican y cuantifican los eventos específicos. Sin embargo, esta metodología, dirigida a optimizar recursos, tiene una aplicación limitada o más bien, prácticamente inexistente, en este caso.

Los laboratorios nacionales actualmente tienen personal y tecnología para analizar modificaciones mediante PCR convencional, PCR a tiempo real o análisis de SNP's (minisequenciación o secuenciación Sanger). Los laboratorios podrían validar los métodos, verificarlos internamente y acreditarlos para que estén estandarizados en todos los Estados Miembros, una vez el Laboratorio de Referencia Europeo proporcionase los datos sobre dichos métodos y el material de referencia. Sin embargo, la posibilidad de

disponer de esta información y este material se complica en muchos casos, como se indica en el informe elaborado por la Red ENGL y el JRC.

La mayoría de las técnicas de edición genética utilizadas en la obtención de OMG, no incluyen la inserción de material genético exógeno ya que por lo general la introducción de un “transgen” no es el objeto de la modificación. Por otro lado, en algunos casos en los que se utiliza ADN exógeno para obtener la modificación, éste no se encuentra en el producto final, por lo que no permanecen en el genoma de la planta “genes exógenos” que puedan ser utilizados como diana para la búsqueda de la modificación genética.

Generalmente la información disponible en el momento actual sobre los productos desarrollados por NGTs no es completa, no se indica cómo y dónde se producen exactamente las mutaciones (inserción /delección o pequeñas mutaciones), lo que dificulta la detección.

Por otro lado, llegado el caso de una planta en la que pueda detectarse una delección en un gen o un fragmento de ese gen, no hay manera fehaciente de decir si esa mutación ha sido inducida por manipulación génica o que es de origen natural seleccionada fenotípicamente.

En el caso de conocer la modificación y poder llegar a detectarlo, la realización de un ensayo cuantitativo dependerá de la existencia de métodos que cumplan los requisitos necesarios para hacerlo y de la disponibilidad de material de referencia. Esto es especialmente importante en el caso de los controles de trazabilidad y etiquetado.

En el caso de poder desarrollar métodos de detección, en algunos eventos deberían basarse en técnicas complejas de secuenciación que podrían requerir procedimientos de secuenciación masiva (NGS), lo que implicaría procesos analíticos mucho más largo, más costoso y personal especializado. Esto tiene consecuencias para la implantación de estas tecnologías en los laboratorios para llevar a cabo un adecuado control oficial. El coste administrativo y económico se incrementará debido a la necesidad de adquirir nuevos equipos y proceder a la formación de personal especializado, tanto por parte de los Estados Miembros, como por parte del Laboratorio Europeo de referencia.

La difícil tarea de detección de OMG no autorizados obtenidos por métodos convencionales, se agravaría en el caso de OMG obtenidos por edición genética de los que no dispusiéramos de información, ya que no contaríamos con ningún tipo de herramienta que nos sirviera como indicativo de sospecha de la presencia de un OMG.

Aunque se realizara una secuenciación completa del genoma para identificar posibles modificaciones, sería necesario tener información para compararla, por tanto, se debería contar con una base de datos actualizada periódicamente con datos sobre la secuenciación y la variabilidad individual de las diferentes especies. Sin embargo, actualmente esta información no está muy desarrollada.

En resumen, aun pudiendo detectar la modificación, en muchos casos sería imposible conocer el origen y, por tanto, disponer de pruebas fehacientes para iniciar con todas las garantías un procedimiento sancionador. Sería necesario tener en cuenta también el contexto del producto (trazabilidad), pero, aún con esos datos, no se podría afirmar que contamos con todas las garantías. Se añade un adjunto para ilustrar con ejemplos los desafíos de control para determinados productos conocidos obtenidos por NGT.

\* How could these challenges or limitations be overcome?

Se ha descrito en las preguntas y apartados anteriores.

\* **4. Do you have experience or information on traceability strategies, which could be used for tracing NGT-products?**

- Yes  
 No

\*

Please describe the traceability strategy, including details on the required financial, human resources and technical expertise required

Ya se ha mencionado este tema en las dos preguntas anteriores, señalando cuál serían las posibles modificaciones y mejoras, así como sus limitaciones desde el punto de vista práctico, tanto por su utilidad a la hora de poder disponer de pruebas no refutables para iniciar un procedimiento sancionador, como desde el punto de vista de los costes administrativos y económicos que supondría. A esto se suma la necesidad de contar con bases de datos actualizadas periódicamente y de fácil manejo con información sobre la posible producción, desarrollo, utilización y comercialización de productos obtenidos por NGT, así como sobre sus características útiles, patentes, etc, que actualmente no están disponibles.

\* What best practices can you share?

Se considera que, para garantizar el éxito de las estrategias de trazabilidad, un aspecto fundamental es involucrar a los operadores, para que proporcionen información de manera rápida y fiable y en un formato con el que se pueda trabajar (no jpg o pdf, por ejemplo).

\* 4 bis. Have you encountered any challenges or limitations, including administrative burden or costs?

- Yes  
 No

\* Please describe

Esta cuestión ya se ha respondido en preguntas anteriores

\* How could these challenges or limitations be overcome?

Esta cuestión ya se ha respondido en preguntas anteriores

\* **5. What other experience can you share on the application of the GMO legislation, including experimental releases (such as field trials and clinical trials), concerning NGT-products in the:**

- Agri-food sector?**  
 **Industrial sector?**  
 **Medicinal sector?**

Agri-food sector

Se aplica el principio caso por caso y la legislación de OMG a las notificaciones que pudieran presentarse de uso confinado o liberación voluntaria de productos obtenidos por NGT relacionadas con el sector agroalimentario. Se adjunta como anexo una tabla con las notificaciones para productos obtenidos por NGT presentadas y en su caso autorizadas en España con arreglo a la normativa vigente sobre OMG.

Industrial sector

Se aplica el principio caso por caso y la legislación de OMG a las notificaciones que pudieran presentarse de uso confinado o liberación voluntaria de productos obtenidos por NGT relacionadas con el sector industrial. Se adjunta como anexo una tabla con las notificaciones para productos obtenidos por NGT presentadas y en su caso autorizadas en España con arreglo a la normativa vigente sobre OMG.

#### Medicinal sector

Se aplica el principio caso por caso y la legislación de OMG a las notificaciones que pudieran presentarse de uso confinado o liberación voluntaria de productos obtenidos por NGT relacionadas con el sector médico. Se adjunta como anexo una tabla con las notificaciones para productos obtenidos por NGT presentadas y en su caso autorizadas en España con arreglo a la normativa vigente sobre OMG.

**\* 6. Have plant varieties obtained by NGTs been registered in national catalogues?**

- Yes  
 No

**\* 7. Do you require specific information in national catalogue when registering plant varieties obtained by NGTs?**

- Yes  
 No

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing*

The maximum file size is 1 MB

**b9cd3bf9-e65b-49f1-8d3b-7fd211e76a46/Anexo\_pregunta\_3.pdf**

**3ba5293c-bcf4-4135-b3ea-81b53fef91b3/Anexo\_pregunta\_5.pdf**

## B - Information on research and innovation

---

**\* 8. Have you supported with national funding programmes NGT-related research projects/programs (ongoing or finalised in the last 5 years), including on identification or traceability?**

- Yes  
 No

- \* Please provide an overview of the project/program including title of project, a brief summary with scope and objectives, the amount of national funding received and possibly specify if the receiving entity is public or private

Se incluyen en una tabla en un documento anexo.

- \* 8 bis. Please highlight the potential challenges encountered when supporting/funding NGT-related research and any consequences from these challenges.

The Spanish R&D programs have been financially supporting since 2013 a high number of projects including NGT-related research activities. A significant increase of projects that will be use NGT-related research is

expected in the next years since these technologies have an enormous potential as genetic tools to develop R&D programs in different fields like agriculture, biotechnology and human health, among others. NGT are now considered essential tools in these R&D programs since they are easy to implement and accessible to the majority of the labs, and they have a significant precision in the genetic modification of the genomes of the organisms under study. Based on the current legal frame the activities carried out with NGTs in the framework of these projects must be subject to the Genetically Modified Organisms (GMOs) authorization procedure. However, the public R&D Institutes/Departments developing NGT-related research activities in the fields of agriculture, biotechnology and human health have already the required Biosafety infrastructures (P1-P3 Labs) since they have been using for a long time genetic engineering tools and generating GMOs. However, some of the NGT-related research activities to be performed by the public R&D groups will require the approval from the Spanish biosafety authorities, since they are currently considered under the GMO legal frame, and this process of authorization will delay their implementation and the competitiveness of some R&D groups in comparison to other international groups. Also, the technology transfer to enterprises of the innovations generated using NGT-related research activities is expected to be affected since the commercialization legal frame for these technologies has several uncertainties. This could also negatively affect Intellectual Property Rights (IPR) and patent applications, that could be reduced based on the difficulties of transferring the IPRs to the productive sectors.

**\* 9. How do you see NGT-related research evolving?**

Esta cuestión ya se respondió en el informe que se remitió a la Comisión sobre las consecuencias de la sentencia sobre la mutagénesis dirigida por oligonucleótidos. El informe está disponible en este enlace. [https://www.mapa.gob.es/es/agricultura/temas/biotecnologia/omg/consejo\\_interministerial-ogms/informes.aspx](https://www.mapa.gob.es/es/agricultura/temas/biotecnologia/omg/consejo_interministerial-ogms/informes.aspx)

Procede añadir que, en el campo de la selección genética animal, también se observa un incremento del desarrollo de estudios de investigación sobre la aplicación de las NGT. Dicho incremento es lógico al ser tecnologías emergentes que deben ser exploradas de cara a verificar su utilidad real, consecuencias y posibles deficiencias

**\* 10. Have you identified any NGT-related research needs from private or public entities?**

- Yes
- No

\* Please specify which needs and how they could be addressed

En general el sector de la investigación en España, tanto público como privado, pide que se revise, clarifique y/o mejore la situación legal de estas tecnologías, modernizándose y adaptándose a sus particularidades. Existen varios manifiestos y comunicaciones al respecto. Algunas de las cuales están incluidas en el informe mencionado en la pregunta anterior.

Por otro lado, desde el punto de vista de las autoridades de control, se considera que las limitaciones de detección en laboratorio para ciertos productos obtenidos con NGTs sería un campo interesante de investigación, teniendo en cuenta que el planteamiento actual de los sistemas de control se sustenta fundamentalmente en pruebas de laboratorio. Asimismo, también podría tener interés investigar sobre los mecanismos de evaluación de riesgo, para conseguir una mayor adaptación de estos a estas tecnologías y /o los productos resultantes, en consonancia con el principio de caso por caso.

Para finalizar, teniendo en cuenta el análisis del perfil de las publicaciones con estas tecnologías que se incluye en las preguntas 16 y 21, se puede observar que las principales necesidades de investigación en

este campo se centran en aspectos relacionados con la protección de la salud, sanidad animal y vegetal y también con la adaptación al cambio climático. En menor medida, también hay otras aplicaciones desde el punto de vista productivo, relacionadas con la calidad y también con aspectos nutricionales.

**\* 11. Could NGT-related research bring opportunities/benefits to science, to society and to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

- Yes  
 No

\* Please provide concrete examples/data

Sí, en las preguntas anteriores, ya se ha puesto de manifiesto el creciente interés de estas tecnologías en el sector científico.

Tal y como se contempla en la información sobre el próximo programa de inversión e innovación (2021-2027), la UE representa 1/3 de las publicaciones científicas de calidad y el 20 por ciento de la I+D mundial y para el futuro de la Unión será determinante la investigación y la innovación. En este sentido, se menciona la necesidad de relacionar mejor la investigación e innovación con las necesidades de la sociedad y de la ciudadanía, entre las que se indican la adaptación al cambio climático, la lucha contra el cáncer o la salud del suelo y los alimentos. Precisamente se trata de cuestiones en las que se centran muchos de los artículos y publicaciones relacionados con el uso de NGT, como se verá la pregunta 20 y 21. Otros ejemplos, que también se desarrollarán en las próximas preguntas, son las investigaciones orientadas a la prevención y el tratamiento de enfermedades. Estas técnicas de modificación genética dirigida pueden ser útiles para corregir algunos desórdenes genéticos y para desarrollar de forma más rápida vacunas frente a enfermedades en situaciones de emergencia sanitaria. También se está analizando su posible aplicación como herramientas diagnósticas para detectar patógenos.

Por otro lado, el hecho de que las tecnologías sean más asequibles, desde el punto de vista económico y en cuanto a medios e instalaciones, supone una oportunidad para que puedan ser utilizadas por más centros de investigación, tanto públicos como privados. De hecho, en el caso de la tecnología CRISPR existe una importante participación del sector académico en lo referente a los derechos de propiedad intelectual, desarrollándose compañías derivadas de universidades y centros académicos que pueden utilizar esas tecnologías, aunque esta tendencia no es igual para otras nucleasas, ni en todos los territorios, como consecuencia de la influencia de diferentes factores. Por otro lado, si se tiene en cuenta el mercado de productos obtenidos por edición genética, los productos de investigación representan la mayor cuota. Por otro lado, la inversión en estas tecnologías está experimentando una tendencia creciente (K. Binnegar et al (2017). The commercialization of genome-editing technologies. *Critical Reviews in Bio-technology*, 37: 7, 924-932, DOI: 10.1080/07388551.2016.1271768).

Además, la investigación sobre estas técnicas también puede ser útil para identificar las limitaciones y debilidades relacionadas con su futura aplicación; algunas de las cuáles se indican en las preguntas 20 y 21.

**\* 12. Could NGT-related research bring challenges/concerns to science, to society and to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

- Yes  
 No

\* Please provide concrete examples/data

Los retos y preocupaciones de la investigación con NGT para la ciencia, sociedad y sectores económicos están vinculados a los requisitos legales que se les apliquen, tanto en materia de experimentación, como para el posterior uso/comercialización de los productos obtenidos. Como ya se puso de manifiesto en el informe remitido por el Consejo Interministerial de organismos modificados genéticamente a la Comisión, al que se hace mención en preguntas anteriores, la regulación del uso de estas NGT, tanto a nivel experimental (cuando el objetivo final no es su comercialización), como a nivel de su posterior utilización y comercialización, puede tener consecuencias en el sector científico. Procedimientos regulatorios con mayores exigencias, pero sobre todo con tiempo de tramitación más largos, pueden comprometer la competitividad del sector científico y académico en términos de novedad en las publicaciones, posibilidad de transferencia tecnológica, patentar desarrollos o posibilidad de recibir inversiones y financiación externa. Pero también, puede suponer una pérdida de activos económicos y humanos hacia Terceros Países que ofrezcan condiciones mejores, como ya se ha indicado que ha ocurrido con las técnicas clásicas de modificación genética contempladas en la Directiva 2001/18/CE. La situación puede ser más preocupante en el caso de PYMES y/o centros públicos con menores posibilidades de asumir riesgos y grandes inversiones iniciales de las que no empezarán a obtener beneficios a corto plazo. El resultado final es un incremento de la brecha ya existente entre la calidad de la investigación y conocimiento generado y su transferencia al sector productivo en el ámbito de la bioeconomía.

Por otro lado, las actividades de investigación con NGT también pueden generar cierta incertidumbre o preocupación para la sociedad, medioambiente o salud en función de su aplicación y el tipo de organismos que se utilicen, como se expondrá con más detalle en las preguntas 20 y 21. Cómo se verá en dichas preguntas, no se trata de cuestiones asociadas exclusivamente a estas tecnologías, sino que se pueden hacer extensivas a otras técnicas de modificación del genoma. Sin bien, procede destacar que, dado que se considera que algunas de las NGT son tecnologías de fácil aplicación, con menores requerimientos en cuanto a medios e instalaciones, la investigación con estas técnicas podrá estar mucho más extendida y diversificada, por lo que será más difícil el control de quién investiga, cómo realiza esa investigación y los objetivos de la misma, así como el control sobre una posible liberación voluntaria o involuntaria al medioambiente de los productos obtenidos a nivel experimental. Esto es especialmente importante cuando se manipulan organismos que pueden tener repercusiones para la salud y/o el medioambiente. Aunque también es importante desde el punto de vista de la seguridad y calidad alimentaria. En este sentido, algunas de las alertas que se han notificado en la Red RASFF corresponden a productos utilizados en ensayos experimentales que se han introducido en la cadena alimentaria, con el agravante de que, en este caso, el control, identificación y detección, puede presentar ciertas limitaciones.

En el ámbito de los medicamentos, varios ensayos clínicos y productos ya autorizados han sido desarrollados con tecnologías tradicionales de modificación genética. No se espera que las NGT supongan un mayor reto o preocupación si se utilizan bajo un enfoque regulatorio adecuado.

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing*

The maximum file size is 1 MB

**94e6fcc0-49d0-4eef-8b4f-cc8996c32599/Anexo\_pregunta\_8.xls**

## C - Information on public dialogues and national surveys

---

**\* 13. Have you or other institutions/bodies/entities organised national dialogues concerning NGTs?**

Yes

No

\* Please describe briefly the content, methodology and conclusions

En la pregunta 2 del cuestionario se comentó la realización de varias jornadas sobre NGT.

\* **14. Have you or other institutions/bodies/entities organised national surveys, which assessed public opinion on NGTs?**

Yes

No

\* Please describe briefly the content, methodology and conclusions

En la pregunta 2 del cuestionario se comentó la realización de varias jornadas sobre NGT, en la primera de las mencionadas también se debatieron aspectos de la opinión pública, aunque no fue el tema central del debate y era una jornada enfocada a agentes del sector agroalimentario, administraciones y sector académico.

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing*

The maximum file size is 1 MB

## D Information on ethical aspects

---

\* **15. Have any national bodies or expert groups discussed or issued opinion on the ethical aspects of NGTs?**

Yes

No

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing*

The maximum file size is 1 MB

## E - Information on opportunities and benefits from the use of NGTs and NGT-products

---

\* **16. Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

Yes

No

\* Please provide concrete examples/data

Para analizar las oportunidades y beneficios de las nuevas técnicas genómicas (NGT) y sus productos se han tenido en cuenta dos cuestiones. En primer lugar, se han considerado las líneas generales de investigación y desarrollo que existen actualmente con estas tecnologías en distintos sectores (resistencia a factores bióticos, abióticos, control de enfermedades, mejora de la productividad, interés por alinearse con las demandas y necesidades de los consumidores...). En segundo lugar, se han valorado ejemplos concretos como son los desarrollos que ya han sido objeto de publicaciones científicas o de pre-notificaciones en Terceros Países. Para finalizar también se han tenido en cuenta los desarrollos con los que están trabajando las empresas biotecnológicas en nuestro país a través de consultas a la Asociación Nacional de Bioempresas, Asociación Nacional de Obtentores Vegetales y la Plataforma Tecnológica de Biotecnología Vegetal.

El análisis detallado de estas ventajas y oportunidades sobre la base de datos y ejemplos concretos, junto con las correspondientes referencias bibliográficas, excede al número de caracteres permitidos para responder a esta pregunta por lo que se añade como un anexo.

**\* 17. Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, consumers, animal welfare, as well as social and economic benefits, in the short, medium and long term?**

- Yes  
 No

**\* Please provide concrete examples/data**

A la hora de determinar las ventajas y oportunidades que las NGT pueden proporcionar a la sociedad, en primer lugar, se ha procedido a identificar cuál son los aspectos prioritarios en los que su utilización reportaría beneficios tangibles a la población.

De esta forma, se han identificado seis aspectos, que coinciden con los incluidos en el programa de investigación e innovación Horizonte 2020, en el área “retos de la sociedad”:

- Salud y bienestar.
- Seguridad alimentaria y explotación sostenible de los recursos biológicos.
- Energía sostenible.
- Movilidad integrada y ecológica.
- Acción por el clima, medio ambiente, eficiencia de los recursos y materias pri-mas.
- Europa en un mundo cambiante: sociedades inclusivas, innovadoras y reflexi-vas.

Una vez definidos estos aspectos prioritarios se ha procedido a analizar los beneficios y oportunidades de las NGT para cada uno de ellos teniendo en cuenta las líneas generales de investigación y desarrollo que existen actualmente con estas tecnologías en distintos sectores, ejemplos concretos como son los desarrollos que ya han sido objeto de publicaciones científicas o de prenotificaciones en Terceros Países y desarrollos con los que están trabajando las empresas biotecnológicas en nuestro país a través de consultas a la Asociación Nacional de Bioempresas, Asociación Nacional de Obtentores Vegetales y la Plataforma Tecnológica de Biotecnología Vegetal.

El análisis detallado de estas ventajas y oportunidades sobre la base de datos y ejemplos concretos, junto con las correspondientes referencias bibliográficas, excede al número de caracteres permitidos para responder a esta pregunta por lo que se añade como un anexo.

**\* Under which conditions do you consider this would be the case?**

Como se indica en la pregunta anterior, el análisis detallado de las ventajas y oportunidades de las NGT para la sociedad, junto con las correspondientes referencias bibliográficas, excede el número de caracteres permitidos para responder esta cuestión y se añade en el anexo.

**\* 18. Do you see particular opportunities for SMEs on the market access to NGTs?**

- Yes  
 No

\* Please explain under which conditions

No hay estudios sobre las oportunidades para las PYMES en España y la UE. Por tanto, para valorar esta cuestión, en primer lugar se realizará una comparación con la situación de otras técnicas de mejora y, en segundo lugar, se considerarán los datos disponibles al respecto en Terceros Países.

En el caso de las técnicas tradicionales de modificación del genoma incluidas en los anexos de la Directiva, la participación en el mercado se concentra en un número reducido de grandes empresas. Entre los factores que favorecen esa concentración se ha destacado la mayor carga reguladora (mayores costes de producción). Otro factor importante es la incertidumbre sobre el tiempo hasta que puede empezar a rentabilizarse la inversión con su entrada en el mercado. En esta cuestión, también influye el enfoque regulatorio, la toma de decisiones y la influencia de la percepción social en ambas cuestiones. Otro factor, ya vinculado a las características de la tecnología, que favorecería esta concentración empresarial es el hecho de que las técnicas clásicas de modificación del genoma (DNA recombinante), se aplicaron en un grupo reducido de especies y para un número limitado de caracteres. El cambio de estas tendencias, y por tanto la posibilidad de favorecer que las PYMES puedan entrar en el mercado de las NGT, dependerá de si se modifican tanto los factores externos mencionados (regulación, toma de decisiones...), como las características de las propias tecnologías expuestas.

En cuanto al enfoque regulatorio, se podría mencionar el caso de Argentina. La regulación de Argentina se basa en el Protocolo de Cartagena, de forma que los productos resultantes de la aplicación de NGT, sólo deberán someterse a un enfoque regulatorio equivalente al de los OMG, si se demuestra que se trata de una combinación de material genético nueva. Esta decisión la adoptan las autoridades competentes tras una fase previa de preconsulta, que permite a los operadores conocer con claridad el estatus legal al que se someterán sus productos. Argentina analizó el perfil de los operadores que realizaban estas consultas para NGT y evidenciaron, que a diferencia de lo que ocurría con los OMG clásicos, en estos casos no predominaban las multinacionales, sino el sector público y las PYMES. En España podría ocurrir algo similar si tenemos en cuenta, que de conformidad con los datos proporcionados por la Asociación Española de Bioempresas, el perfil de empresas biotecnológicas nacionales fundamentalmente está representado por PYMES. Dichas empresas han subrayado su interés por utilizar estas tecnologías en diferentes ámbitos, al tiempo que manifestaban su inquietud por las consecuencias de un enfoque regulador similar al de lo OMG, a la hora de facilitar la comercialización de sus desarrollos y poder rentabilizar sus inversiones.

Como ya se ha mencionado, otro factor que facilitaría la entrada en el mercado de las PYMES, son las características diferenciales de estas tecnologías con respecto a las técnicas de cría convencional y técnicas clásicas de modificación genética. Existe un consenso científico bastante generalizado sobre la mayor eficacia de estas tecnología vinculado a una reducción de las mutaciones no deseadas y el tiempo necesario para obtener el producto (reducen la necesidad de pasos complementarios como los retrocruzamientos). Por otro lado, el sistema CRISPR-Cas es claramente más económico y más fácil de aplicar que las técnicas clásicas de modificación y que incluso otras endonucleasas utilizadas para edición genética, por lo que esta tecnología podría estar al alcance de un mayor número de laboratorios, incluyendo los de las PYMES, Además, a diferencia de la mayoría de las técnicas de edición y mejora genética, el

sistema CRIPR-Cas ha sido descubierto y está siendo ampliamente utilizado por el sector académico. En este sentido, existe un número significativo de universidades que participan en los procesos de consulta previa a la comercialización de estos productos en países como Estados Unidos. También se observa la participación de empresas derivadas de Universidades y Centros de Investigación.

\* 19. Do you see benefits/opportunities in patenting or accessing patented NGTs or NGT-products?

- Yes  
 No

\* Please describe and provide concrete examples/data

Las patentes de las NGTs o los productos derivados se rigen en base a otra normativa que no es objeto de la Decisión del Consejo que ha motivado la realización de este cuestionario. Por tanto, son cuestiones que deberían de valorarse fundamentalmente fuera de este ámbito. No obstante, se realizan las siguientes observaciones.

Como se ha visto en preguntas anteriores, se espera que la creciente importancia de las aplicaciones de las nuevas técnicas de edición genética en sectores como la sanidad, la agroalimentación y la industria, consolide cada vez más estas técnicas como herramientas claves de la productividad y el crecimiento económico global. Su creciente popularidad ha propiciado la creación de numerosas empresas con el objetivo de capitalizarlas (Egelie et al., 2016; Brinegar et al., 2017). La participación financiera en estas nuevas tecnologías es también enorme. De hecho, se estima que el potencial de ingresos de los productos derivados de la tecnología CRISPR alcanzará los 25 - 30 mil millones de dólares en 2030 (Das, 2017).

Al igual que lo que ocurre con otras importantes innovaciones biotecnológicas de interés para la sociedad, el hecho de ser patentadas será un factor muy importante para garantizar su llegada a los mercados. El desarrollo de nuevas tecnologías requiere una inversión inicial en materia de I+D+I y después en relación con su puesta en el mercado, por lo que la posibilidad de que se puedan acoger a sistemas de protección, como las patentes, para compensar esos gastos, puede constituir un elemento clave para incentivar la innovación y el desarrollo comercial en este campo. Esto tiene especial interés en casos como éste, porque a los gastos de desarrollo y producción, también se sumarían los asociados cargas reguladoras. Cómo se ha puesto de manifiesto en otras preguntas, las características de estas tecnologías facilitarían su desarrollo y aplicación por las PYMES que podrían, gracias a las patentes (entre otros factores), rentabilizar la inversión inicial y proseguir la investigación y desarrollo en este campo, en busca de mejores aplicaciones.

Por otro lado, el uso del sistema de patentes como forma de controlar y prevenir futuros usos no éticos y no regulados de las nuevas técnicas de edición genética es un concepto que ha crecido en interés (Rodríguez, 2016).

Referencias

Brinegar, K., K. Yetisen, A., Choi, S., Vallillo, E., Ruiz-Esparza, G. U., Prabhakar, A. M., ... & Yun, S. H. (2017). The commercialization of genome-editing technologies. *Critical reviews in biotechnology*, 37(7), 924-932.

Das, R., December 14, 2017. Gene Editing with CRISPR-Cas9: The Next Step in Human Evolution Will Be Worth \$25 Billion by 2030. *Forbes*.

<https://www.forbes.com/sites/reenitadas/2017/12/14/gene-editing-with-crispr-cas9-the-next-step-in-human-evolution-to-be-worth-25-billion-by-2030/#5cab9492449f>.

Egelie, K. J., Graff, G. D., Strand, S. P., & Johansen, B. (2016). The emerging patent landscape of CRISPR–Cas gene editing technology. *Nature biotechnology*, 34(10), 1025.

Rodriguez, E. (2016). Ethical issues in genome editing using Crispr/Cas9 system. *J. Clin. Res. Bioeth.* 7 (266)

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing*

The maximum file size is 1 MB

**664e20e8-5fab-4dca-a680-3668c39b468d/Anexo\_pregunta\_16.pdf**

**d9a3fa99-e6b9-4754-a00f-e660bb70ddb3/Anexo\_pregunta\_17.pdf**

## F - Information on potential challenges and concerns of NGT products

---

**\* 20. Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns for the agri-food, medicinal or industrial sector?**

- Yes  
 No

\* Please provide concrete examples/data

Los desafíos y preocupaciones del uso de NGT en el sector agroalimentario, industrial y médico están vinculados a varios factores, entre los que podemos señalar los requisitos legales que se les apliquen, la finalidad de las diferentes aplicaciones y su aceptación y valoración por parte de la sociedad y los consumidores, así como los mecanismos para garantizar la seguridad y gestión del riesgo de estos productos. También influyen las cuestiones relativas al efecto de la aplicación de ciertos mecanismos de protección de la propiedad intelectual como son las patentes. Si bien, entendemos que las patentes se rigen por una normativa ajena a la Decisión que ha propiciado la elaboración de este cuestionario, por lo que deben de ser abordadas en otro ámbito de trabajo. En cualquier caso, el análisis de sus repercusiones se realizará con más detalle en las preguntas específicas sobre patentes.

La respuesta a esta pregunta, mencionado ejemplos concretos publicados en la bibliografía, excede al número de caracteres permitidos por lo que se adjunta como documento anexo.

**\* 21. Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, consumers, animal welfare, as well as social and economic challenges, in the short, medium and long term?**

- Yes  
 No

\* Please provide concrete examples/data

Como se ha resaltado en preguntas anteriores, los retos y preocupaciones del uso de NGT desde el punto de vista socioeconómico dependen de varios factores, entre los que podemos destacar los requisitos legales que se les apliquen, la finalidad de las diferentes aplicaciones, los organismos en los que se utilicen,

su aceptación y valoración por parte de la sociedad y los consumidores, así como los mecanismos para garantizar la seguridad y gestión del riesgo.

La respuesta esta pregunta, mencionando ejemplos concretos publicados en la bibliografía, excede al número de caracteres permitidos por lo que se adjunta como documento anexo.

\* Under which conditions do you consider this would be the case?

La respuesta esta pregunta, mencionando ejemplos concretos, publicados en la bibliografía excede al número de caracteres permitidos por lo que se adjunta como documento anexo.

\* **22. Do you see particular challenges for SMEs on market access to NGTs?**

- Yes  
 No

\* Please explain under which conditions

Como se ha indicado en la pregunta anterior, en enfoque regulatorio juega un papel fundamental, a la hora de determinar las posibilidades de acceso de las PYMES al mercado de estos productos, como consecuencia del impacto de las cargas regulatorias necesarias para la comercialización, el tiempo medio transcurrido desde que se solicita la comercialización hasta que la autorización se hace efectiva y las incertidumbres legales y sobre el procedimiento de toma de decisiones. Según un informe publicado por el JRC en el año 2010, el coste de poner una variedad MG en el mercado es de 70-90 millones de euros; frente a los 10,000 euros de una planta convencional, que, a efectos legales, tendría que pasar por el proceso de registro de variedades, pero no por las cargas del cumplimiento de la normativa sobre OMG. Además, los retrasos en la autorización de su comercialización debido a la necesidad de contar con la aprobación de la normativa de OMG, también supone pérdidas significativas de su valor en el mercado (M. Lusser et.a, al 2010 New plant breeding techniques. State-of-the-art and prospects for commercial development)

Por otro lado, y de nuevo, volviendo a la pregunta anterior, las características de cada técnica, aplicabilidad, costes, eficacia, medios tecnológicos, humanos y económicos necesarios para su puesta en marcha, eficacia y limitaciones técnicas de cada tecnología (mutaciones no deseadas y protocolos para eliminarlas y seleccionar los organismos que contienen el cambio buscado) también influirán en las posibilidades de las PYMES de adoptarlas para obtener desarrollos que luego puedan comercializarse.

\* **23. Do you see challenges/concerns in patenting or accessing patented NGTs or NGT-products?**

- Yes  
 No

\* Please describe and provide concrete examples/data

Las solicitudes de patentes relacionadas, en concreto, con CRISPR comenzaron en 2012. Desde entonces, la comercialización de patentes CRISPR ha sido testigo de un notable crecimiento (Egelie et al., 2016; Brinegar et al., 2017) Sin embargo, algunos autores cuestionan los efectos sociales, económicos y en el progreso de la ciencia y de la tecnología que pueda tener las patentes de las técnicas de edición genética o a los productos derivados . Esta preocupación radica en el derecho que conceden al titular, lo cual podría aumentar los costes y limitar el acceso del público a los bienes obtenidos a través de ellas, tales como

productos médicos y cultivos, o dificultar la investigación al restringir el acceso a herramientas de investigación esenciales (Sherkow, 2015). Esta preocupación se acentúa cuando la demora en la disponibilidad o en el acceso a las mismas puede suponer la prolongación de una enfermedad grave o la exacerbación de una desigualdad económica. Por otro lado, las patentes podrían permitir a un pequeño grupo de actores establecer la agenda para la investigación posterior.

Según la revisión bibliográfica realizada, hasta la fecha, las tecnologías CRISPR patentadas han ingresado en el sector privado principalmente de dos maneras: a través de desarrolladores fundacionales, que generan nuevas empresas para comercializar su trabajo (Egelie et al., 2016; Ferreira et al., 2018), y a través de compañías existentes que han licenciado la tecnología patentada disponible, la han desarrollado en productos novedosos e introducido como nuevas oportunidades de mercado (Egelie et al., 2016; Ferreira et al., 2018). Algunos titulares de propiedad intelectual de CRISPR sub-licencian sus patentes a compañías formadas por instituciones académicas, mediante licencias exclusivas (Contreras y Sherkow, 2017). Este modelo ha sido criticado por algunos autores argumentando que podría crear situaciones de exclusividad, haciendo que la investigación fuera poco rentable a pesar de seguir teniendo gran valor desde el punto de vista médico y social (Contreras y Sherkow, 2017).

Otros estudios indican que las altas tarifas de licencia asociadas con las patentes puedan dar lugar a que los desarrolladores terapéuticos no se centren en enfermedades genéticas de alto impacto o desatendidas, sino que se centren en las más rentables económicamente (Jasanoff et al., 2015). Es más, el sistema de patentes permite a los desarrolladores de medicamentos fijar el precio de sus productos en base al máximo permitido por el mercado, independientemente del coste real de las terapias. Esto es importante porque, si bien las alternativas basadas en las nuevas técnicas de edición genética podrían ser más baratas de producir, la cobertura de la patente del producto podría permitir al desarrollador de la terapia establecer precios lo suficientemente superiores al costo de fabricación.

Teniendo en cuenta lo descrito en la pregunta 19 y que las NGT son, en muchos aspectos, tan diferentes de los enfoques clásicos de ingeniería genética, algunos autores defienden que parece justificado encontrar nuevas soluciones en el campo de los derechos de propiedad intelectual. En concreto, encontrar una forma intermedia que garantice un equilibrio entre proporcionar suficiente apertura para una mayor base investigación, al tiempo que se otorguen suficientes derechos de propiedad intelectual para incentivar a los innovadores, de modo que no solo alentarán las ganancias a corto plazo en la ciencia, sino también sus beneficios públicos más amplios (Egelie et al., 2016; Levin y Leonelli, 2017). De hecho, en varios casos clave, las universidades han demostrado que, a través de una buena gestión de la propiedad intelectual, es posible establecer un equilibrio viable entre el acceso y el control de las herramientas de investigación esenciales (Contreras y Sherkow, 2017). Esto tiene especial interés para estas técnicas, puesto que como se ha puesto de manifiesto en preguntas anteriores, existe una notable participación de sectores públicos como el académico en su desarrollo. Como alternativa, también existen estudios en la literatura que sugieren que las nuevas técnicas de edición genética podrían beneficiarse de la creación de grupos de patentes (Stramiello, 2018).

En el caso de las plantas, existe una particularidad. El Convenio de la UPOV prevé una forma *sui generis* de protección por propiedad intelectual adaptada específicamente al proceso de fitomejoramiento y elaborada con el fin de alentar a los obtentores a desarrollar obtenciones vegetales. Sin embargo, gracias a la exención del obtentor se garantiza que las fuentes de germoplasma permanezcan accesibles a todos los posibles interesados.

En cualquier caso, se reitera que la normativa que regula las patentes y los derechos de protección vegetal es ajena a la Decisión que ha propiciado la elaboración de este cuestionario.

Se adjunta un anexo con las referencias bibliográficas.

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing*

The maximum file size is 1 MB

**e0f01b34-86ad-4522-96b3-6bc7964bf848/Anexo\_pregunta\_20.pdf**

**f0bdb772-2b4b-4678-adc1-8580737c72c1/Anexo\_pregunta\_21.pdf**

## G - Final question

---

**\* 24. Do you have other comments you would like to make?**

- Yes  
 No

Please provide your comments here

Como comentario general se indica que, teniendo en cuenta que se han solicitado respuestas basadas en ejemplos concretos y la gran diversidad de publicaciones existentes sobre el uso de NGT, no se puede cumplir con la limitación del número de caracteres en algunas preguntas. Por lo que se ha tenido que responder mediante un anexo.

Se añaden comentarios a las preguntas 6, 7 y 15.

6. Have plant varieties obtained by NGTs been registered in national catalogues? Yes/no

No consta que se haya inscrito ninguna planta con NGT en el registro. En cualquier caso, la información sobre estas variedades, de conformidad con la normativa actual, se limitaría a indicar si son OMG, pero no hay que especificar el tipo de técnica empleada para obtenerlas.

7. Do you require specific information in national catalogue when registering plant varieties obtained by NGTs?

No, se le solicita la misma información que si fuera un OMG.

En el caso del registro de variedades comerciales, si se indica que se trata de una variedad que contiene un evento MG, sólo se inscribirá si la modificación genética está autorizada para esos usos en la UE (actualmente sólo se pueden inscribir variedades con el evento MON 810).

Al igual que se ha señalado en puntos anteriores, si se decide incluir alguna información específica para estas variedades, como por ejemplo la técnica empleada para obtenerlas, creemos que la información mínima y requisitos de vigilancia y control deben adoptarse a nivel comunitario, para garantizar el buen funcionamiento del mercado y la coordinación de todos los registros de la UE. Por otro lado, si con la obligación de aportar información sobre la técnica empleada lo que se pretende es disponer de datos de las variedades obtenidas por NGT y garantizar que cumplen la normativa de OMG, esta obligación deberá ser general para cualquier tipo de solicitud de inscripción en los registros.

Para finalizar, procede destacar que, si se hicieran ensayos/exámenes con variedades MG para su inclusión en el registro de variedades (diferentes de las que contienen el evento MON 810), incluyendo las obtenidas

mediante NGT, al categorizarse dichos ensayos como actividades de liberación voluntaria y/o utilización confinada de conformidad con la Ley 9/2003, de 25 de abril, se aplicarían los procedimientos previstos para la autorización de estas actividades, que incluyen una evaluación de riesgo. Para realizar dicha evaluación, los obtentores sí tendrían que aportar datos sobre la modificación genética y la técnica.

15. Have any national bodies or expert groups discussed or issued opinion on the ethical aspects of NGTs?  
Yes/no

No se han organizado jornadas o grupos de trabajo sobre esta cuestión, pero si se ha recibido información por parte de expertos y científicos nacionales implicados en estas cuestiones.

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing*

The maximum file size is 1 MB

## **Contact**

SANTE-NGT-STUDY@ec.europa.eu

# Member State questionnaire on new genomic techniques to contribute to a Commission study requested by the Council

Fields marked with \* are mandatory.

## Questionnaire on new genomic techniques to contribute to the study requested by the Council

endorsed in the Joint Working Group of GMO competent authorities on new genomic techniques on 15 January 2020

### Introduction

With this questionnaire the Commission is collecting contributions from Member States competent authorities to respond to the Council's request[1] for "a study in light of the Court of Justice's judgment in Case C-528/16 regarding the status of novel genomic techniques under Union law" (i.e. Directive 2001/18 /EC, Regulation (EC) 1829/2003, Regulation (EC) 1830/2003 and Directive 2009/41/EC). The scope of the study goes beyond new mutagenesis techniques, as there are other new techniques, for which the Council seeks clarification. Therefore, the study covers all new genomic techniques, which have been developed a f t e r 2 0 0 1 .

For the purpose of the study, the following definition for new genomic techniques (NGTs) is used: techniques, which are capable to alter the genetic material of an organism and which have emerged or h a v e b e e n developed since 2 0 0 1 [2].

Unless specified otherwise, the term "NGT-products" used in the questionnaire covers plants, animals, micro-organisms and derived food and feed products obtained by NGTs for agri-food, medicinal and industrial applications and for research. GMO competent authorities are invited to seek input from other competent authorities when appropriate.

The questionnaire is meant to provide information primarily, but not exclusively, at national level. Please substantiate your replies with explanations, data and source of information as well as with practical examples, whenever possible. If a reply to a specific question only applies to a specific NGT, please indicate this in the reply. With regard to agri-food applications, replies may include considerations on specific sectors, such as the organic sector.

Please indicate which information should be treated as confidential in order to protect the commercial interests of a natural or legal person. Personal data, if any, will be protected pursuant to Regulation (EU) 2 0 1 8 / 1 7 2 5 [ 3 ] .

[1] Council Decision (EU) 2019/1904, OJ L 293 14.11.2019, p. 103-104, <https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2019/1904/oj>

[2] Examples of techniques include: 1) Genome editing techniques such as CRISPR, TALEN, Zinc-finger nucleases, mega nucleases techniques, prime editing etc. These techniques can lead to mutagenesis and some of them also to cisgenesis, intragenesis or transgenesis. 2) Mutagenesis techniques such as oligonucleotide directed mutagenesis (ODM). 3) Epigenetic techniques such RdDM. Conversely, techniques already in use prior to 2001, such as Agrobacterium mediated techniques or gene gun, are not considered NGTs.

[3] Regulation (EU) 2018/1725 of the European Parliament and of the Council of 23 October 2018 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data by the Union institutions, bodies, offices and agencies and on the free movement of such data, and repealing Regulation (EC) No 45/2001 and Decision No 1247/2002/EC, OJ L 295, 21.11.2018, p. 39-98

## *I n s t r u c t i o n s*

*Please note that the survey accepts a maximum of 5000 characters (with spaces) per reply field. You might be able to type more than 5000 characters, but then the text will not be accepted when you submit the questionnaire. You will also receive a warning message in red colour below the affected field.*

*You have the option to upload supporting documentation in the end of each section. You can upload multiple files, up to the size of 1 MB. However, note that any uploaded document cannot substitute your replies, which must still be given in a complete manner within the reply fields allocated for each question.*

*You can share the link from the invitation email with another colleague if you want to split the filling-out process or contribute from different locations; however, remember that all contributions feed into the same single questionnaire.*

*You can save the draft questionnaire and edit it before the final submission.*

*You can find additional information and help here: <https://ec.europa.eu/eusurvey/home/helpparticipants>*

***Participants have until 30 April 2020 (closure of business) to submit the questionnaire via EUsurvey.***

## **QUESTIONNAIRE**

**\* Which Member State are you representing?**

Spain

**A - Implementation and enforcement of the GMO legislation with regard to new genomic techniques**

**\*1. Have you been consulted by companies/organisations/research institutes for regulatory advice or another issue on products developed or to be developed by NGTs ?**

◦ Yes No

\* Please provide details on the request

Yes, we have been consulted on the following issues:

Requirements for performing deliberate release tests and the placing on the market of plants obtained by new genome techniques (NGT).

Application of legislation and authorisation requirements in the case of medicinal products for human use.

Guidance on completing the information on risk assessment, for example, in the absence of a donor organismating agency.

Measures to guarantee border control of any incoming products obtained by unauthorised NGT.

Assessment of whether a specific technique was included in the new mutagenesis techniques which do need to be regulated within the meaning of the judgment of the European Court of Justice on directed mutagenesis.

Fulfilment of the obligation to provide a validated detection method as part of the authorisation process, which meets the requirements and guidelines set out in the guides by the European Reference Laboratory.

\* **2. Have you taken specific measures (other than inspection) related to the application of the GMO legislation to NGT-products?**

° Yes No

\* Please describe the measures and, if possible, their effectiveness

The measures taken/assessed in this field are described below:

1. – Dissemination of the conclusions of the Judgment on the regulation of products obtained by NGT, since in accordance with European legislation, the operators are responsible for placing on the market products which meet all the legal requirements.

The competent national authorities have participated in various forums, workshops, debates organised by the operators on this issue. Furthermore, the following measures were adopted:

Organisation of a Workshop in the Ministry of Agriculture, Fisheries and Food for rural stakeholders on these technologies (June 2019).

<https://www.mapa.gob.es/es/agricultura/temas/biotecnologia/mejora-genetica/>.

Organisation of a Workshop on the implementation of GMO legislation in clinical trials for the pharmaceutical sector, research centres and hospitals in the Ministry for Ecological Transition and Demographic Challenge (November 2019).

Report on the NGT judgment and regulation at the meeting of the Scientific Committee of the *Agencia Española de Seguridad Alimentaria* (Spanish Food Safety Agency) held on 4 March 2020. The Committee provides scientific reports on food safety and nutrition to the Agency.

Creating of a specific section on on these technologies on the Web page of the Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (August 2019). <https://www.mapa.gob.es/es/agricultura/temas /biotecnologia/mejora-genetica/>

2. – Consideration is being given to adding to the information in the documentation accompanying the products for their use/sale.

In the case of foodstuffs, feed and seed, operators are obliged to declare whether the product which they wish to place on the market is a GMO, including those which may have been obtained by NGT. For other products, including those obtained by genetic modification which are excluded from the legislation (eg. 'classic' mutagenesis), no specific documentation is required to certify that they are not GMOs, except in particular cases where documentary evidence or analytical tests may be required (organic products, products subject to alerts or reinforced control provisions and seeds of the species included in the national control plan). In addition to these obligations, consideration is being given to requiring operators who wish to sell products that meet the definition of GMO set out in Article 2 of Directive 2001/18/EC, to include in the accompanying documentation a reference to/description of the technology used to produce the genetic modification.

A further aspect to consider would be the assessment of already existing information on useful product features, and a request for such information if it is not included on the label.

3. – Making use of the information derived from compliance with traceability obligations relating to products and processes. The current traceability requirements on food and feed can give us information on all the links which were part of the commercialisation process, including suppliers of the country of origin. This information may be useful for risk analysis (e.g. assessing whether it is the operators which work with these technologies or whether they are located in areas where organisms obtained from the technologies are cultivated/grown).

4. – Looking into other sources of information, such as information from databases on patents or information arising from the implementation of legislation on access to genetic resources for use.

Lastly, in the case of medicinal products for human use and veterinary products, no specific measures were adopted: sectoral legislation is applied, and the inspections of these manufacturers and medicinal products already include traceability protocols.

What best practices can you share?

See above.

2 b. Have you encountered any challenges or limitations, including administrative burden or costs? <sup>9</sup> Yes No

Please describe

The limitations on the measures described in the previous sections:

1. Provision of more information in the documents accompanying the products, including the technology used to produce genetic modification:

It will be useful to provide documentary identification only in certain cases where the products obtained by NGT may have been considered either intentionally or unintentionally as standard products.

A decision must be made on which specific information would be useful to provide for the control (EU harmonisation so as not to undermine the functioning of the market). Trained staff who know how to interpret this information will be necessary.

2. Assessing the useful features included in products. Updated databases of products obtained by NGT are required, specifying their useful features. Trained staff to interpret the information will also be needed. This would not in itself suffice to initiate penalty proceedings because these features may also be introduced using techniques which are not governed by Directive 2001/18/EC.

3. Traceability

The RASFF experience highlights that the commercialisation process involves many operators and activities, even before the goods change location. In many cases, the data is provided in unmanageable formats. The systematic monitoring of all these factors is therefore impossible and represents a disproportionate administrative burden.

Information is required on companies, producers, operators, and production or livestock areas where NGT are used, with regular updates.

Inspectors must be trained to interpret the data mentioned in the above information, assuming that, as indicated, it is a disproportionate administrative burden.

The analysis of these data will result only in indications or suspicions, but never strong evidence for the detection of a possible non-compliance.

A genealogical register and also filiation tests must be established for the genealogical traceability of animals or their germinal products obtained by NGT. It is not possible to make an estimate without determining which sectors

would be affected and what percentage of animals and their descendents would need to be monitored. However, when analysing the repercussions on resources and staff, the report on the traceability of cloned animals and their descendents could be taken as an example.

(<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/c8dea7a6-bb54-11e5-bfdd-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-117742549>)

4. – Databases of patents or information concerning the application of legislation on access to genetic resources for use. Databases of patents could indicate which operators might be using these technologies, and of what could be placed on the market, but they do not in themselves offer solid evidence enabling penalty proceedings to be initiated. On the other hand, in the case of Spain, Royal Decree 124/2017 of 24 February 2017 on access to genetic resources for wildlife taxa and control of their use sets out the requirements for submitting an access application. Such an application must provide a minimum of information on use and data are generally required on molecular techniques or practices which involve the use of genetic resources. A similar rule will be approved in the next few days for plant genetic resources for agriculture and food. However, the information obtained in this manner is limited in terms of its ability to initiate a penalty proceeding, for the above-mentioned reasons and also because the countries party to the Nagoya Protocol do not have a uniform approach to regulating access to genetic resources and, therefore, to the information requested for each use.

How could these challenges or limitations be overcome?

This was already mentioned in the question above. It is important to point out a general limitation for all these measures related to the search for information or evidence of the possible use of NGT. This limitation is directly connected with the features of the official control plans. These plans, in addition to GMO legislation, include many programmes aimed at checking compliance with European legislation and have a series of human and financial resources. Therefore, increasing the administrative burdens for the control of products obtained by NGT, to the detriment of other official controls, should always be done on the basis of a risk assessment justifying such a step, if a loss of effectiveness of the control plans is to be avoided.

**\* 3. Have you adapted your inspection practices to cover all NGT-products and to ensure the enforcement of traceability requirements?**

<sup>e</sup> Yes No

\* Please describe these practices (e.g. adaptation of multiannual control plans) and, if possible, their effectiveness (including of physical checks)

The current inspection practices which the Member States have adopted to control the food chain already cover inspections of all of its links (seeds, food and feed) and in the various operations (import, national trade and intracommunity market). During the controls, the aim is to detect the presence of unauthorised organisms for sale in the EU, and check compliance with the labelling and traceability requirements of products when they actually have been authorised for sale in the EU. Consequently, the scope of inspection practices would be completely applicable to products obtained by NGT, and changes would not be necessary.

During the controls, strategies must be applied which allow for sufficiently robust documentary, physical and/or analytical certainty on non-compliance with legislation in order to initiate penalty proceedings. Documentary and identity checks and also physical laboratory inspections are therefore performed, either on a random basis or where prompted by a suspicion arising from non-compliances or alert notifications. The need to adapt inspection practices varies considerably in each circumstance, as explained below.

Where inspections are carried out to detect organisms obtained by unauthorised NGT, the documentary checks could provide us with information on the technology used to obtain them and the useful characteristics of the product, where such specific information is requested. Furthermore, thanks to traceability obligations, it will be possible to

identify the supplier in the country of origin at the time of importation and the different operators who have participated in the various production, distribution and commercial phases. As already pointed out, the information potentially provided by these data for the risk analysis is limited, and creates a heavy administrative burden (high number and great diversity of operators and operations) and in any case would not offer sufficient proof to trigger penalty proceedings. Laboratory testing would therefore be necessary to obtain enough evidence to provide guarantees before penalty proceedings. The detection of GMOs obtained by NGTs in the laboratory has many limitations, as shown in the report by the European Network of Laboratories. This detection could be attempted only where information on the change made is available, but in some cases this would not be enough to establish with all certainty that the new GMO was obtained by NGT. All the limitations are detailed in question 3 a and in an attached Annex.

Where the inspections are performed to check compliance with the labelling and traceability requirements for authorised products obtained by NGT, it is important to bear in mind that there is a set 0.9% labelling threshold for the adventitious or accidental presence in food and feed of authorised GMOs. Compliance with this threshold can be checked only by laboratory tests.

What best practices can you share?

Already described in the above section.

Have the adapted inspection practices created additional requirements/burden for operators and/or public authorities?

<sup>9</sup> Yes No

Please provide concrete examples/data

This has already been covered in question 2 (search for information or evidence from documentary analysis and traceability), in the previous section of question 3, and will also be answered in the section of this question on challenges and limitations (3 a).

However, one important factor which determines the effectiveness of controls, especially on borders, is the time during which the product must be immobilised pending the availability of inspection results on which its release for sale or rejection hinge. In the case of long periods of time, caused by an increased administrative burden of checks or complications due to new requirements or more time-consuming laboratory techniques, in addition to an increase in the expenditure incurred by the immobilisation of perishable products, their quality and viability could be jeopardised and therefore, product value could be partially or even totally lost. In this scenario, it is appropriate to assess whether the increase in administrative burden and in the complexity of the controls is justified, since its application could make it possible to obtain reliable evidence for initiating penalty proceedings for a possible non-compliance and thereby reinforce legislative compliance.

In addition to this, we must also consider the administrative burden potentially associated with the attempt to successfully initiate penalty proceedings in the absence of certain results, which are highly valuable when it comes to confirming possible non-compliances, such as the results of the laboratory analysis.

3 a. Have you encountered challenges or limitations, including administrative burden or costs? <sup>9</sup> Yes No

Please describe

Question 2 and the previous sections described the limitations of certain aspects of official control practices. Here, we list the limitations which laboratories, official control authorities and the European reference laboratory may be facing:

The standard practice for detecting undeclared GMOs in products is based on the use of screening tests to detect common elements, with the subsequent identification and quantification of specific events. However, this methodology, geared towards optimising resources, is of limited application, or is even practically non-existent in this case.

The national laboratories currently have the staff and technology to analyse modifications by conventional PCR, real-time PCR or SNP analysis (mini-sequencing or Sanger sequencing). The laboratories could validate the methods, check them internally and accredit them, with a view to their standardisation in all the Member States, once the European Reference Laboratory has provided the data on these methods and the reference material. However, the possibility of obtaining this information and material often becomes complicated, as indicated in the report by the ENGL Network and the JRC.

The majority of genome editing techniques used to obtain GMOs do not include the insertion of exogenous genetic material because, in general, the introduction of a 'transgen' is not the purpose of modification. On the other hand, in some cases where exogenous DNA is used to obtain the modification, it is not found in the final product, and consequently there are no remaining 'exogenous genes' in the plant genome which could be used as a target in the search for genetic modification.

Generally, the information currently available on products developed by NGTs is not complete. It does not indicate precisely how and where the mutations occur (insertion/deletion or minor mutations), thereby complicating detection.

On the other hand, in the case of a plant in which a gene deletion or gene fragment can be detected, there is no reliable way of determining whether this mutation was caused by genetic manipulation or whether it is of natural origin, selected phenotypically.

Where the modification is known and it can be detected, the performance of a quantitative test will depend on the existence of methods which meet the necessary requirements to perform it and on the availability of reference material. This is especially important in the case of traceability and labelling controls.

Where detection methods can be developed, in some events complex sequencing techniques should be adopted as the base. This could call for massive sequencing procedures (NGS), which would involve much longer and more costly analysis processes, with more specialised staff. This has consequences for the introduction of such technologies in laboratories for the performance of an appropriate official control. The administrative and economic cost will increase due to the need to purchase new equipment and train specialised staff, on the part of both the Member States and the European Reference Laboratory.

The difficult task of detecting unauthorised GMOs obtained by standard methods would be even harder in the case of GMOs obtained by genome editing for which we had no information, since we could not rely on any type of tool to detect the presence of a GMO.

Although full genome sequencing is performed to identify possible modifications, it would be necessary to have information to compare it. Therefore, we would need a database updated periodically with data on sequencing and individual variability of the various species. However, this information is not currently very developed. In summary, even where the modification is detected, it would often be impossible to know the origin and secure reliable evidence in order to initiate a penalty procedure with all the guarantees. Account would also have to be taken of the product context (traceability) but, even with these data, confirmation of all guarantees is not possible. Please see the attachment for an illustration using examples of control challenges for specific known products obtained by NGT.

How could these challenges or limitations be overcome?

This has been covered in the previous questions and sections.

**\* 4. Do you have experience or information on traceability strategies, which could be used for tracing NGT-products?**

° Yes No

Please describe the traceability strategy, including details on the required financial, human resources and technical

expertise.

This subject has already been covered in the previous two questions, indicating possible modifications and improvements, as well as limitations from a practical viewpoint, both in terms of usefulness when it comes to the irrefutable evidence needed to trigger penalty proceedings, and the administrative and economic costs this would incur. There is also a need for regularly updated, easily managed databases with information on the possible production, use and sale of products obtained by NGT, and on their useful features, patents, etc., which are not currently available.

What best practices can you share?

In order to guarantee the success of traceability strategies, one fundamental aspect is to involve operators, to ensure the rapid, reliable supply of information in a format with which we can work (e.g. not jpg or pdf).

\* 4 a. Have you encountered any challenges or limitations, including administrative burden or costs? <sup>e</sup> Yes No

Please describe

This question was already answered in the previous questions.

How could these challenges or limitations be overcome?

This question was already answered in previous questions.

**\* 5. What other experience can you share on the application of the GMO legislation, including experimental releases (such as field trials and clinical trials), concerning NGT-products in the:**

**J Agri-food sector?**

**Z Industrial sector?**

**J Medicinal sector?**

Agri-food sector

The case-by-case principle and GMO legislation are applied to the notifications which could arise for contained use or voluntary release of products obtained by NGT related with the agrifood sector. Please find attached an annex with a table of the notifications for products obtained by NGT presented or, where appropriate, authorised in Spain in line with applicable GMO legislation.

Industrial sector

The case-by-case principle and GMO legislation are applied to the notifications which could arise for contained use or voluntary release of products obtained by NGT related with the industrial sector. Please find attached an annex with a table of the notifications for products obtained by NGT presented or, where appropriate, authorised in Spain in line with applicable GMO legislation.

Medicinal sector

The case-by-case principle and GMO legislation are applied to the notifications which could arise for contained use or voluntary release of products obtained by NGT related with the medical sector. Please find attached an annex with

a table of the notifications for products obtained by NGT presented or, where appropriate, authorised in Spain in line with applicable GMO legislation.

\* **6. Have plant varieties obtained by NGTs been registered in national catalogues?**

Yes <sup>o</sup>

No

\* **7. Do you require specific information in national catalogue when registering plant varieties obtained by NGTs?**

Yes <sup>o</sup>

No

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing* The maximum file size is 1 MB

**b9cd3bf9-e65b-49f1-8d3b-7fd211e76a46/Anexo\_pregunta\_3.pdf**

**3ba5293c-bcf4-4135-b3ea-81b53fef91b3/Anexo\_pregunta\_5.pdf**

## **B - Information on research and innovation**

---

\* **8. Have you supported with national funding programmes NGT-related research projects/programs (ongoing or finalised in the last 5 years), including on identification or traceability?**

<sup>o</sup> Yes No

\* Please provide an overview of the project/program including title of project, a brief summary with scope and objectives, the amount of national funding received and possibly specify if the receiving entity is public or private

Set out in a table, see attachment.

8 a. Please highlight the potential challenges encountered when supporting/funding NGT-related research and any consequences from these challenges.

Since 2013, the Spanish R&D programmes have been financially supporting a high number of projects including NGT-related research activities. A significant increase of projects using NGT-related research is expected in the next years since these technologies have an enormous potential as genetic tools to develop R&D programmes in different fields like agriculture, biotechnology and human health, among others. NGT are now considered essential tools in these R&D programmes since they are easy to implement and accessible to the majority of the labs, and they have a significant precision in the genetic modification of the genomes of the organisms under study. Based on the current legal framework, the activities carried out with NGTs as part of these projects must be subject to the Genetically Modified Organisms (GMOs) authorization procedure. However, the public R&D Institutes/Departments developing NGT-related research activities in the fields of agriculture, biotechnology and human health already have the required Biosafety infrastructures (P1-P3 Labs) since they have been using genetic engineering tools and generating GMOs for a long time. However, some of the NGT-related research activities to be performed by the public R&D groups will require the approval from the Spanish biosafety authorities, since they are currently subject to GMO legislation, and this process of authorization will delay their implementation and the competitiveness of some R&D groups in comparison to other international groups. Also, the technology transfer to enterprises of the innovations generated using NGT-related research activities is expected to be affected since the legal framework governing commercialization of these technologies has several uncertainties. This could also negatively affect Intellectual

Property Rights (IPR) and lead to a decrease in the number of patent applications, due to the difficulties of transferring the IPRs to the productive sectors.

**\* 9. How do you see NGT-related research evolving?**

This question was already answered in the report submitted to the Commission on the consequences of the ruling on oligonucleotide-directed mutagenesis. The report is available at:

[https://www.mapa.gob.es/es/agricultura/temas/biotecnologia/omg/consejo\\_interministerial-ogms/informes.aspx](https://www.mapa.gob.es/es/agricultura/temas/biotecnologia/omg/consejo_interministerial-ogms/informes.aspx)

It should be added that, in the field of animal genetic selection, an increase is also being observed in the development of investigation studies into the application of NGT. This increase is logical since it relates to emerging technologies which must be explored with a view to checking their real usefulness, consequences and possible shortcomings.

**\*10. Have you identified any NGT-related research needs from private or public entities?**

◦ Yes No

\* Please specify which needs and how they could be addressed

In general, the public and private research sector in Spain is asking for a revision, clarification and/or improvement of the legal situation for these technologies, involving modernisation and adaptation to their characteristics. Various declarations and communications exist to this effect. Some of these are included in the report mentioned in the above question.

On the other hand, from the viewpoint of the control authorities, it is considered that the detection limitations in laboratories for certain products obtained with NGTs would be an interesting research field, bearing in mind that the current approach of control systems is fundamentally underpinned by laboratory testing. It could also be of interest to research risk-assessment mechanisms, in order to ensure that these mechanisms can be better adapted to these technologies and/or the resulting products, in line with the case-by-case principle.

Lastly, taking account of the analysis of the profile of publications on these technologies covered in questions 16 and 21, we can say that the main research needs in this field are centred on aspects related to health, animal and plant health and also to adaptation to climate change. To a lesser extent, other applications also exist from the productive angle, related to quality and also to nutritional aspects.

**\*11. Could NGT-related research bring opportunities/benefits to science, to society and to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

◦ Yes No

\* Please provide concrete examples/data

Yes, in the previous questions, we already highlighted the growing interest in these technologies in science.

As indicated in the information on the next investment and innovation programme (2021/2027), the EU accounts for 1/3 of quality scientific publications and 20% of R&D worldwide, and research and innovation will be crucial to the future of the Union. In this sense, we would mention the need to establish a stronger link between research and innovation and the needs of society and citizens, including adaptation to climate change, the fight against cancer, soil and food health. Indeed, these are issues on which many articles and publications on the use of NGT focus, as we will see in questions 20 and 21. Other examples, which will also be detailed in the next questions, are research into

the prevention and treatment of disease. These directed genetic modification techniques can be help to correct a number of genetic disorders and develop vaccines for diseases more quickly in emergency situations. Their possible use as diagnostic tools to detect pathogens is also being examined.

On the other hand, since the technologies are more affordable, from the economic point of view and in terms of resources and facilities, this facilitates their use by more research centres, both public and private. Indeed, in the case of CRISPR technology, the academic sector is heavily involved with regard to intellectual property rights, and companies associated with universities and academic centres which can use these technologies are developing, although this is not a uniform tendency for all nucleases, or on all territories, due to the influence of different factors. Secondly, if we take account of the market for products obtained by genome editing, the majority are research products.

Investment in these technologies is on an upward trend (K. Binnegar et al (2017). The commercialization of genome-editing technologies. *Critical Reviews in Bio-technology*, 37: 7, 924 932, DOI: 10.1080/07388551.2016.1271768).

Furthermore, research into these techniques can also help to identify the limitations and shortcomings relating to future application; some of them are listed in questions 20 and 21.

**\*12. Could NGT-related research bring challenges/concerns to science, to society and to the agri-food, medicinal or industrial sector?**

° Yes No

\* Please provide concrete examples/data

The challenges and concerns of NGT research for science, society and industrial sectors are linked to the legal requirements applied to them, both in the field of experimentation, and for the subsequent use/placing on the market of the products obtained. As already explained in the report issued by the Interministerial Council on genetically modified organisms to the Commission, referred to in previous questions, the regulation of use of these NGT, both at experimental level (when the end objective is not for them to be placed on the market) and for their subsequent use and placing on the market, can have consequences in the science sector. Regulatory procedures with major requirements, but above all with longer processing times, can compromise the competitiveness of the science and academic sector in terms of novelty in the publications, possibility of technological transfer, the patenting of developments or the possibility of receiving investments and external financing. It can also result in a loss of economic and human assets to third countries which offer better conditions, as has already occurred with the standard genetic modification techniques set out in Directive 2001/18/EC. The situation can be more worrying in the case of SMEs and/or public centres with fewer possibilities of assuming risks and major initial investments from which profit will not be gained in the short term. The final result is an increase in the already existing gap between the quality of research and knowledge generated and its transfer to the productive sector in the field of bioeconomy.

Besides this, NGT research activities can also generate a certain level of uncertainty or concern for society, the environment or health, depending on their application and the type of organisms they use, as will be detailed further in questions 20 and 21. As will be seen in these questions, the issues are not associated exclusively with these technologies, but can be extended to other genome modification techniques. However, it should be pointed out that, since it is considered that some NGT are easily applicable technologies, with fewer requirements in terms of resources and installations, research using these techniques may be much more extensive and diversified, and it will therefore be more difficult to control who is conducting the research, how the research is conducted and its objectives, as well as control of possible intentional or unintentional release into the atmosphere of the products obtained in laboratories. This is particularly important when handling organisms with potential repercussions on health and/or the environment. It is also important for food safety and quality. In this sense, some of the alerts notified in the RASFF network correspond to products used in experimental tests and which were introduced into the food chain, with the aggravating factor that, in this case, control, identification and detection can present certain

limitations.

In the field of medicinal products, various clinical tests and already authorised products were developed using traditional genetic modification technologies. NGT are not expected to present a major challenge or concern if used in line with a suitable regulatory approach.

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing* The maximum file size is 1 MB

**94e6fcc0-49d0-4eef-8b4f-cc8996c32599/Anexo\_pregunta\_8.xls**

## C - Information on public dialogues and national surveys

---

### **\*13. Have you or other institutions/bodies/entities organised national dialogues concerning NGTs?**

- Yes  
 No

Please describe briefly the content, methodology and conclusions

The organisation of various seminars on NGT was discussed in question 2 of the questionnaire.

### **\*14. Have you or other institutions/bodies/entities organised national surveys, which assessed public opinion on NGTs?**

- Yes  No

\* Please describe briefly the content, methodology and conclusions

Question 2 of the questionnaire covers the organisation of various seminars on NGT. The first one mentioned also involved a debate on aspects of public opinion, although it was not the central theme of the debate, and was a seminar focused on agents in the agri-food sector, administrative authorities and the academic sector.

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing* The maximum file size is 1 MB

## D Information on ethical aspects

---

### **\*15. Have any national bodies or expert groups discussed or issued opinion on the ethical aspects of NGTs?**

- Yes  No

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing* The maximum file size is 1 MB

## E - Information on opportunities and benefits from the use of NGTs and NGT-products

---

### \* 16. Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to the agri-food, medicinal or industrial sector?

° Yes No

#### \* Please provide concrete examples/data

To analyse the opportunities and benefits of new genomic technologies (NGT) and their products, two questions were considered. Firstly, the general lines of research and development which currently exist with these technologies in various sectors were considered (resistance to biotic and abiotic factors, disease control, improvement in productivity, interest in aligning with the demands and needs of consumers, etc.). Secondly, specific examples were assessed, such as the developments which have already been the subject of scientific publications or prenotifications in third countries. To conclude, consideration was also given to developments with which biotechnology companies are working in Spain through consultations with the National Association of Biocompanies, the National Association of Fruit and Vegetable Producers and the Vegetable Biotechnology Technology Platform.

The detailed analysis of these advantages and opportunities on the database and specific examples together with the corresponding bibliographical references exceeds the number of characters allowed in the answer to this question. It has therefore been added as an annex.

### \* 17. Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, consumers, animal welfare, as well as social and economic benefits, in the short, medium and long term?

° Yes No

#### \* Please provide concrete examples/data

When determining the advantages and opportunities which the NGT can offer society, the priority aspects in which their use would provide tangible benefits to the population were identified.

In this manner, six aspects were identified which coincide with those included in the Horizon 2020 research and innovation programme, in the area 'challenges to society':

Health and wellbeing.

Food safety and sustainable use of biological resources.

Sustainable energy.

Integrated and ecological mobility.

Climate and environment action, efficiency of resources and primary materials.

Europe in a changing world: inclusive, innovative and reflective societies.

Once these priority aspects have been defined, the benefits of opportunities for NGT are then analysed for each of them, taking account of the general research and development lines which currently exist into these technologies in various sectors, specific examples such as the developments were were already the subject of scientific publications or prenotifications in third countries and developments on which biotechnology companies in Spain are working through consultations with the National Association of Biocompanies, the National Association of Fruit and Vegetable Producers and the Vegetable Biotechnology Technology Platform.

The detailed analysis of these advantages and opportunities on the database and specific examples together with the corresponding bibliographical references exceeds the number of characters allowed in the answer to this

question. It has therefore been added as an annex.

Under which conditions do you consider this would be the case?

---

As indicated in the previous question, the detailed analysis of the advantages and opportunities of NGT for society together with the corresponding bibliographical references exceeds the number of characters allowed in the answer to this question. It has therefore been added as an annex.

\* **18. Do you see particular opportunities for SMEs on the market access to NGTs?**

<sup>9</sup> Yes No

\* Please explain under which conditions

There are no studies on the opportunities for SMEs in Spain and the EU. Therefore, to assess this question, a comparison will first be made with the situation of other improvement techniques and, secondly, the data available on third countries will be examined.

In the case of traditional genome-modification techniques included in the annexes to the Directive, participation on the market is focused on a reduced number of large companies. From the factors which encourage such concentration, the higher regulatory burden was noted (higher production costs). Another important factor is the uncertainty surrounding how long it will take for the investment to start to make a return following market entry. In this regard, the regulatory approach, decision-making and the influence on social perception also have an influence on both matters. Another factor already linked to the characteristics of technology which would foster this business concentration is the fact that the standard genome modification techniques (recombinant DNA) were applied in a reduced group of species and for a limited number of characters. The change in these tendencies, and therefore the possibility to encourage SMEs to enter the NGT market, will depend on whether both the external factors mentioned (regulation, decision-making, etc.) and the characteristics of the actual technologies change.

With regard to the regulatory approach, we could mention the case of Argentina. Regulation in Argentina is based on the Cartagena Protocol, so the products resulting from the use of NGT are subject to a regulatory approach equivalent to that of GMOs, if it is shown that the product is a combination of new genetic material. This decision was adopted by the competent authorities following a pre-consultation phase, which gives operators clarity as to the legal status of their products. Argentina analysed the profile of the operators running these NGT consultations and demonstrated that, unlike what was happening with standard GMOs, the predominant role was being played by the public sector and SMEs, rather than multinationals. In Spain, something similar could occur if we bear in mind that, in accordance with the data provided by the Spanish Association of Biocompanies, the profile of national biotechnology companies is essentially that of the SME. They emphasised their interest in using these technologies in various fields, and also expressed their concern about the consequences of a regulatory approach similar to that governing GMOs, when it comes to facilitating the commercialisation of their developments and obtaining a return on investment.

As already mentioned, another factor which would facilitate market entry for SMEs is the distinguishing features of these technologies with respect to conventional breeding techniques and classic genetic modification techniques. There is sufficient generalised scientific consensus as to the greater effectiveness of these technologies, associated with a reduction in undesired mutations and in the time needed to obtain the product (they reduce the need for additional steps such as back-crossing). On the other hand, the CRISPR-Cas system is clearly more economic and easier to use than the standard modification techniques and even than other endonucleases used in genome editing. This technology could therefore be within the grasp of more laboratories, including SME laboratories. Furthermore, unlike most editing and genome improvement techniques, the CRISPR-Cas system was discovered and is being used extensively by the academic sector. In this sense, a significant number of universities participate in the

consultation processes prior to the placing on the market of these products in countries such as the US. Companies associated with universities and research centres also participate.

**\*19. Do you see benefits/opportunities in patenting or accessing patented NGTs or NGT-products?**

° Yes No

\* Please describe and provide concrete examples/data

The patents for NGTs or derived products are governed by other legislation which is not subject to the Council Decision underpinning this questionnaire. These are therefore matters which should basically be assessed outside this field. However, we will make the following observations.

As seen in previous questions, it is expected that the growing importance of applications of new genome editing techniques in sectors such as health, agri-food and industry, will progressively consolidate these techniques as key tools for productivity and global economic growth. Their increasing popularity has favoured the creation of new businesses aiming to capitalise on them (Egelie et al., 2016; Brinegar et al., 2017). Financial participation in these new technologies is also enormous. Indeed, it is estimated that the potential income from products derived from CRISPR technology will amount to 25 - 30 million dollars in 2030 (Das, 2017).

Like other important biotechnological innovations of interest to society, being patented will play a very important role in guaranteeing placement on the market. The development of new technologies calls for an initial investment in R+D, followed by investment in its placing on the market. Drawing on protection systems such as patents to compensate for these expenses can therefore constitute a key element in promoting innovation and commercial development in this field. It is of particular interest in cases such as this because the associated regulatory burdens come in addition to the development and production expenditure. As highlighted in other questions, the characteristics of these technologies would facilitate their development and application by SMEs which, thanks to patents (among other things), could get a return on the initial investment and continue with research and development in this field, in the search for improved applications.

Furthermore, use of the patents system as a form of controlling and preventing unethical, unregulated uses of new genome-editing techniques is a concept which has attracted growing interest (Rodríguez, 2016).

References

Brinegar, K., K. Yetisen, A., Choi, S., Vallillo, E., Ruiz-Esparza, G. U., Prabhakar, A. M., ... & Yun, S. H. (2017). The commercialization of genome-editing technologies. *Critical reviews in biotechnology*, 37(7), 924932.

Das, R., December 14, 2017. Gene Editing with CRISPR-Cas9: The Next Step in Human Evolution Will Be Worth \$25 Billion by 2030. *Forbes*.

<https://www.forbes.com/sites/reenitadas/2017/12/14/gene-editing-with-crispr-cas9-the-next-step-in-human-evolution-to-be-worth-25-billion-by-2030/#5cab9492449f>.

Egelie, K. J., Graff, G. D., Strand, S. P., & Johansen, B. (2016). The emerging patent landscape of CRISPR- Cas gene editing technology. *Nature biotechnology*, 34(10), 1025.

Rodriguez, E. (2016). Ethical issues in genome editing using Crispr/Cas9 system. *J. Clin. Res. Bioeth.* 7 (266)

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate*

*which question it is complementing* The maximum file size is 1 MB

664e20e8-5fab-4dca-a680-3668c39b468d/Anexo\_pregunta\_16.pdf

d9a3fa99-e6b9-4754-a00f-e660bb70ddb3/Anexo\_pregunta\_17.pdf

## F - Information on potential challenges and concerns of NGT products

---

**\*20. Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns for the agri-food, medicinal or industrial sector?**

° Yes No

\* Please provide concrete examples/data

The challenges and concerns surrounding the use of NGT in the agri-food, industrial and medical sectors are linked to various factors, including the legal requirements applied to them, the purpose of the various applications and their acceptance and appreciation by society and consumers, as well as the mechanisms to guarantee the security and management of the risk of these products. Issues relating to the effect of using certain mechanisms to protect intellectual property, such as patents, also have an influence. However, we acknowledge that patents are governed by rules unrelated to the Decision underpinning the drafting of this questionnaire, and must therefore be dealt with in another field of work. In any case, their repercussions will be analysed in more detail in the specific questions on patents.

The answer to this question, with references to specific examples published in the bibliography, exceeds the number of characters allowed and has therefore been attached in a separate document.

**\*21. Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, consumers, animal welfare, as well as social and economic challenges, in the short, medium and long term?**

° Yes No

\* Please provide concrete examples/data

As highlighted in previous questions, the challenges and concerns surrounding the use of NGTs from a socioeconomic point of view depend on various factors, including the legal requirements applicable to them, the purpose of the various applications, the organisms in which they are used, their acceptance and appreciation by society and consumers, and the mechanisms to guarantee safety and risk management.

The response to this question, with references to specific examples published in the bibliography, exceeds the number of characters allowed and has therefore been attached in a separate document.

Under which conditions do you consider this would be the case?

The response to this question, with references to specific examples published in the bibliography, exceeds the number of characters allowed and has therefore been attached in a separate document.

\* **22. Do you see particular challenges for SMEs on market access to NGTs?**

° Yes No

\* Please explain under which conditions

As indicated in the previous question, due to the impact of the necessary regulatory burdens linked to commercialisation, determining market access for SMEs to NGTs is fundamentally affected by the average time from the application for marketing authorisation until it is granted, and the legal uncertainties and uncertainties surrounding decision-making play a fundamental role in the regulatory approach. According to a report published by the JRC in 2010, the cost of placing a GM variety on the market is 70-90 million euros, compared with the 10,000 euros for a conventional plant which would be legally required to go through the variety-registration process, but would not have to comply with GMO legislation. Furthermore, the delays in marketing authorisation due to the need for approval under GMO legislation also cause significant losses in market value (M. Lusser et al, 2010 New plant breeding techniques. State-of-the-art and prospects for commercial development).

Again, returning to the previous question, the characteristics of each technique, applicability, costs, efficiency, necessary technological, human and economic resources, efficiency and the technical limitations of each technology (undesired mutations and protocols for eliminating them and selecting organisms which contain the intended change) will also have an impact on the possibilities for SMEs to adopt them in order to achieve developments which they can then place on the market.

\* **23. Do you see challenges/concerns in patenting or accessing patented NGTs or NGT-products?**

° Yes No

\* Please describe and provide concrete examples/data

Patent applications relating in particular to CRISPR started in 2012. Since then, the commercialisation of CRISPR patents has undergone considerable growth (Egelie et al., 2016; Brinegar et al., 2017). However, some authors question the social and economic effects and also the scientific and technological progress which may be offered by patents of genome editing or derived products. This concern relates to the right granted to the owner, which could increase costs and limit public access to the goods obtained through them, such as medical products and cultures, or make research difficult by restricting access to essential research tools (Sherkow, 2015). This concern is accentuated when the delay in availability or access prolongs a serious illness or exacerbates an economic inequality. Furthermore, patents could allow a small group of stakeholders to set the agenda for subsequent research.

According to the bibliographic review conducted, to date, patented CRISPR technologies have entered the private sector mainly in two ways: through founding developers who generate new companies to sell their work (Egelie et al., 2016; Ferreira et al., 2018), and through existing companies which have licensed the available patented technology, developed it in novel products and introduced it as new market opportunities (Egelie et al., 2016; Ferreira et al., 2018). A number of CRISPR intellectual property owners sub-licensed their patents to companies formed by academic institutions, by means of exclusive licences (Contreras y Sherkow, 2017). This model was criticised by some authors, who argued that it could create situations of exclusivity, making the research unprofitable, although it was still of great medical and social value (Contreras y Sherkow, 2017).

Other studies indicate that the high licence fees associated with patents can lead therapeutic developers not to focus on high-impact or neglected genetic diseases, but rather on those which are economically more profitable (Jasanoff et al., 2015). Moreover, the patents system allows the developers of medicinal products to set the price of their products based on the maximum allowed by the market, independently of the real cost of the therapies. This is important because, although the alternatives based on new genome-editing techniques could be cheaper to produce,

the coverage of the product patent could allow the therapy developer to set prices which are sufficiently higher than the cost of manufacture.

Bearing in mind the answer to question 19 and the fact that NGTs are in many aspects so different to the standard approaches of genetic engineering, some authors argue in favor of finding new solutions in the field of intellectual property rights. In particular, finding an intermediate form which guarantees a balance between offering a sufficient opening for a major research base at the same time as granting intellectual property rights to encourage innovators, so as to foster not only short-term earnings in science but also more far-reaching public benefits (Egelie et al., 2016; Levin y Leonelli, 2017). Indeed, in various key cases, universities have demonstrated that, through good intellectual property management, a viable balance can be established between access to and control of essential research tools (Contreras y Sherkow, 2017). This is of particular interest for these techniques, because as shown in the previous questions, public sector bodies such as universities are heavily involved in their development. Alternatively, other studies suggest that the new genome-editing techniques could benefit from the creation of patent groups (Stramiello, 2018).

In the case of plants, there is another matter. The UPOV Convention provides for a *sui generis* form of intellectual property protection adapted specifically to the plant-breeding process and developed with a view to encouraging breeders to develop plant varieties. However, the breeder exemption guarantees that germplasm sources remain accessible to all possible stakeholders.

In any case, we would repeat that the legislation governing patents and plant protection rights is unrelated to the Decision which underpinned the drafting of this questionnaire.  
An annex with the bibliographical references is attached.

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing* The maximum file size is 1 MB

**e0f01b34-86ad-4522-96b3-6bc7964bf848/Anexo\_pregunta\_20.pdf**

**f0bdb772-2b4b-4678-adc1-8580737c72c1/Anexo\_pregunta\_21.pdf**

## G - Final question

---

### \* 24. Do you have other comments you would like to make?

Yes  No

Please provide your comments here

As a general comment, please note that, given the request for answers based on specific examples and the wide range of existing publications on the use of NGT, we cannot answer within the limited number of characters allowed for some questions. We have therefore answered in an annex.

Comments have been added for questions 6, 7 and 15.

6. Have plant varieties obtained by NGTs been registered in national catalogues? Yes/no

There are no known registrations of any plant obtained by NGTs in the catalogue. In any case, the information on these varieties, in accordance with current legislation, would be limited to indicating whether they are GMOs, but it would not be necessary to specify the type of technique used to obtain them.

7. Do you require specific information in national catalogue when registering plant varieties obtained by NGTs?  
No, the same information is requested as for a GMO.

In the case of the register for commercial varieties, if a variety is described as containing a GM event, it is recorded only if the genetic modification is authorised for these uses in the EU (at present, only varieties with the event MON 810 can be registered).

As pointed out in previous points, if a decision is made to include specific information for these varieties, such as the technique used to obtain them, we believe that the minimum information and surveillance and control requirements must be adopted at Community level, in order to guarantee the smooth functioning of the market and the coordination of all EU registers. On the other hand, if the obligation to provide information on the technique used is intended to ensure available data on the varieties obtained by NGT and guarantee compliance with GMO legislation, this obligation must be general for all types of request for registration in the records.

In conclusion, it should be pointed out that, if tests/exams were performed with GM varieties for their inclusion in the register of varieties (other than those containing the event MON 810), including those obtained by means of NGT, the categorisation of such tests as voluntary release and/or confined use activities in accordance with Law 9/2003 of 25 April 2003 would involve the application of the procedures provided for the authorisation of such activities, including a risk assessment. To perform the assessment, breeders would indeed have to provide data on genetic modification and technique.

15. Have any national bodies or expert groups discussed or issued opinion on the ethical aspects of NGTs?  
Yes/no

No seminars or working groups have been organised on this matter, but information has been received by the experts and national scientists involved.

*Please upload any supporting documentation for this section here. For each document, please indicate which question it is complementing* The maximum file size is 1 MB

## Contact

SANTE-NGT-STUDY@ec.europa.eu

### **3. Have you adapted your inspection practices to cover all NGT-products and to ensure the enforcement of traceability requirements? Yes/no**

3 bis. Have you encountered challenges or limitations, including administrative burden or costs?

A continuación, se expone la problemática asociada a la detección en laboratorio de algunos productos concretos obtenidos por NGT incluidos en la base de datos Euginius, con la información disponible en dicha base:

**1.- GE-PPO Potato:** Mutación múltiple mediante TALEN en el gen de polifenol oxidasa (ppo) que evita el pardeamiento. El proceso de mutación produce deleciones dirigidas para lograr la desactivación del gen endógeno *ppo*. No se dispone de un método de detección publicado y habría muchas limitaciones para desarrollarlo porque la información disponible no es suficiente, además de no permanecer DNA exógeno en la planta.

**2.- GE-FAE1 Pennycress.** Mutaciones mediante CRISPR/Cas (inserciones y deleciones) en el gen FAE1 (fatty acid elongation), de tal forma que se elimina la producción de ácido erúcico, para obtener semillas de aceite comestible. Con la información disponible, la modificación podría detectarse mediante la amplificación de la zona donde supuestamente se ha introducido la mutación y la posterior secuenciación del producto de la amplificación, que en algunos casos requeriría secuenciación masiva. Posteriormente sería necesario la comparación en bases de datos con el genoma de la planta nativa.

**3.- Patata LOW PPO5.** Pequeña mutación mediante TALEN que produce un bloqueo del gen nativo *Ppo5* (también conocido como *pot32*), para reducir la proteína PPO5, una enzima polifenoloxidasa que es responsable de pardeamiento enzimático. No habría posibilidad de detección ya que no existe información específica sobre la mutación. Además, esta mutación es similar a las obtenidas en otras variedades de patata desarrolladas por otras empresas, por lo que no podría llegar a realizarse una identificación específica (identificador único)

**4.- Maíz BHB Hi-Yield .** En el maíz BHB Hi-Yel, se ha introducido ADN exógeno en la planta aunque el mecanismo de transformación haya sido mediante nuevas tecnologías de edición genómica. En este caso, al existir ADN exógeno, podría detectarse fácilmente

por las técnicas de detección actuales si se dispusiera de la información sobre la secuencia del ADN exógeno introducido. Otra posibilidad, aunque muy compleja, sería la secuenciación completa del genoma de planta modificada y comparación en bases de datos con el genoma de maíz.

**5.- Soja FAD3KO.** Mutaciones mediante TALEN que producen genes bloqueados en *FAD3A* y/o *FAD3B* y/o *FAD3C* para reducir los niveles de ácido linolenico en el aceite de soja. En base a la información contenida en la publicación científica, la presencia de soja FAD3KO podría llegar a detectarse mediante la amplificación de los genes afectados y la secuenciación del producto amplificado, y la posterior comparación con la secuencia de la línea original. El procedimiento requeriría una secuenciación masiva NGS, con la limitación de que al no existir en la planta ningún resto de ADN exógeno no podría asegurarse que la mutación ha sido producida por un mecanismo de edición genética y no de forma natural.

**6.- Soja FAD2KO.** Introducción de mutaciones mediante TALEN en 2 genes (*FAD2-1A* y *FAD2-1B*). En base a la información contenida en la publicación científica, podría llegar a detectarse mediante la amplificación de los genes afectados y posterior secuenciación para detectar la mutación mediante la comparación con la secuencia de la línea original. El procedimiento requeriría una secuenciación masiva, NGS, con la limitación de que al no existir en la planta ningún resto de ADN exógeno no podría asegurarse que la mutación ha sido producida por un mecanismo de edición genética y no de forma natural.

**7.- Champiñón GE-PPO.** Pequeña deleción (1 a 14 bp) en un gen específico que expresa la enzima polifenol oxidasa (PPO), mediante CRISPR/Cas. Las posibilidades de detección serían muy complejas y limitadas ya que no existe información sobre la mutación.

**8.- Patata GE- VInv Potato** Deleciones mediante TALEN en el gen *VInv* (gen de la invertasa vacuolar) de patata. La mutación produce una deleción (entre 4 a 17 bp) en cada uno de los cuatro alelos del gen *VInv*. En base a la información contenida en la publicación científica, podría llegar a detectarse mediante la amplificación de los genes afectados y posterior secuenciación para detectar la mutación mediante la comparación con la secuencia de la línea original. Al no existir genes exógenos que permitan hacer una detección inicial rápida y fácil, para iniciar la búsqueda se necesitaría tener un conocimiento previo muy concreto de las características de la modificación.

**9.- GE-J2 Tomatom.** Desarrollado mediante CRISPR/Cas para bloquear el gen *J2* (*Solyc12g038510*) que codifica la proteína MADS-box que controla la maduración. Al existir esta mutación de forma natural no sería posible diferenciar la mutación obtenida por edición génica de la mutación natural

**10.- 5715.** La colza 5715 fue desarrollado por el cruce convencional de dos mutantes tolerantes a herbicidas, una de ellas mediante mutagénesis dirigida por oligonucleótidos (OMD) sin que se incorpore DNA exógeno. La modificación introducida puede producirse de forma espontánea, por lo que, en el caso de poder detectarse, no podría diferenciarse de mutaciones que ocurrieran de forma natural.

**11. Cánola Event CLB-1.** Mutaciones puntuales en el gen que controla la expresión de la proteína AHASL1A que confiere tolerancia al herbicida imidazolina mediante OMD. BASF Canadá Inc. ha proporcionado un método de detección e identificación del evento CLB-1 de canola. (Información recogida de *Decision Document* DD2014-101). Si se conoce un método de detección e identificación del evento CLB-1, no habría problema para la detección. Habría que conocer qué método es, la técnica a utilizar, y la disponibilidad para realizarla en el laboratorio.

La información anterior se amplía con algunos ejemplos extraídos de la página web de USDA de productos obtenidos por NGT que han sido sometidos al proceso de pre-notificación:

**1.- Soja derivada de la línea 687-5.** Se aplica el sistema CRISPR-Cas9 para producir una delección en el ADN vegetal que conlleva la desactivación de genes de interés agronómico. No se detectan restos de DNA exógeno ni del sistema CRISPR-Cas. Por tanto, no podrían aplicárseles técnicas de PCR que puedan diferenciar la modificación introducida de la resultante de una mutación natural o clásica.

**2.- Soja derivada de la línea 590-4.** Se aplica el sistema CRISPR-Cas para producir una mutación en dos loci gracias a lo que obtiene resistencia a la sequía y la salinidad. Al igual que en el caso anterior, en la segunda generación, no se detectan ninguna construcción transgénica para llevar acabo la transformación del ADN celular de las líneas parentales, por lo que, aun detectándose la modificación genética por técnicas PCR, no podría confirmarse si esta se ha producido por la tecnología CRISPR-Cas o, por el contrario, sería el resultado de una mutación natural o clásica.

**3.- Tabaco con composición alterada del néctar floral para modificar la polinización.** Resulta de la aplicación de CRISPR-Cas9 para conseguir cortas inserciones o deleciones en tres loci del ADN. La reproducción sexual de los individuos de la primera generación de lugar a una segregación nula para las construcciones introducidas, y que aunque se mantienen las mutaciones, se eliminan las construcciones utilizadas en la siguiente generación. Por tanto, ocurre algo similar a los dos casos anteriores.

**4.- Tomate sin pedicelo en los frutos.** Resulta de la aplicación del sistema CRISPR-Cas para producir una deleción en un gen, de forma que no se expresa la proteína codificada y el pedicelo se puede separar más fácilmente del fruto esférico. En la segunda generación no se observa la construcción utilizada para introducir la mutación. Por tanto, de nuevo por PCR, podría detectarse la alteración del genoma, pero no distinguir la tecnología utilizada para producir dicha modificación.

**5.- Naranja con resistencia a enfermedades.** Mediante la tecnología CRISPR-Cas 9 se produce una deleción en el gen LOB1 del naranjo dulce lo que disminuye las posibilidades de interacción con el efector de virulencia de bacterias del género *Xanthomonas*. El obtentor demostró que no se detectan los elementos de la tecnología CRISPR en el producto final, por lo que, al igual que en los casos mencionados anteriormente, se podría detectar la modificación, pero no establecer con claridad la técnica empleada para obtenerla o distinguirlo de una mutación natural.

**5. What other experience can you share on the application of the GMO legislation, including experimental releases (such as field trials and clinical trials), concerning NGT-products in**

- \* **agri-food sector;**
- \* **industrial sector;**
- \* **medicinal sector.**

	<b>Nº NOTIFICATION</b>	<b>INSTITUTION</b>	<b>MODIFIED ORGANISM</b>
1	A/ES/19/88	Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria (UCM) (MAD)	<i>Neospora caninum</i>
2	A/ES/19/61	Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CAT)	Human Cell lines
3	A/ES/19/53	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa - CSIC. (MAD)	Human Cell lines / lentiviral vectors
4	A/ES/19/30	Araclon Biotech (ARA)	Human Cell line HEK293T
5	A/ES/19/23	Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra (IPBLN) – CSIC (AND)	<i>Plasmodium falciparum</i>
6	A/ES/19/19	Centro de Investigaciones Biológicas - CSIC (MAD)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
7	A/ES/19/12	Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria (UCM) (MAD)	<i>Neospora caninum</i>
8	A/ES/19/06	Universidad de Lleida (CAT)	Mice
9	A/ES/18/82	Escuela Superior de Tecnología y Ciencias Experimentales, Universidad Jaume I (VAL)	<i>Arabidopsis thaliana</i> and tomato
10	A/ES/18/43	Centro Nacional de Biotecnología - CSIC (MAD)	Lymphocytes T
11	A/ES/18/42	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa - CSIC (MAD)	Human and mouse cells/Lentivirus
12	A/ES/18/33	Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud (GENYO) (AND)	Cell lines / lentiviral vectors
13	A/ES/18/32	Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud (GENYO) (AND)	Cell lines / lentiviral vectors
14	A/ES/18/30	Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud (GENYO) (AND)	Cell lines / lentiviral vectors
15	A/ES/18/18	Centro Nacional de Biotecnología - CSIC (MAD)	HeLa Cells
16	A/ES/18/07	Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) (MAD)	Cell lines / Vaccinia virus
17	A/ES/17/43	Centro Biología Molecular Severo Ochoa - CSIC (MAD)	Herpes simplex virus
18	A/ES/17/40	Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide	Human and monkey cell lines

19	A/ES/17/25	Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI), Universidad de Zaragoza (Z)	Human cell line HEK293
20	A/ES/17/03	Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) (MAD)	Rabbits, sheep and goats
21	A/ES/16/108	Centro de Investigaciones Biológicas - CSIC (MAD)	Human melanoma and lymphoma cell lines
22	A/ES/16/106	Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA) (MAD)	Attenuated African swine fever virus
23	A/ES/16/88	Universidad de Navarra (NA)	Adenovirus
24	A/ES/16/79	Facultad de Veterinaria (Universidad de Murcia)	Pigs ( <i>Sus scrofa</i> )
25	A/ES/16/67	Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi y Sunyer (IDIBAPS) (CAT)	Cell lines / lentiviral vectors
26	A/ES/15/74	Universidad de Murcia (MUR)	Pigs ( <i>Sus scrofa</i> )
27	A/ES/15/68	Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols" (CAT)	Human cell lines

CONVOCATORIA	TITULO	Organismo - Entidad Solicitante
2013	REGULACION E	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	LA ANGUILA EU	UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA
2013	NUTRICION PE	UNIVERSIDAD DE NAVARRA
2013	EMBRIOGENES	INSTITUTO MADRILEÑO DE INVEST. Y DESARROLLO RURAL, AGRARIO Y ALIMENTARIO
2013	APLICACIONES	NEIKER-INSTITUTO VASCO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO AGRARIO SA
2013	EMBRIOGENES	UNIVERSIDAD DE VALENCIA
2013	PAPEL RELATIV	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA AGRARIA Y ALIMENTARIA (INIA)
2013	LAS SIRTUINAS	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	INTERRUPTORE	UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA
2013	EMERGENCIA V	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	EMERGENCIA V	UNIVERSIDAD DE MALAGA
2013	VARIANTES ALB	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	DETERMINACIO	UNIVERSIDAD DE VALENCIA
2013	RITMOS EMBRI	UNIVERSIDAD DE MURCIA
2013	RITMOS EMBRI	UNIVERSIDAD DE CADIZ
2013	RITMOS EMBRI	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	MEJORA GENO	UNIVERSIDAD DE ALMERIA
2013	BIENESTAR Y S	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	DINAMICA DEL	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	EFFECTOS TRAN	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	LA INTERPRETA	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
2013	DESMETILACIO	UNIVERSIDAD DE CORDOBA
2013	CONTROL TRAN	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	IDENTIFICACIO	UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS
2013	IMPACTO DE LA	FUNDACIO INSTITUT DE RECERCA BIOMEDICA (BARCELONA)
2013	ANALISIS DE LA	UNIVERSIDAD DE LLEIDA
2013	EFFECTOS DEL E	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	VISUALIZACION	FUNDACIO CENTRE DE REGULACIO GENOMICA
2013	DESARROLLO D	UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2013	PAPEL DE LA RE	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	TOLERANCIA A	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
2013	PROCESOS EPIG	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	RETOS EN LA G	UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
2013	DISEÑO Y SINT	UNIVERSIDAD DE SEVILLA
2013	PREPARACION	FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA
2013	EVOLUTIONAR	UNIVERSIDAD POLITECNICA DE MADRID
2013	ESTUDIO ANTR	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
2013	ESTUDIO DEL P	UNIVERSIDAD DE GRANADA
2013	ANALISIS DEL N	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III
2013	VARIACION EPI	FUNDACION PRIVADA INSTITUTO DE SALUD GLOBAL BARCELONA
2013	CELULAS ES HA	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III
2013	TELOMEROS, T	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III
2013	PAPEL DEL FAC	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION MEDICA APLICADA
2013	FUNCIONES TR	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2013	MODULACION	UNIVERSIDAD DE MURCIA
2013	SINTESIS DE NU	UNIVERSIDAD DE VIGO
2013	ESTRES Y MEM	UNIVERSIDAD DE MURCIA
2013	DECODIFICAND	FUNDACIO CENTRE DE REGULACIO GENOMICA
2013	HACIA LA MED	UNIVERSIDAD DE GRANADA
2014	FACTORES DET	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	BIOMARCADOR	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
2014	EFECTO DE CC	UNIVERSIDAD DE LEÓN
2014	DESARROLLO D	UNIVERSIDAD POLITECNICA DE MADRID
2014	REGULACION T	UNIVERSIDAD DE ALCALA
2014	CARACTERIZAC	UNIVERSIDAD DE OVIEDO
2014	IDENTIFICACIO	UNIVERSIDAD DE MALAGA
2014	SELECCION DE	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA AGRARIA Y ALIMENTARIA (INIA)
2014	DETERMINANT	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	ESPECIFICIDAD	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	IMPRONTA GE	FUNDACIO INSTITUT D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)
2014	PLASTICIDAD Y	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)

2014	COOPERACION	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	CONTROL GEN	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	EVALUACION D	CONSORCI INSTITUT D INVESTIGACIONS BIOMEDIQUES AUGUST PI I SUNYER
2014	MEJORA DE LA	UNIVERSIDAD DE BARCELONA
2014	ANALISIS FUNC	FUNDACIO CENTRE DE REGULACIO GENOMICA
2014	GENERANDO D	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	DESENTRAÑAN	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION MEDICA APLICADA
2014	DINAMICA DE L	FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL
2014	ANALISIS FUNC	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	CONTROL DEL S	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	PROBIOTICOS C	UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
2014	INMUNIZACION	UNIVERSIDAD DE ALICANTE
2014	NUEVOS MODI	UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE
2014	ANALISIS GENC	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	CANALIZACION	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	INTERFASES NA	UNIVERSIDAD DE SEVILLA
2014	PPRHS: DISEÑO	UNIVERSIDAD DE BARCELONA
2014	CAMBIOS ASOC	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
2014	ONCOPROTEIN	UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
2014	CARACTERIZAC	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION MEDICA APLICADA
2014	MECANISMOS	FUNDACIO INSTITUT D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)
2014	PAPEL DE LAS S	FUNDACIO INSTITUT D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)
2014	EXPRESION GE	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2014	HIPOGONADIS	UNIVERSIDAD DE CORDOBA
2014	EXPLORANDO I	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III
2015	ESTUDIO DEL E	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA AGRARIA Y ALIMENTARIA (INIA)
2015	OBTENCION DE	UNIVERSIDAD DE MURCIA
2015	OMICAS E HIBR	UNIVERSITAT DE GIRONA
2015	IDENTIFICACIO	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA AGRARIA Y ALIMENTARIA (INIA)

2015	EFFECTOS AMBI	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	CIRCULACION D	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	PAPEL DE LOS P	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	NUEVOS FACTO	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	LAS VARIANTES	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS
2015	CONTROL DE LA	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	IMPACTO DE LA	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	L ARN QUE INT	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS
2015	PATRONES DE I	BARCELONA SUPERCOMPUTING CENTER CENTRO NACIONAL DE SUPERCOMPUTACION
2015	DESARROLLO D	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
2015	REGULACION E	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA AGRARIA Y ALIMENTARIA (INIA)
2015	NUEVOS MODE	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	DESCUBRIENDO	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	FUNCION DE FA	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	MODELIZACION	UNIVERSITAT JAUME I DE CASTELLO
2015	MODELIZACION	UNIVERSIDAD DE VALENCIA
2015	EXPLORANDO E	UNIVERSIDAD DE ALCALA
2015	EPIGENETICA: M	UNIVERSIDAD DE SEVILLA
2015	ANALIZANDO L	ASOCIACION CENTRO DE INVESTIGACION COOP EN BIOCIENCIAS CIC BIOGUNE
2015	RED DE RE-CLA	FUNDACION PUBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD
2015	PREPARACION	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	SINDROMES DE	UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE
2015	SINDROMES DE	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	MEJORA INDIV	UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA
2015	1ER CONGRESO	UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE
2015	ENDOTELIZACI	FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE NAVARRA
2015	MODULACION	UNIVERSIDAD DE VALENCIA
2015	ANATOMIA FU	FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL
2015	DESCIFRANDO	ASOCIACION CENTRO DE INVESTIGACION COOP EN BIOCIENCIAS CIC BIOGUNE

2015	COMPRESION	UNIVERSIDAD DE MALAGA
2015	CROMATINA, A	UNIVERSIDAD DE GRANADA
2015	TETRAPLOIDIZA	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2015	UNA VISION GE	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
2015	ESTUDIO DEL P	UNIVERSITAT DE GIRONA
2015	DESARROLLO C	UNIVERSIDAD DE BARCELONA
2015	ESTUDIO DE LA	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III
2015	ANALISIS DEL P	FUNDACION PRIVADA INSTITUTO DE SALUD GLOBAL BARCELONA
2015	COMIENZOS DE	CONSORCI INSTITUT D INVESTIGACIONS BIOMEDIQUES AUGUST PI I SUNYER
2015	ANALISIS FUNC	UNIVERSIDAD DE GRANADA
2016	INTERACCIONE	UNIVERSIDAD DE MALAGA
2016	BIOTECNOLOG	UNIVERSIDAD DE VALENCIA
2016	ESTRATEGIAS D	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	SELECCION DE	UNIVERSIDAD DE OVIEDO
2016	IDENTIFICACIO	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	MODULACION	FUNDACION IMDEA ALIMENTACION
2016	INPACTO DE LC	CENTRE DE RECERCA EN AGRIGENOMICA CSIC-IRTA-UAB-UB (CRAG)
2016	FACTORES IND	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA AGRARIA Y ALIMENTARIA (INIA)
2016	VALIDACION FU	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	APLICACIONES	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	PRODUCCION I	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
2016	NUEVAS FUNC	FUNDACIO CENTRE DE REGULACIO GENOMICA
2016	DISECCIONAND	UNIVERSIDAD DE GRANADA
2016	REPARACION D	UNIVERSIDAD DE CORDOBA
2016	DESCIFRANDO	FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL
2016	ANALISIS DE LA	UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
2016	REDEVNEURAL	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	EXPLORANDO E	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	DISEÑO DE CIR	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	CARACTERIZAC	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)

2016	DECONSTRUYE	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	RESPUESTA EP	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	ONCOMETABO	UNIVERSIDAD DE OVIEDO
2016	EJERCICIO EN L	UNIVERSIDAD DE GRANADA
2016	MODIFICADOR	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III
2016	GENERACION D	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	INVESTIGACION	FUNDACION PRIVADA INSTITUTO DE SALUD GLOBAL BARCELONA
2016	MODULACION	UNIVERSIDAD DE MURCIA
2016	RETINOIDES Y M	UNIVERSIDAD DE VIGO
2016	MECANISMOS	UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
2016	REGULACION E	INSTITUTO DE SALUD CARLOS III DE MADRID (ISCIII)
2016	PAPEL DE LA IM	UNIVERSIDAD DE VALENCIA
2016	ESTRATEGIAS T	FUNDACION CENTRO DE REGULACION GENOMICA
2016	MECANISMOS	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2016	ANALISIS OMIC	UNIVERSIDAD DE VALENCIA
2016	UNA ESTRATEG	FUNDACION INSTITUTO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA
2016	PAPEL DE LA SE	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III
2016	MECANISMOS	FUNDACION INSTITUTO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)
2016	MODELOS ANI	UNIVERSIDAD DE BARCELONA
2017	NUEVAS ESTRA	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	SUSCEPTIBIL	UNIVERSIDAD DE MALAGA
2017	ESTUDIO MOLE	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACION Y TECNOLOGIA AGRARIA Y ALIMENTARIA (INIA)
2017	CARACTERIZAC	UNIVERSIDAD DE MALAGA
2017	APLICACIONES	UNIVERSIDAD DE CORDOBA
2017	BENEFICIOS DE	UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE, DE SEVILLA
2017	MECANISMOS	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	ANALISIS GENC	UNIVERSIDAD DE ALMERIA
2017	SECORIDOIDES	UNIVERSIDAD DE SEVILLA
2017	ACUICULTURA	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	UN GENOMA P	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	NUTRICION DE	FUNDACION IMDEA ALIMENTACION

2017	PAPEL DE STIM	UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA
2017	EXPLORANDO L	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION MEDICA APLICADA
2017	ESPECIFICIDAD	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	MECANISMOS	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	DEFINIENDO EL	UNIVERSIDAD DE LLEIDA
2017	CITONEMAS Y E	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	LA IMPRONTA	UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
2017	EPIGENETICA D	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	ESTUDIO PARA	FUNDACIO INSTITUT D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)
2017	ANALISIS DE LC	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	IMPACTO DE D	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	LA INTERACCIO	CONSORCIO CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA EN RED M.P. (CIBER)
2017	VINCULANDO L	FUNDACIO CENTRE DE REGULACIO GENOMICA
2017	MUTABILIDAD	FUNDACIO INSTITUT DE RECERCA BIOMEDICA (BARCELONA)
2017	BIOTECNOLOG	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	APLICACIONES	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	SECRECION DE	UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
2017	ENTREGA DE C	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III
2017	ANALISIS ECOL	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	GENOMICA DE	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	GENOMICA PO	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
2017	EDICION DE GE	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	DESARROLLO D	FUNDACION PUBLICA ANDALUZA PARA LA INVESTIGACION DE MALAGA EN BIOMEDICINA Y SALUD (FIMABIS)
2017	INTEGRACION	FUNDACION PUBLICA ANDALUZA PARA LA INVESTIGACION DE MALAGA EN BIOMEDICINA Y SALUD (FIMABIS)
2017	MAPEO E INTE	FUNDACION ACHUCARRO BASQUE CENTER FOR NEUROSCIENCE FUNDAZIOA
2017	CARACTERIZAC	UNIVERSIDAD DE VALENCIA
2017	PREVENCION Y	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA

2017	ADAPTACIONES	UNIVERSIDAD DE GRANADA
2017	USO DE MODE	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE
2017	ESTUDIO DE LA	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION MEDICA APLICADA
2017	MECANISMOS	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PRINCESA
2017	ESTUDIO DEL P	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
2017	HERENCIA NO-	FUNDACIO PER A LA RECERCA I LA DOCENCIA SANT JOAN DE DEU (FSJD)
2017	REGULACION D	FUNDACIO INSTITUT D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)
2017	RECEPTOR DOF	UNIVERSIDAD DE MURCIA
2017	ANALISIS A ESC	CONSORCI INSTITUT D INVESTIGACIONS BIOMEDIQUES AUGUST PI I SUNYER
2017	REDES DE REGU	FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL
2017	DESCIFRANDO	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
2017	NANOESTRUCT	FUNDACION IMDEA NANOCIENCIA
2017	ESTUDIO DE LA	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	REGULACION T	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2017	INTERACCIONE	UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
2017	CELULAS MIELO	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS
2017	DESARROLLO D	UNIVERSITAT POMPEU FABRA CCT
2017	CARACTERIZAC	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION MEDICA APLICADA
2017	PROTECCION D	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS
2017	LA INGESTA MA	FUNDACION UNIVERSITARIA SAN PABLO CEU
2017	IDENTIFICACIO	FUNDACION PRIVADA INSTITUTO DE INVESTIGACION DE LA SIDA CAIXA
2017	CARACTERIZAC	FUNDACION PUBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD
2017	COMO MODELO	FUNDACIO INSTITUT DE BIOENGINYERIA DE CATALUNYA
2017	THE SEARCH FO	UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA
2018	INTERVENCION	FUNDACION UNIVERSITARIA SAN PABLO CEU
2018	ESTUDIO EN LC	FUNDACION IMDEA ALIMENTACION
2018	UN ABORDAJE	UNIVERSIDAD DE GRANADA
2018	NUEVOS COMP	UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE
2018	FUTUROS DESA	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
2018	BUSQUEDA GE	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)

2018	REGULACION E	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2018	SEÑALIZACION	UNIVERSIDAD DE MURCIA
2018	SEÑALIZACION	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2018	ACTIVIDAD Y H	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2018	LA INTERACCIO	UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
2018	NUEVAS APLIC	UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE, DE SEVILLA
2018	INVESTIGAR EL	UNIVERSIDAD DE LLEIDA
2018	APLICACION DE	UNIVERSIDAD DE OVIEDO
2018	UNA APROXIM	FUNDACIO CENTRE DE REGULACIO GENOMICA
2018	PAPEL DE LOS C	UNIVERSIDAD DE BARCELONA
2018	REGULACION E	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2018	DESARROLLO D	UNIVERSIDAD DE VALENCIA
2018	THE ROLE OF P	UNIVERSIDAD DE BARCELONA
2018	DESCIFRANDO	CENTRE DE RECERCA EN AGRIGENOMICA CSIC-IRTA-UAB-UB (CRAG)
2018	MECANICA DE	FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE MEDICINA REGENERATIVA DE BARCELONA
2018	REDEVNEURAL	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2018	REDINC. RED E	FUNDACIO CENTRE DE REGULACIO GENOMICA
2018	NUEVOS BIOM	UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
2018	DESARROLLO D	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2018	ANALISIS DEL P	UNIVERSIDAD DE LEÓN
2018	REGULACION D	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS
2018	DETERMINANT	FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL
2018	DISRUPCION E	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS
2018	EDICION DE GE	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2018	MECANISMOS	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION MEDICA APLICADA
2018	DINAMICA DE I	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2018	CONTRIBUCION	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION DEL HOSPITAL CLINICO DE LA COMUNIDAD VALENCIANA (INCLIVA)
2018	REGULACION E	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)

2018	IDENTIFICACION	FUNDACION IMDEA ALIMENTACION
2018	DETERMINACION	UNIVERSIDAD DE OVIEDO
2018	CARACTERIZACION	UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE
2018	ANALISIS DE LA	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2018	ESTUDIO DE LA	UNIVERSIDAD DE MALAGA
2018	EVALUACION D	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
2018	EVALUACION D	UNIVERSIDAD DE VALENCIA
2018	ELUCIDACION D	UNIVERSIDAD DE LLEIDA
2018	APROXIMACION	CENTRE DE RECERCA EN AGRIGENOMICA CSIC-IRTA-UAB-UB (CRAG)
2018	PAPEL DE LOS M	INSTITUTO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA AGRARIA Y ALIMENTARIA (INIA)
2018	Alteraciones ep	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
2018	REVISANDO LA	UNIVERSIDAD DE GRANADA
2018	DAÑO ENDOGE	UNIVERSIDAD DE SEVILLA
2018	MODELOS PRE	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2018	BASES ESTRUCT	INSTITUT DE RECERCA DE L HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
2018	ESTUDIO DE RE	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III
2018	MECANISMOS	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III
2018	MECANISMOS	UNIVERSIDAD DE NAVARRA
2019	ALTERACIONES	FUNDACIO INSTITUT D'INVESTIGACIO SANITARIA PERE VIRGILI
2019	PREPARACION	AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)
2019	BIOTECNOLOG	UNIVERSIDAD DE OVIEDO
2019	PREPARACION	UNIVERSITAT POLITECNICA DE CATALUNYA
2019	RED DE FOTOP	CENTRE DE RECERCA EN AGRIGENOMICA CSIC-IRTA-UAB-UB (CRAG)
2019	ATLAS CELULAR	FUNDACION PARA LA INVESTIGACION DEL HOSPITAL CLINICO DE LA COMUNIDAD VALENCIANA (INCLIVA)
2019	APROXIMACION	FUNDACION PARA LA INVEST. BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. DOCE DE OCTUBRE
2019	REACTIVACION	FUNDACIO CENTRE DE REGULACIO GENOMICA
2019	DIFERENCIACION	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS
2019	DELIVERING NO	UNIVERSIDAD DE LLEIDA

--	--	--

Agrupacion - Entidad Solicitante	Centro - Entidad Solicitante	Palabra Clave L
INSTITUTO DE CIENCIAS DEL MAR (ICM)	RECURSOS MARINOS RENOVABLES	EPIGENÉTICA\
INSTITUTO DE CIENCIA Y TECNOLOGIA ANIMAL	INSTITUTO DE CIENCIA Y TECNOLOGIA ANIMAL	TEMPERATURA
FACULTAD DE FARMACIA	DPTO. CIENCIAS DE LA ALIMENTACION, FISIOLOGIA Y TOXICOLOGIA	NUTRIGENÓMI
INSTITUTO MADRILEÑO DE INVEST. Y DESARROLLO RURAL, AGRARIO Y ALIMENTARIO	INSTITUTO MADRILEÑO DE INVEST. Y DESARROLLO RURAL, AGRARIO Y ALIMENTARIO	BIOTECNOLOG
NEIKER-CENTRO DE ARKAUTE-GRANJA MODELO	NEIKER-CENTRO DE ARKAUTE-GRANJA MODELO	BIOTECNOLOG
ERI DE BIOTECNOLOGIA Y BIOMEDICINA(BIOTECMED)	ERI DE BIOTECNOLOGIA Y BIOMEDICINA(BIOTECMED)	ACIDO ABCSCÍSI
DEPARTAMENTO DE REPRODUCCION ANIMAL	DEPARTAMENTO DE REPRODUCCION ANIMAL	CERDO\ DESAR
INSTITUTO DE ACUICULTURA DE TORRE DE LA SAL	INSTITUTO DE ACUICULTURA DE TORRE DE LA SAL	ACUICULTURA\
FACULTAD DE MEDIO AMBIENTE	DPTO. DE CIENCIAS AMBIENTALES	NEMATODOS\
INSTITUTO DE HORTOFRUTICULTURA SUBTROPICAL Y MEDITERRÁNEA "LA MAYORA"	INSTITUTO DE HORTOFRUTICULTURA SUBTROPICAL Y MEDITERRÁNEA "LA MAYORA"	TYLCD\ TOCV\
FACULTAD DE CIENCIAS	DPTO. BIOQUIMICA, BIOLOGIA MOLECULAR Y QUIMICA ORGANICA	TYLCD\ TOCV\
INSTITUTO DE AGRICULTURA SOSTENIBLE (IAS)	DPTO. MEJORA GENETICA VEGETAL	TRIGO\ MEJOR
DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR	DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR	BIÓTICO\ ESTR
DPTO. DE FISIOLOGIA ANIMAL	DPTO. DE FISIOLOGIA ANIMAL	EMBRIOGENES
FACULTAD DE CIENCIAS DEL MAR Y AMBIENTALES	DPTO. BIOLOGIA	EMBRIOGENES
INSTITUTO DE ACUICULTURA DE TORRE DE LA SAL	INSTITUTO DE ACUICULTURA DE TORRE DE LA SAL	EMBRIOGENES
DPTO. DE BIOLOGIA Y GEOLOGIA	DPTO. DE BIOLOGIA Y GEOLOGIA	TOMATE\ MEJÓ
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MARINAS (IIM)	DPTO. BIOTECNOLOGIA Y ACUICULTURA	BIENESTAR\ SA
CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA DEL DESARROLLO (CABD)	CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA DEL DESARROLLO (CABD)	EPIGENOMA\ E
CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB)	DPTO. PROLIFERACION CELULAR Y DESARROLLO	GAMETOGÉNES
INSTITUTO DE BIOLOGIA FUNDAMENTAL	INSTITUTO DE BIOLOGIA FUNDAMENTAL	GENÓMICA\ VA
FACULTAD DE CIENCIAS	FACULTAD DE CIENCIAS	EPIGENÉTICA\
INSTITUTO DE PARASITOLOGIA Y BIOMEDICINA LOPEZ NEYRA (IPBLN)	DPTO. DE BIOLOGIA CELULAR E INMUNOLOGIA	TRANSCRIPCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD	DPTO. BIOQUIMICA, FISIOLOGIA Y GENETICA MOLECULAR	DIABETES GEST
FUNDACIO INSTITUT DE RECERCA BIOMEDICA (BARCELONA)	FUNDACIO INSTITUT DE RECERCA BIOMEDICA (BARCELONA)	CÉLULAS STEM
FACULTAD DE MEDICINA	DPTO. CIENCIAS MEDICAS BASICAS	DESARROLLO\
INSTITUTO CAJAL (ACTUAL)	DPTO. NEUROBIOLOGIA MOLECULAR, CELULAR Y DEL DESARROLLO	EPIGÉNÉTICA\
AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	STORM\ IMÁGI
INSTITUTO DE CIENCIAS FORENSES LUIS CONCHEIRO	INSTITUTO DE CIENCIAS FORENSES LUIS CONCHEIRO	GENÉTICA FOR

INSTITUTO DE BIOQUIMICA VEGETAL Y FOTOSINTESIS (IBVF)	INSTITUTO DE BIOQUIMICA VEGETAL Y FOTOSINTESIS (IBVF)	REGULACIÓN E
FACULTAD DE VETERINARIA	DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR IV	ESTRÉS OXIDAT
ESTACION BIOLOGICA DE DOÑANA (EBD)	DPTO. DE ECOLOGIA EVOLUTIVA	BIODIVERSIDAD
FACULTAD DE BIOLOGIA	DPTO. BIOLOGIA CELULAR Y ECOLOGIA	PLANTAS INVA
FACULTAD DE FARMACIA	DPTO. QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA	DERIVADOS QU
INSTITUTO MAIMÓNIDES PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA (IMIBIC)	INSTITUTO MAIMÓNIDES PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE CÓRDOBA (IMIBIC)	CANCER COLOP
FACULTAD DE INFORMÁTICA	DPTO. INTELIGENCIA ARTIFICIAL	BIOLOGÍA SINT
DPTO. DE ANTROPOLOGIA SOCIAL Y CULTURAL	DPTO. DE ANTROPOLOGIA SOCIAL Y CULTURAL	SER HUMANO\
DPTO. CIENCIAS COMPUTACION E INTELIGENCIA ARTIFICIAL	DPTO. CIENCIAS COMPUTACION E INTELIGENCIA ARTIFICIAL	PLURIPOTENCIA
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III	CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III	PROTEÍNAS DE
FUNDACION PRIVADA INSTITUTO DE SALUD GLOBAL BARCELONA	FUNDACION PRIVADA INSTITUTO DE SALUD GLOBAL BARCELONA	MALARIA\ PLAS
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	CÉLULAS ES HA
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	TELÓMEROS\ T
CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	DLBCL\ CENTR
CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB)	DPTO. PROLIFERACION CELULAR Y DESARROLLO	POLYCOMB\ RI
DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR (A)	DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR (A) (QUIM)	MELANOMA\ C
FACULTAD DE QUIMICA	DPTO. QUIMICA ORGANICA	EPIGENÉTICA\
FACULTAD DE MEDICINA	DPTO. FISILOGIA Y FARMACOLOGIA	DEPENDENCIA
AGR-FUNDACION PRIVADA CENTRE DE REGULACION GENOMICA	AGR-FUNDACION PRIVADA CENTRE DE REGULACION GENOMICA	TRASTORNO O
DPTO. CIENCIAS COMPUTACION E INTELIGENCIA ARTIFICIAL	DPTO. CIENCIAS COMPUTACION E INTELIGENCIA ARTIFICIAL	BIOINFORMÁT
CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB)	DPTO. BIOLOGIA MEDIOAMBIENTAL	POLEN\EMBRIO
FACULTAD DE VETERINARIA	DPTO. CIENCIA ANIMAL I DELS ALIMENTS	CABRAS\OOCIT
DPTO. BIOLOGIA MOLECULAR	DPTO. BIOLOGIA MOLECULAR	PEZ CEBRA\CO
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA Y GENOMICA DE PLANTAS (CBGP)	CENTRO DE BIOTECNOLOGIA Y GENOMICA DE PLANTAS (CBGP)	CICLO DORMAN
DPTO. CIENCIAS DE LA VIDA	DPTO. CIENCIAS DE LA VIDA	AUXINA\DESTI
FACULTAD DE BIOLOGIA	DPTO. BIOLOGIA DE ORGANISMOS Y SISTEMAS	GENÓMICA\EP
FACULTAD DE CIENCIAS	DPTO. BIOLOGIA VEGETAL	FRESA\FRAGAR
DEPARTAMENTO DE REPRODUCCION ANIMAL	DEPARTAMENTO DE REPRODUCCION ANIMAL	CRISPR\Y-CHRO
INSTITUTO DE BIOLOGIA FUNCIONAL Y GENOMICA IBFG	INSTITUTO DE BIOLOGIA FUNCIONAL Y GENOMICA IBFG	CROMATINA\N
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DE BARCELONA (IBMB)	DPTO. GENOMICA MOLECULAR	HISTONA H1\LI
AGR-FUNDACION INSTITUT D INVESTIGACION BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)	AGR-FUNDACION INSTITUT D INVESTIGACION BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)	EPIGENETICA\N
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS (IN)	UNIDAD DE NEUROBIOLOGIA DEL DESARROLLO	PLASTICIDAD C

CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y MEDICINA REGENERATIVA - CABIMER	DPTO. BIOLOGIA MOLECULAR	EPIGENETICA\B
CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGÍA DEL DESARROLLO (CABD)	CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA DEL DESARROLLO (CABD)	REGULACIÓN T
AGR-CONSORCI INSTITUT D INVESTIGACIONS BIOMEDIQUES AUGUST PI I SUNYER	AGR-CONSORCI INSTITUT D INVESTIGACIONS BIOMEDIQUES AUGUST PI I SUNYER	REGENERACION
FACULTAD DE MEDICINA (C. CASANOVA)	DPTO. CIENCIAS FISIOLÓGICAS I	LAS CÉLULAS M
AGR-FUNDACIÓ PRIVADA CENTRE DE REGULACIÓ GENOMICA	AGR-FUNDACIÓ PRIVADA CENTRE DE REGULACIÓ GENOMICA	: CÉLULAS MAD
CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	NEURODESARR
CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	LNCRNA\LINCR
AGR-FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL	AGR-FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL	GENÉTICA\EPIG
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DEL CANCER (IBMCC)	INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DEL CANCER (IBMCC)	COMPLEJO DE
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DE BARCELONA (IBMB)	DPTO. GENOMICA MOLECULAR	RNA\SPLICEOS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA DE CANTABRIA (IBBTEC)	INSTITUTO DE BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA DE CANTABRIA (IBBTEC)	RESISTENCIA A
DPTO. FISIOLÓGICA, GENÉTICA Y MICROBIOLOGIA	DPTO. FISIOLÓGICA, GENÉTICA Y MICROBIOLOGIA	CRISPR-CAS\TC
INSTITUTO DE BIOINGENIERIA	UNIDAD DE GENETICA	ARABIDOPSIS\G
ESTACION BIOLOGICA DE DOÑANA (EBD)	DPTO. DE ECOLOGÍA DE HUMEDALES	PLASTICIDAD F
ESTACION BIOLOGICA DE DOÑANA (EBD)	DPTO. DE ECOLOGÍA DE HUMEDALES	PLASTICIDAD F
FACULTAD DE QUIMICA	DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA	EPIGENÉTICA\M
FACULTAD DE FARMACIA	DIVISION IV. CIENCIAS DE LA SALUD	OLIGONUCLEÓ
FACULTAD DE BIOLOGIA	DPTO. BIOLOGIA ANIMAL	ENVEJECIMIEN
INSTITUTO DE BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA DE CANTABRIA (IBBTEC)	INSTITUTO DE BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA DE CANTABRIA (IBBTEC)	MYC\CTCF\MN
CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	ENFERMEDAD
AGR-FUNDACION INSTITUT D INVESTIGACIÓ BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)	AGR-FUNDACION INSTITUT D INVESTIGACIÓ BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)	EPIGENÉTICA\M
AGR-FUNDACION INSTITUT D INVESTIGACIÓ BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)	AGR-FUNDACION INSTITUT D INVESTIGACIÓ BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)	CROMATINA\E
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS (IN)	UNIDAD DE NEUROBIOLOGIA MOLECULAR	PLASTICIDAD N
FACULTAD DE MEDICINA	DPTO. BIOLOGIA CELULAR, FISIOLÓGICA E INMUNOLOGIA	NEUROENDOC
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	REPARACIÓN D
CENTRO DE INVESTIGACION FORESTAL (CIFOR)	CENTRO DE INVESTIGACION FORESTAL (CIFOR)	PINUS PINASTE
FACULTAD DE VETERINARIA	FACULTAD DE VETERINARIA	FECUNDACIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS	DPTO. BIOLOGIA	ALCORNOCUE\
SUBDIRECCION GENERAL DE INVESTIGACION Y TECNOLOGIA	DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGIA	PESTE PORCINA

INSTITUTO DE CIENCIAS DEL MAR (ICM)	INSTITUTO DE CIENCIAS DEL MAR (ICM)	ACUICULTURA\
CENTRO DE EDAFOLOGIA Y BIOLOGIA APLICADA DEL SEGURA (CEBAS)	DPTO. NUTRICION VEGETAL	POTASIO\CANA
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS (IN)	UNIDAD DE NEUROBIOLOGIA CELULAR Y DE SISTEMAS	PLASTICIDAD C
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DE BARCELONA (IBMB)	DPTO. GENOMICA MOLECULAR	EPIGENÉTICA\C
AGR-INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	AGR-INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	ARQUITECTURA
CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	DIVISION CELU
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DE BARCELONA (IBMB)	DPTO. GENOMICA MOLECULAR	EPIGENÉTICA\O
AGR-INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	AGR-INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	HERENCIA EPIG
BARCELONA SUPERCOMPUTING CENTER	BARCELONA SUPERCOMPUTING CENTER	
CENTRO NACIONAL DE SUPERCOMPUTACION	CENTRO NACIONAL DE SUPERCOMPUTACION	COMOBILIDAD
FACULTAD DE FARMACIA	DPTO. MICROBIOLOGIA II	CANDIDA ALBI
CENTRO DE BIOTECNOLOGIA Y GENOMICA DE PLANTAS	CENTRO DE BIOTECNOLOGIA Y GENOMICA DE PLANTAS	EPIGENÉTICA\T
CENTRO NACIONAL DE BIOTECNOLOGIA (CNB)	DPTO. DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR (CNB)	ALBINISMO\MO
CENTRO NACIONAL DE BIOTECNOLOGIA (CNB)	DPTO. DE GENÉTICA MOLECULAR DE PLANTAS	PLANT VIRUS\F
ESTACION BIOLÓGICA DE DOÑANA (EBD)	DPTO. DE ECOLOGIA EVOLUTIVA	AVES\CISTEÍNA
ESCUELA SUPERIOR DE TECNOLOGIA Y CIENCIAS EXPERIMENTALES	DPTO. DE QUIMICA FISICA Y ANALITICA	QM/MM\DINÁ
FACULTAD DE QUIMICA	DPTO. QUIMICA FISICA	QM/MM\DINÁ
DEPARTAMENTO QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA INORGÁNICA	DEPARTAMENTO QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA INORGÁNICA	BIS-OLIGONUC
FACULTAD DE DERECHO	DPTO. DERECHO ADMINISTRATIVO E INTERNACIONAL PUBLICO	EPIGENÉTICA\B
ASOCIACION CENTRO DE INVESTIGACION COOP EN BIOCENCIAS CIC BIOGUNE	ASOCIACION CENTRO DE INVESTIGACION COOP EN BIOCENCIAS CIC BIOGUNE	ERC-2015-COG
CENTRO PFIZER-U DE GRANADA - JUNTA DE ANDALUCIA DE GENOMICA E INVESTIGACION ONCOLÓGICA - GENYO	ÁREA DE VARIABILIDAD DEL ADN HUMANO	AUTOINMUNID
INSTITUTO DE DIAGNOSTICO AMBIENTAL Y ESTUDIOS DEL AGUA	DPTO. QUIMICA AMBIENTAL	STARTING ERC
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS	UNIDAD DE NEUROBIOLOGIA MOLECULAR	EPIGENÉTICA\A
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS (IN)	UNIDAD DE NEUROBIOLOGIA DEL DESARROLLO	EPIGENÉTICA\A
FACULTAD DE CIENCIAS	DEPARTAMENTO DE FISILOGIA	COGNICIÓN SO
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS	UNIDAD DE NEUROBIOLOGIA MOLECULAR	NEUROCIENCIA
FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE NAVARRA	FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA DE NAVARRA	CÉLULAS MADR
ERI DE BIOTECNOLOGIA Y BIOMEDICINA(BIOTECMED)	ERI DE BIOTECNOLOGIA Y BIOMEDICINA(BIOTECMED)	MUSCLEBLINDY
FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL	FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL	CANCER\CÁNC
ASOCIACION CENTRO DE INVESTIGACION COOP EN BIOCENCIAS CIC BIOGUNE	ASOCIACION CENTRO DE INVESTIGACION COOP EN BIOCENCIAS CIC BIOGUNE	CÉLULAS DE SC

UNIVERSIDAD DE MALAGA	UNIVERSIDAD DE MALAGA	REPROGRAMA
DPTO. DE BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR I	DPTO. DE BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR I	SMARCA4\SWI
INSTITUTO CAJAL	INSTITUTO CAJAL	FOSFOTAU\CO
FACULTAD DE CIENCIAS	DPTO. BIOLOGIA	NEOPLASIAS LI
UNIVERSITAT DE GIRONA	UNIVERSITAT DE GIRONA	REGIONES REG
FACULTAD DE BIOLOGIA	DPTO. BIOLOGIA ANIMAL	DESARROLLO T
FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III	MIOCARDIOPA
ISGLOBAL - INSTITUTO MIXTO DE INVESTIGACIÓN	ISGLOBAL - INSTITUTO MIXTO DE INVESTIGACIÓN	MALARIA\PLAS
AGR-CONSORCI INSTITUT D INVESTIGACIONS BIOMEDIQUES AUGUST PI I SUNYER	AGR-CONSORCI INSTITUT D INVESTIGACIONS BIOMEDIQUES AUGUST PI I SUNYER	ENFERMEDAD
CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA	CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA	TELANGIECTAS
FACULTAD DE CIENCIAS	DPTO. BIOLOGIA CELULAR Y GENETICA	TYLCD\TOCV\G
ERI DE BIOTECNOLOGIA Y BIOMEDICINA(BIOTECMED)	ERI DE BIOTECNOLOGIA Y BIOMEDICINA(BIOTECMED)	ÁRBOL ÉLITE\E
ESTACION EXPERIMENTAL DE AULA DEI (EAD-CSIC)	DPTO. DE GENETICA Y PRODUCCION VEGETAL	TRIGO PANADE
DPTO. BIOLOGIA DE ORGANISMOS Y SISTEMAS	DPTO. BIOLOGIA DE ORGANISMOS Y SISTEMAS	ESTRÉS UV\EST
INSTITUTO DE CIENCIAS DEL MAR (ICM)	RECURSOS MARINOS RENOVABLES	EPIGENÉTICA\N
FUNDACION IMDEA ALIMENTACION	FUNDACION IMDEA ALIMENTACION	MICRORNA\LN
AGR-CONSORCI CSIC-IRTA-UAB CENTRE DE RECERCA EN AGRIGENOMICA (CRAG)	AGR-CONSORCI CSIC-IRTA-UAB CENTRE DE RECERCA EN AGRIGENOMICA (CRAG)	VARIABILIDAD\
SUBDIRECCION GENERAL DE INVESTIGACION Y TECNOLOGIA	SUBDIRECCION GENERAL DE INVESTIGACION Y TECNOLOGIA	ÁCIDOS GRASO
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DE PLANTAS P. YUFERA (IBMCP)	INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DE PLANTAS P. YUFERA (IBMCP)	REGULACIÓN M
INSTITUTO DE AGRICULTURA SOSTENIBLE (IAS)	DPTO. MEJORA GENETICA VEGETAL	GLUTEN\CRISP
FACULTAD DE VETERINARIA	DPTO. CIENCIA ANIMAL I DELS ALIMENTS	OOCITOS\ESPE
AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	POLYCOMB\CA
DPTO. CIENCIAS COMPUTACION E INTELIGENCIA ARTIFICIAL	DPTO. CIENCIAS COMPUTACION E INTELIGENCIA ARTIFICIAL	CÉLULAS MADP
FACULTAD DE CIENCIAS	FACULTAD DE CIENCIAS	EPIGENÉTICA\F
FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL	FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL	EPIGENÉTICA\D
CIMUS - CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA MOLECULAR Y ENFERMEDADES CRÓNICAS	CIMUS - CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA MOLECULAR Y ENFERMEDADES CRÓNICAS	CÉLULAS PLURI
CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	NEURODESARR
INSTITUTO DE BIOQUIMICA VEGETAL Y FOTOSINTESIS (IBVF)	INSTITUTO DE BIOQUIMICA VEGETAL Y FOTOSINTESIS (IBVF)	REGULACIÓN E
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DE PLANTAS P. YUFERA (IBMCP)	INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DE PLANTAS P. YUFERA (IBMCP)	CRISPR/CAS9\B
INSTITUTO DE BIOQUIMICA VEGETAL Y FOTOSINTESIS (IBVF)	INSTITUTO DE BIOQUIMICA VEGETAL Y FOTOSINTESIS (IBVF)	TELÓMEROS\IT

INSTITUTO BOTANICO DE BARCELONA (IBB)	INSTITUTO BOTANICO DE BARCELONA (IBB)	ADN REPETITIV
ESTACION BIOLOGICA DE DOÑANA (EBD)	DPTO. DE ECOLOGIA EVOLUTIVA	DIVERSIDAD FU
DPTO. QUÍMICA FÍSICA Y ANALÍTICA	DPTO. QUÍMICA FÍSICA Y ANALÍTICA	ONCOMETABO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FISICA Y EL DEPORTE	FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FISICA Y EL DEPORTE	EJERCICIO\OBE
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	PROTEOMICA\
CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	LEUCEMIA\PAT
ISGLOBAL - INSTITUTO MIXTO DE INVESTIGACIÓN	ISGLOBAL - INSTITUTO MIXTO DE INVESTIGACIÓN	MALARIA\PLAS
DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR (A)	DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR (A) (QUIM)	CÁNCER\TERAF
FACULTAD DE QUIMICA	DPTO. QUIMICA ORGANICA	RETINOIDES\PF
FACULTAD DE MEDICINA	DPTO. FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA	DOLOR NEURO
INSTITUTO DE SALUD CARLOS III DE MADRID (ISCIH)	INSTITUTO DE SALUD CARLOS III DE MADRID (ISCIH)	CHD4/NURD\Z
ERI DE BIOTECNOLOGIA Y BIOMEDICINA(BIOTECMED)	ERI DE BIOTECNOLOGIA Y BIOMEDICINA(BIOTECMED)	EPIGENÉTICA\I
AGR-FUNDACIÓ PRIVADA CENTRE DE REGULACIÓ GENOMICA	AGR-FUNDACIÓ PRIVADA CENTRE DE REGULACIÓ GENOMICA	DISCAPACIDAD
CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB)	MEDICINA CELULAR Y MOLECULAR	POLYCOMB\RIM
DPTO. MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA, CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ, TOXICOLOGIA I MEDICINA LEGAL	DPTO. MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA, CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ, TOXICOLOGIA I MEDICINA LEGAL	GENÓMICA\EP
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GIRONA DOCTOR JOSEP TRUETA	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GIRONA DOCTOR JOSEP TRUETA	CÁNCER\HETEF
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	RAS\PLURIPOT
INSTITUT CATALA D'ONCOLOGIA	INSTITUT CATALA D'ONCOLOGIA	CÁNCER FAMIL
FACULTAD DE BIOLOGIA	DPTO. GENETICA	DISTROFIAS DE
CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB)	DPTO. BIOLOGIA MEDIOAMBIENTAL	EMBRIOGÉNES
UNIVERSIDAD DE MALAGA	UNIVERSIDAD DE MALAGA	LUBINA\BETAN
DEPARTAMENTO DE REPRODUCCION ANIMAL	DEPARTAMENTO DE REPRODUCCION ANIMAL	CRISPR\BOVIN
FACULTAD DE CIENCIAS	DPTO. BIOLOGIA VEGETAL	CRISPR/CAS9\F
FACULTAD DE CIENCIAS	FACULTAD DE CIENCIAS	CRISPR-CAS9\M
CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y MEDICINA REGENERATIVA - CABIMER	CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y MEDICINA REGENERATIVA - CABIMER	ACEITE DE OLIV
INSTITUTO DE AGROQUIMICA Y TECNOLOGIA DE ALIMENTOS (IATA)	INSTITUTO DE AGROQUIMICA Y TECNOLOGIA DE ALIMENTOS (IATA)	ABA\EFACTORE
CENTRO DE INVESTIGACION EN BIOTECNOLOGIA AGROALIMENTARIA (BITAL)	CENTRO DE INVESTIGACION EN BIOTECNOLOGIA AGROALIMENTARIA (BITAL)	TOMATE\TRICC
FACULTAD DE FARMACIA	DPTO DE FARMACOLOGIA	OLIVO\POLIFEN
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MARINAS (IIM)	DPTO. BIOTECNOLOGIA Y ACUICULTURA	OCTOPUS VULC
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MARINAS (IIM)	DPTO. BIOTECNOLOGIA Y ACUICULTURA	METAMORFOS
FUNDACION IMDEA ALIMENTACION	FUNDACION IMDEA ALIMENTACION	EPIGENOMA\N

FACULTAD DE CIENCIAS	DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR Y GENETICA	STIM1\DIFEREN
CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	ARN NO CODIF
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DE BARCELONA (IBMB)	DPTO. GENOMICA MOLECULAR	HISTONA H1\LI
CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA DEL DESARROLLO (CABD)	CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA DEL DESARROLLO (CABD)	DESARROLLO D
VICERRECTORADO DE INVESTIGACION E INNOVACION	VICERRECTORADO DE INVESTIGACION E INNOVACION	SENESCENCIA C
CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	DROSOPHILA\S
FACULTAD DE MEDICINA	DPTO. ANATOMIA Y BIOLOGIA CELULAR	BIOLOGIA DEL
CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA MOLECULAR Y MEDICINA REGENERATIVA - CABIMER	CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA MOLECULAR Y MEDICINA REGENERATIVA - CABIMER	CROMATINA\C
AGR-FUNDACION INSTITUT D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)	AGR-FUNDACION INSTITUT D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)	EPIGENETICA\M
CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA DEL DESARROLLO (CABD)	CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA DEL DESARROLLO (CABD)	MORFOGÉNESI
CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS (CIB)	DPTO. PROLIFERACION CELULAR Y DESARROLLO	OVOGÉNESIS\D
AGR-CONSORCIO CIBER PARA EL AREA TEMATICA DE SALUD MENTAL (CIBERSAM)	AGR-CONSORCIO CIBER PARA EL AREA TEMATICA DE SALUD MENTAL (CIBERSAM)	METABOLISMO
AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	CÉLULAS MADR
INSTITUT DE RECERCA BIOMEDICA	INSTITUT DE RECERCA BIOMEDICA	GENÉTICA HUM
ESTACION EXPERIMENTAL DEL ZADIN (EEZ)	DPTO. DE MICROBIOLOGIA DEL SUELO Y SISTEMAS SIMBIOTICOS	ARNS CATALÍTI
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MARINAS (IIM)	DPTO. BIOTECNOLOGIA Y ACUICULTURA	PECES\VIRUS\V
INSTITUTO DE BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA DE CANTABRIA (IBBTEC)	INSTITUTO DE BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA DE CANTABRIA (IBBTEC)	SISTEMAS DE S
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	SISTEMA CRISP
ESTACION BIOLOGICA DE DOÑANA (EBD)	DPTO. DE ECOLOGÍA DE HUMEDALES	PLASTICIDAD E
ESTACION BIOLOGICA DE DOÑANA (EBD)	ESTACION BIOLOGICA DE DOÑANA (EBD)	LINCE\GENÓM
FACULTAD DE BIOCENCIAS	FACULTAD DE BIOCENCIAS	GENÓMICA Y E
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DE PLANTAS P. YUFERA (IBMCP)	INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DE PLANTAS P. YUFERA (IBMCP)	ARABIDOPSIS\C
HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA	HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA	EPIGENETICA\B
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MÁLAGA (IBIMA)	INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MÁLAGA (IBIMA)	MARCADORES
FUNDACION ACHUCARRO BASQUE CENTER FOR NEUROSCIENCE FUNDAZIOA	FUNDACION ACHUCARRO BASQUE CENTER FOR NEUROSCIENCE FUNDAZIOA	TEPT\AMÍGDAL
FACULTAD DE PSICOLOGIA	DPTO. PSICOBIOLOGIA	ESTRÉS SOCIAL
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS	INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS	APRENDIZAJE\C

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS FEDERICO OLORIZ	INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS FEDERICO OLORIZ	ACCUMBENS\A
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANTARIA LA FE	INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANTARIA LA FE	GENÓMICA\CR
CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	LINFOMA\CEN
INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA HOSPITAL LA PRINCESA	INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA HOSPITAL LA PRINCESA	SINAPSIS\EXOS
FACULTAD DE MEDICINA	DPTO. FARMACOLOGIA	DEPRESIÓN\ES
AGR-FUNDACIO PER A LA RECERCA I LA DOCENCIA SANT JOAN DE DEU (FSJD)	AGR-FUNDACIO PER A LA RECERCA I LA DOCENCIA SANT JOAN DE DEU (FSJD)	OBESIDAD INFA
AGR-FUNDACION INSTITUT D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)	AGR-FUNDACION INSTITUT D INVESTIGACIO BIOMEDICA DE BELLVITGE (IDIBELL)	SCC DE PIEL\PR
FACULTAD DE MEDICINA	DPTO. FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA	ADICCIÓN\OPIA
AGR-CONSORCI INSTITUT D INVESTIGACIONS BIOMEDIQUES AUGUST PI I SUNYER	AGR-CONSORCI INSTITUT D INVESTIGACIONS BIOMEDIQUES AUGUST PI I SUNYER	METILACIÓN D
AGR-FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL	AGR-FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL	GENÉTICA\EPIG
FACULTAD DE MEDICINA	DPTO. MICROBIOLOGIA I	MATRIZ EXTRA
INSTITUTO MADRILEÑO DE ESTUDIOS AVANZADOS EN NANOCIENCIA	INSTITUTO MADRILEÑO DE ESTUDIOS AVANZADOS EN NANOCIENCIA	NANOMEDICIN
CENTRO NACIONAL DE BIOTECNOLOGIA (CNB)	DPTO. DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR (CNB)	PERSISTENCIA Y
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS (IN)	UNIDAD DE NEUROBIOLOGIA MOLECULAR	PLASTICIDAD N
INSTITUTO DE BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA DE CANTABRIA (IBBTEC)	INSTITUTO DE BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA DE CANTABRIA (IBBTEC)	MYC NETWORK
INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	CÉLULAS INMU
DPTO. CIENCIAS EXPERIMENTALES Y DE LA SALUD	DPTO. CIENCIAS EXPERIMENTALES Y DE LA SALUD	INGENIERÍA GE
CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	ESTEATOSIS\ES
INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	CROMATINA\E
USP-CEU FACULTAD DE FARMACIA	ÁREA DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR	FRUCTOSA\NU
LABORATORIO DE RETROVIROLOGIA	LABORATORIO DE RETROVIROLOGIA	EPIGENÉTICA\M
CENTRO PFIZER-U DE GRANADA - JUNTA DE ANDALUCIA DE GENOMICA E INVESTIGACION ONCOLÓGICA - GENYO	ÁREA DE VARIABILIDAD DEL ADN HUMANO	LINE-1\RETROT
INSTITUT DE BIOENGINYERIA DE CATALUNYA	INSTITUT DE BIOENGINYERIA DE CATALUNYA	NEFROPATÍA D
FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGIA	DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR	APRENDIZAJE Y
USP-CEU FACULTAD DE MEDICINA	USP-CEU FACULTAD DE MEDICINA	ALERGIA ALIMÉ
AGR-FUNDACION IMDEA ALIMENTACION	AGR-FUNDACION IMDEA ALIMENTACION	EPIGENÉTICA\T
FACULTAD DE MEDICINA	DPTO. PEDIATRIA	BIOMEDICINA\
INSTITUTO DE BIOINGENIERIA	UNIDAD DE GENETICA	SUPERFAMILIA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS	DPTO. BIODIVERSIDAD, ECOLOGIA Y EVOLUCION	ADAPTATION\C
CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	DROSOPHILA\D

INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DE BARCELONA (IBMB)	DPTO. GENOMICA MOLECULAR	EPIGENÉTICA\C
FACULTAD DE BIOLOGIA	DPTO. GENETICA Y MICROBIOLOGIA	MYXOCOCCUS
INSTITUTO DE QUIMICA FISICA ROCASOLANO (IQFR)	DPTO. QUIMICA FISICA BIOLOGICA	EXPRESIÓN GÉ
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR DE BARCELONA (IBMB)	DPTO. GENOMICA MOLECULAR	MODIFICACIÓN
DPTO. MICROBIOLOGIA Y GENETICA	DPTO. MICROBIOLOGIA Y GENETICA	MICROMONOS
CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA DEL DESARROLLO (CABD)	CENTRO ANDALUZ DE BIOLOGIA DEL DESARROLLO (CABD)	CRISPR-CAS\AR
ESCUELA TECNICA SUPERIOR DE INGENIERIAS AGRARIAS	DPTO. PRODUCCION VEGETAL Y CIENCIA FORESTAL	CAROTENOIDE
DPTO. QUÍMICA FÍSICA Y ANALÍTICA	DPTO. QUÍMICA FÍSICA Y ANALÍTICA	TRAZABILIDAD\
AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	ORIGEN DE EU
INSTITUT DE NEUROCIÈNCIES DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA (UBNEURO)	INSTITUT DE NEUROCIÈNCIES DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA (UBNEURO)	EEG\FFR\GENÉ
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA (IBV)	INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE VALENCIA (IBV)	CROMATINA\E
INSTITUTO DE BIOLOGÍA INTEGRATIVA DE SISTEMAS (I2SYSBIO)	INSTITUTO DE BIOLOGÍA INTEGRATIVA DE SISTEMAS (I2SYSBIO)	PULGONES\RN
DEPARTAMENT DE GENÈTICA, MICROBIOLOGIA I ESTADÍSTICA	DEPARTAMENT DE GENÈTICA, MICROBIOLOGIA I ESTADÍSTICA	EPIGENÉTICA\H
CENTRE DE RECERCA EN AGRIGENOMICA CSIC-IRTA-UAB-UB (CRAG)	CENTRE DE RECERCA EN AGRIGENOMICA CSIC-IRTA-UAB-UB (CRAG)	PROCESOS REG
FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE MEDICINA REGENERATIVA DE BARCELONA	FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE MEDICINA REGENERATIVA DE BARCELONA	CÉLULAS MADP
CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	NEURODESARR
AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	CROMATINA\E
CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	NEOPLASIA LIN
INSTITUTO DE AGROQUIMICA Y TECNOLOGIA DE ALIMENTOS (IATA)	INSTITUTO DE AGROQUIMICA Y TECNOLOGIA DE ALIMENTOS (IATA)	MICOTOXINAS\
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL	DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL	GANADO OVIN
AGR-INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	AGR-INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	ARQUITECTURA
AGR-FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL	AGR-FUNDACIÓ INSTITUT D INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL	CÁNCER COLOP
INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	MODIFICACIÓN
INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DE PLANTAS P. YUFERA (IBMCP)	INSTITUTO DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR DE PLANTAS P. YUFERA (IBMCP)	TOMATE\FRUT
CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	CENTRO DE INVESTIGACION MEDICA APLICADA	ADENOCARCIN
CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	CENTRO DE BIOLOGIA MOLECULAR SEVERO OCHOA (CBM)	CICLO CELULAR
INSTITUTO INVESTIGACIÓN SANITARIA-INCLIVA	INSTITUTO INVESTIGACIÓN SANITARIA-INCLIVA	PREECLAMPSIA
CENTRO DE EDAFOLOGIA Y BIOLOGIA APLICADA DEL SEGURA (CEBAS)	DEPARTAMENTO DE MEJORA VEGETAL	PRUNUS\SHAR

FUNDACION IMDEA ALIMENTACION	FUNDACION IMDEA ALIMENTACION	EPIGENÉTICA\N
DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR	DPTO. BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR	ENVEJECIMIEN
INSTITUTO DE BIOINGENIERIA	UNIDAD DE GENETICA	EPIGENÉTICA\F
CENTRO DE EDAFOLOGIA Y BIOLOGIA APLICADA DEL SEGURA (CEBAS)	CENTRO DE EDAFOLOGIA Y BIOLOGIA APLICADA DEL SEGURA (CEBAS)	CRISPR\CAS\F
FACULTAD DE CIENCIAS	DPTO. BIOLOGIA MOLECULAR Y BIOQUIMICA	FRESA\FRAGAR
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS	DPTO. FISILOGIA, GENETICA Y MICROBIOLOGIA	MICOTOXINAS\
DPTO. DE MICROBIOLOGIA Y ECOLOGIA	DPTO. DE MICROBIOLOGIA Y ECOLOGIA	FILMS BIOACTI
ESCUELA TECNICA SUPERIOR DE INGENIERIAS AGRARIAS	DPTO. PRODUCCION VEGETAL Y CIENCIA FORESTAL	MAÍZ\PROVITA
DPTO. GENÉTICA VEGETAL	DPTO. GENÉTICA VEGETAL	VARIABILIDAD
DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGIA	DEPARTAMENTO DE BIOTECNOLOGIA	EPIGENÉTICA\C
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA EVOLUTIVA Y DE LA EDUCACIÓN	DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA EVOLUTIVA Y DE LA EDUCACIÓN	NEGLIGENCIA M
E.T.S. DE INGENIERIAS INFORMÁTICA Y DE TELECOMUNICACION	DPTO. CIENCIAS DE LA COMPUTACION E INTELIGENCIA ARTIFICIAL	REPLICABILIDA
FACULTAD DE BIOLOGIA	DPTO. GENETICA	ANEMIA DE FA
CENTRO NACIONAL DE BIOTECNOLOGIA (CNB)	DPTO. DE BIOLOGIA MOLECULAR Y CELULAR (CNB)	PRECLÍNICO\C
AGR-INSTITUT DE RECERCA DE L HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU	AGR-INSTITUT DE RECERCA DE L HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU	CÁNCER DE PR
FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS CARLOS III	TUMORES CER
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLOGICAS	CANCER\TERAF
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN (CIN)	CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN (CIN)	BIOMARCADO
UNIVERSIDAD ROVIRA I VIRGILI	UNIVERSIDAD ROVIRA I VIRGILI	CONTAMINACI
INSTITUTO DE DIAGNOSTICO AMBIENTAL Y ESTUDIOS DEL AGUA	DPTO. QUIMICA AMBIENTAL	ERC CONSOLID
VICERRECTORADO DE INVESTIGACION	VICERRECTORADO DE INVESTIGACION	MICROPLASTIC
DPTO. INGENIERIA QUIMICA	DPTO. INGENIERIA QUIMICA	MEDICINA PER
DPTO. GENETICA MOLECULAR	DPTO. GENETICA MOLECULAR	FOTOPROTECC
INSTITUTO INVESTIGACIÓN SANITARIA-INCLIVA	INSTITUTO INVESTIGACIÓN SANITARIA-INCLIVA	UTERO\RNA-SE
HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCE DE OCTUBRE	HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCE DE OCTUBRE	ENFERMEDAD
AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	AGR-FUNDACIO PRIVADA CENTRE DE REGULACIO GENOMICA	REACTIVACION
INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	INSTITUT DE RECERCA CONTRA LA LEUCEMIA JOSEP CARRERAS	SILENCIAMIENT
ESCUELA TECNICA SUPERIOR DE INGENIERIAS AGRARIAS	DPTO. PRODUCCION VEGETAL Y CIENCIA FORESTAL	MAIZE\C

	<p>Estos datos proceden del resultado de la búsqueda realizada por la Agencia Estatal de Investigación a través de palabras claves en campos claves. Podría haber más proyectos no incluidos en esta búsqueda en el caso de que el uso de estas técnicas se hubiera indicado en otros puntos de las solicitudes no incluidos en los parámetros de búsqueda (memoria o metodología, por ejemplo),</p>	
--	--	--

RESUMEN DEL	Global conced.
ES BIEN CONOC	219.010
LA ANGIUILA EU	145.200
LOS NUTRIENT	242.000
EL EQUIPO DE C	169.400
LA FINALIDAD D	29.040
LA INVESTIGAC	90.750
LA FALTA DE HC	130.680
LOS OBJETIVOS	284.350
LOS NEMAT	145.200
LAS ENFERMED	350.900
LAS ENFERMED	314.600
LAS PROTEINAS	229.900
EL PRINCIPAL C	108.900
LA ACUICULTU	205.700
LA ACUICULTU	229.900
LA ACUICULTU	193.600
EL TOMATE (S)	187.550
EL PULPO COM	137.940
TODOS LOS VE	508.200
EN LOS ORGAN	205.700
LAS TECNOLOG	181.500
LA METILACION	229.900
LA RECOMBINA	121.000
ACTUALMENTE	212.960
EL MANTENIM	508.200
NUUESTRO GRU	229.900
NUUESTRA HIPO	205.700
ES AUN UN MIS	54.450
ESTE PROYECT	179.080

EN COMPARAC	159.720
LA ERRADICACI	206.910
DURANTE LOS	181.500
EN EUROPA EL	111.320
EL OBJETIVO BA	127.050
SE SOLICITA AY	25.000
OBJETIVOS DEL	20.862
ANTE EL PROGI	42.350
LAS CELULAS P	108.900
LA REGULACIO	242.000
PLASMIDIUM	242.000
LAS CELULAS M	217.800
EL ENVEJECIMI	847.000
LA REACCION D	145.200
EL CONTINUO F	217.800
EL CANCER ES U	112.530
EN TODOS LOS	363.000
A ADICCION A S	181.500
EL TRASTORNO	471.900
ESTE PROYECTO	132.566
EL PROYECTO A	217.800
LA CALIDAD DE	169.400
EL SUBPROYEC	223.850
EL RETO QUE S	181.500
LA PERDIDA DE	96.800
ESTE PROYECTO	96.800
LA FRESA ES EL	157.300
EL CONTROL D	72.600
LOS NUCLEOSC	350.900
LA HISTONA LIN	193.600
LA IMPRONTA	229.900
LA PLASTICIDA	592.900

SE HA PROPUE	266.200
LOS FACTORES	169.400
LA DIABETES TI	326.700
A PESAR DE QU	145.200
LOS CAMBIOS E	157.300
LA CONSTRUCC	32.000
UNA DE LAS PR	242.000
LA DIABETES A	181.500
EL COMPLEJO D	411.400
LA MAYORIA D	151.250
HOY EN DIA, EL	36.300
LOS PROCARIO	169.400
DADO QUE LAS	254.100
LA PLASTICIDA	193.600
LAS EXPECTATI	72.600
EL PROYECTO A	66.550
SE PROCEDERA	121.000
EL GRAN IMPAC	193.600
ESTE PROYECTO	338.800
LA FIBROSIS HE	157.300
ANTECEDENTES	278.300
LA INESTABILID	242.000
LOS MECANISM	338.800
LA OBESIDAD E	204.490
JUNTO CON LA	399.300
LOS DISTINTOS	229.900
LAS TECNICAS I	272.250
EL ALCORNOQU	181.500
EL VIRUS DE LA	169.400

LOS ANIMALES	205.579
LA AGRICULTUR	205.337
LA COMPRESI	447.700
FACTORES EPIG	403.172
LA EXISTENCIA	201.586
LA ORGANOG	369.050
EL DESARF	207.515
LOS GENOMAS	142.296
LA OCURRENCI	199.650
EN ESTE PROYE	148.225
EL TIEMPO DE	217.800
LOS MODELOS	278.300
CON UNA POBL	185.251
LAS MELANINA	158.873
EL PRESENTE P	105.512
EL PRESENTE P	114.950
CON UNA POBL	54.450
¿QUE? PARTIEN	16.940
EL OBJETIVO P	4.575
DESDE ESPAÑA	25.000
EN LAS ULTIMA	8.000
LOS TRASTORN	162.000
LOS TRASTORN	75.000
LA COGNICION	109.000
EL 1ER CONGR	4.000
EL TRASPLANTE	121.000
LA DISTROFIA M	175.450
LA COMPLEJIDA	278.300
LAS CELULAS D	231.110

LA REPROGRAM	108.900
LA REGULACION	157.300
LA REACTIVACION	242.000
LAS NEOPLASIAS	350.900
EL SINDROME I	108.900
LOS AVANCES B	17.000
LA MIOCARDIO	35.000
LA DETERMINA	54.450
EL ESCLARECIM	205.700
LA TELANGIECT	205.216
LAS ENFERMED	248.050
BIOTECNOLOG	121.000
LAS PLANTAS D	145.200
ESTE PROYECTO	157.300
EN NUESTRO P	242.000
LOS EXCESOS D	145.200
LA EVOLUCION	235.950
EN PRODUCCIO	211.750
ANTE UNA SITU	157.300
LA FINALIDAD I	211.750
LA PRODUCCIO	20.000
LAS CELULAS M	484.000
LA VARIABILIDA	169.400
LA METILACION	242.000
ANTECEDENTES	121.000
LAS CELULAS P	193.600
COMPRENDER	20.000
A LO LARGO DE	187.550
LA BIOLOGIA SI	302.500
LOS TELOMERC	114.950

RDNA-LIFE TIEM	160.930
EN LAS ULTIMA	202.070
LOS METABOLI	153.670
LA OBESIDAD Y	121.000
LA CELULAS PL	181.500
LA LEUCEMIA L	290.400
LA MALARIA ES	302.500
EL CANCER ES U	181.500
AUNQUE TODA	217.800
ALGUNOS INDI	108.900
INTRODUCCION	157.300
EL DESCUBRIM	181.500
LOS TRASTORN	387.200
LA RENOVACIO	181.500
EN EL ESTUDIO	96.800
LA HETEROGEN	217.800
LAS CELULAS M	96.800
LA IDENTIFICAC	278.300
LA DISFUNCION	121.000
EL PROYECTO E	175.450
LA LUBINA ES U	133.100
LA ELIMINACIO	121.000
LA FRESA ES EL	139.150
TANTO LA MEJ	121.000
UNA ALIMENTA	83.490
ESPAÑA ES EL P	145.200
EL TOMATE (SC	139.150
LA EVIDENCIA A	145.926
EL PULPO COM	145.200
NUESTROS ANT	199.650
EL EPIGENOMA	17.000

STIM1 ES UNA	145.200
EN LOS ULTIMO	304.920
LA HISTONA LIM	169.400
EL OBJETIVO D	163.350
LA SENESCENC	121.000
LA COMUNICAC	304.920
LA FORMACION	199.650
LOS FENOTIPOS	242.000
LAS VIAS BASIC	183.920
UNO DE LOS O	292.820
EN MAMIFERO	151.250
LAS DIVERSAS C	205.700
LA LINEA GERM	145.200
EL CANCER ES U	133.100
LOS INTRONES	242.000
EN ESTE SUBPR	157.300
LOS SISTEMAS	121.000
LAS ENFERMED	42.350
LA HETEROGEN	187.550
A PESAR DE SU	187.550
DESDE QUE DA	242.000
LA SEQUIA Y EL	10.000
LA OBESIDAD E	10.000
ANTECEDENTES	10.000
LA APARICION	134.000
NUMEROSOS T	121.000
UNO DE LOS PF	70.180

LOS RESULTADO	93.170
LOS SINDROME	142.659
EL LINFOMA DI	169.400
LA ACTIVACION	441.650
LAS ENFERMED	128.381
LA PREVALENC	145.200
EL CARCINOMA	181.500
EL TRATAMIEN	133.100
EL LINFOMA DE	290.400
EL MANTENIM	181.500
LA LEUCEMIA L	199.650
EL PROYECTO E	121.000
EL VIRUS DE LA	278.300
LOS CAMBIOS E	311.696
ESTE PROYECTO	217.800
ANTECEDENTE	290.400
LA INGENIERIA	135.520
COMO CONSECO	108.900
LA PERDIDA DE	290.400
EL CONSUMO D	72.600
LA INVESTIGAC	169.400
LA MITAD DEL	217.800
LA NEFROPATIA	181.500
¿PUEDEN MAN	84.700
LA ENFERMEDA	118.000
LAS ENFERMED	144.000
LA PREVALENC	144.000
LA ESPECIFICAC	278.300
EL CAMBIO CLI	133.100
PLANEAMOS U	148.225

OUR UNDERST	336.017
LAS BACTERIAS	222.277
LAS BACTERIAS	127.050
TODOS LOS ASI	205.700
EL ESTUDIO DE	187.550
LA TRANSICION	116.402
LOS AVANCES C	254.100
ESTE PROYECTO	177.870
LA INFORMACI	127.050
EL PRESENTE P	70.180
COMPLEJOS PR	127.050
LOS PULGONES	104.786
EL ESTUDIO DE	127.050
LA REGULACIO	116.402
EL NUMERO DE	127.050
LA FORMACION	22.000
COMO SE ORGA	25.000
LAS NEOPLASIA	266.200
LAS MICOTOXIN	108.900
LOS MECANISM	242.000
UN NUEVO CAM	242.000
LA REPROGRAM	181.500
LA DISRUPCION	350.900
LA FORMACION	145.200
EN EL ADENOC	181.500
UNO DE LOS M	266.200
LA PREECLAMP	254.100
LA ENFERMEDA	163.350

EL CONSUMO D	200.860
COMPRENDER	133.100
LAS RAICES AD	145.200
EL VIRUS DEL M	193.600
LA MADURACIO	108.900
LA PRESENCIA	211.750
THE OCCURREN	171.215
LA CALIDAD Y S	145.200
EN LOS ULTIMO	199.650
LAS PLANTAS E	96.800
LA NEGLIGENC	84.700
LOS ESTUDIOS	114.950
LA ELIMINACIO	121.000
EL USO DE LAS	181.500
EL CANCER DE	145.200
CON EL PASO D	181.500
A PESAR DE LO	375.100
LA MICROBIOTA	121.000
EL OBJETIVO PE	4.500
ESTUDIOS RECI	10.000
OBJETIVO DE L	11.200
EL PROPOSITO	24.500
EL CONSORCIO	17.050
EL PROYECTO H	12.000
EL CRECIENTE M	24.500
LA REACTIVACI	75.000
LA FORMACION	74.889
EL PROYECTO P	200.000

--	--

**16. Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to the agri-food, medicinal or industrial sector? Yes/no**

- ✓ **If yes, please provide concrete examples/data.**
- ✓ **If no, please explain why not.**

**Sector agroalimentario e industrial**

Las NGT representan una importante herramienta para la consecución de los 9 objetivos específicos (asegurar ingresos justos, incrementar la competitividad, reequilibrar el poder de la cadena alimentaria, acción contra el cambio climático, protección del medioambiente, conservación del paisaje y la biodiversidad, apoyar el relevo generacional, zonas rurales vivas y protección de la calidad de los alimentos y la salud) y el objetivo transversal (conocimiento e innovación) del Plan Estratégico de la nueva Política Agraria Común, como se irá exponiendo a continuación.

Según los informes de las Naciones Unidas, el sector agroalimentario es extremadamente vulnerable a los cambios en los factores medioambientales, tendiendo a producirse más daños cuando el desarrollo tecnológico es más bajo. La variabilidad climática afecta de forma directa a las condiciones de cultivo, cría y producción, por sus efectos sobre las características del suelo, sobre la disponibilidad y calidad de recursos hídricos o sobre las características y distribución e incidencia de plagas y enfermedades, entre otros factores. Esto puede traducirse en una pérdida de ingresos del sector agroalimentario por una menor productividad y calidad de los productos y por un aumento de los gastos asociados a las medidas de gestión y control de los efectos de esa variabilidad climática (agua de riego, fertilizantes, pesticidas, medicamentos, etc.). Esta pérdida de ingresos puede, en consecuencia, conllevar al abandono de la actividad agraria, siendo ésta un elemento esencial de la economía en algunos territorios, como las áreas rurales.

La situación es especialmente preocupante en España, puesto que numerosos estudios predicen que la región mediterránea será una de las más afectadas por el cambio climático en términos de reducción de la precipitación y aumento de la frecuencia de eventos extremos (Giannakopoulos *et al.*, 2005; Bates *et al.*, 2008; Iglesias y Quiroga, 2009; Dono y Mazzapicchio, 2010; Kolokytha, 2010). Así se espera que el cambio climático provoque una reducción media del 17% de los recursos hídricos en la Península Ibérica para el 2060 (MAPAMA, 2017), con proyecciones indicando una disminución de la precipitación de hasta un 30% en el sur y en un 5% en el norte (Rodríguez-Puebla y Nieto, 2009).

Las NGT representan un buen mecanismo de respuesta de adaptación del sector agroalimentario al cambio climático. Un primer ejemplo sería la potencial utilidad de los desarrollos relacionados con el incremento de la resistencia de los cereales a la sequía, como ya se ha publicado en el caso del maíz y el trigo (Lou *et al.*, 2017; Shi *et al.*, 2017; Shim *et al.*, 2018). Esta resistencia sería una herramienta de gran interés en nuestro país; en primer lugar, para reducir las pérdidas (*en la campaña de 2017 la sequía se tradujo en pérdidas de producción superiores al 40% con respecto a la campaña de 2018*); y en segundo lugar porque es una producción estratégica con una amplia distribución territorial. Otro ejemplo representativo es el cultivo del arroz y los efectos de la sequía y la salinidad sobre el rendimiento del grano. En condiciones de sequía y de aumento de la salinidad en las aguas de riego y en los suelos de cultivo, se han llegado a producir pérdidas de hasta el 36%. Por tanto, los desarrollos orientados a obtener variedades de arroz tolerantes a la sequía (Lou *et al.*, 2017) y la salinidad (Zhang *et al.*, 2019) son una estrategia clave para garantizar el cultivo de este producto en España en condiciones climatológicas adversas.

Además de los cereales, la posibilidad de utilizar estas tecnologías para adaptarse a los efectos de la variabilidad climática también representa ventajas y oportunidades en un sector tan emblemático en España como el de las frutas y hortalizas (dada su importante representatividad en la producción de la rama agraria). En este sentido, se han publicado desarrollos que permiten obtener variedades de tomates con una mayor tolerancia al frío, por lo que podría ampliarse la época de cultivo; y también a la sequía (Li *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019), lo cual es interesante en un posible escenario de aumento de la temperatura y reducción de precipitaciones. Por último, también podemos señalar su posible utilización para mejorar la resistencia a altas temperaturas en cultivos del género *Brassica* (comunicación de ANOVE).

Otro factor que condiciona la producción y que también se ve afectado por el cambio climático son las plagas y enfermedades. Las tecnologías de mejora genética pueden ofrecer una respuesta y ser un elemento eficaz en la gestión integrada de plagas de los cultivos más importantes que se producen en España, contribuyendo a la reducción de los medios económicos y humanos destinados al uso de pesticidas, la gestión de sus residuos y el posible desarrollo de resistencias en la población diana; así como los posibles efectos adversos no deseados en poblaciones no diana. Las plagas, además de ocasionar pérdidas productivas, también pueden influir en el posterior desarrollo de problemas de seguridad alimentaria, como por ejemplo debido a la aparición de ciertos hongos productores de micotoxinas. Este beneficio podría ser especialmente importante

en producciones como las ecológicas, en las que existe una limitación en el uso de determinados plaguicidas (considerando que pudieran utilizarse en un futuro los productos obtenidos por NGT en esta producción; en estos momentos, al considerarse OMG, estarían prohibidos). Entre la extensa bibliografía revisada, se pueden señalar algunos ejemplos concretos en los que las NGT han sido empleadas para mejorar la resistencia de algunos de los principales cultivos a plagas y enfermedades presentes en España, como son, por ejemplo, el oidio en el caso del trigo; patógenos del tomate como *Pseudomonas syringae*, *Phytophthora capsici* y *Xanthomonas* spp, *Oidium neolycopersici* o el “Tomate Yellow Leaf Curl Virus” (TYLCV), y “Cucumber vein yellowing virus (*Ipomovirus*)” (Chen *et al.*, 2019) y el Mildiu o la Alternaria en el caso del pepino (comunicación de ANOVE). Además, las NGT también ofrecen soluciones para otros sectores de gran importancia y representatividad en España como son los cítricos, la fruta de pepita y el vino, en los que España ocupa un papel fundamental en el panorama internacional desde el punto de vista de la producción y la comercialización. En este sentido, ya se han desarrollado e incluso presentado ante autoridades de Terceros países cítricos más resistentes a procesos como la cancrrosis (Jia *et al.*, 2017; Peng *et al.*, 2017), manzanas resistentes al fuego bacteriano (Malnoy *et al.*, 2019) o mejoras para combatir la podredumbre gris de la vid causada por *Botrytis cinérea* (Wang *et al.*, 2018). A esto se suman otros avances como los relacionados con la resistencia a insectos, hongos o virus en el melón (comunicación de ANOVE).

El efecto de la variabilidad climática sobre las producciones vegetales también tiene una incidencia indirecta en la actividad ganadera, por sus implicaciones en las características, disponibilidad y precios de las materias primas destinadas a la alimentación animal. El precio al que se adquieren dichas materias condicionará el precio de los piensos, los rendimientos de la industria de alimentación animal y, de forma indirecta, la renta del sector ganadero. Las mejoras en los rendimientos y calidad de nuestras producciones vegetales asociadas al uso de las NGT, especialmente en los cereales, que constituyen un activo muy importante en la formulación de los piensos en España (50-60% cereales y un 10-20% de harina de soja), se traducirá en una reducción de las importaciones y la posibilidad de obtener materias primas a precios más competitivos para la industria de alimentación animal (España es el primer fabricante de piensos compuestos en la UE). En este sentido procede destacar que además se da la situación de que los rendimientos de cereales por hectárea en nuestro país son menores con respecto a otros territorios, precisamente como consecuencia de las condiciones climatológicas y las características del suelo. Esto se traduce, a su vez, en una mayor dependencia de las importaciones. Por otro lado, tal y como mostraron las autoridades

suecas en la reunión del 7 de marzo de 2019 sobre NGT, la aplicación de estas tecnologías podría permitir la adaptación y mejora nutricional de ciertos cultivos proteicos, con un uso muy extendido en nuestro territorio para la producción de piensos, como la colza o la soja. La posibilidad de cultivarlos en Europa, mejorar su adaptación y/o mejorar sus rendimientos podría ser una herramienta más para solucionar el déficit estructural de fuentes de proteínas para la cabaña ganadera (*para disponer de más información sobre la situación del sector de la alimentación animal y su dependencia de materias primas del exterior, se puede consultar el informe que remitió el CIOMG a la Comisión*).

El cambio climático también incide de forma directa en la actividad ganadera, especialmente por sus efectos en la distribución y epidemiología de las enfermedades, con la aparición de ciertos patógenos en regiones en las que no estaban presentes, o una mayor difusión y prevalencia de agentes infecciosos en las zonas afectadas. En este caso, además de las pérdidas productivas directas e indirectas (asociadas a restricciones en los movimientos y la exportación), también puede verse comprometida la seguridad alimentaria, e incluso la salud pública si los agentes son zoonóticos. En este contexto, la investigación con NGT también está dirigida a conseguir animales resistentes a ciertas enfermedades y la utilización de estos animales podría ser una estrategia más a incluir en los programas de control y erradicación con los que trabajan las autoridades sanitarias. Por ejemplo, en el caso de España, para el sector porcino, con una gran representatividad de la rama agraria y de gran importancia para las exportaciones, sería de gran utilidad valorar la posibilidad de recurrir a animales con mayor resistencia a enfermedades víricas como son la Peste Porcina Africana o el Síndrome Respiratorio y Reproductivo Porcino (Lillico *et al.*, 2016). Otro ejemplo de su utilidad sería en el caso de la tuberculosis para el ganado vacuno (Gao *et al.*, 2017)

Por otro lado, las NGT también podrían utilizarse para mejorar la productividad de las explotaciones agrarias y ganaderas. En el sector agrícola hay disponibles publicaciones relativas a un aumento del tamaño de grano del trigo (Wang *et al.*, 2018) y el arroz (Xu *et al.*, 2016), un arroz que produce más granos por planta (Li *et al.*, 2017), o variedades de tomate que florecen con más frecuencia (Soyk *et al.*, 2017). Un requisito previo para producir una variedad híbrida de alta calidad es una línea parental masculina estéril. Se han realizado enormes progresos en la eliminación de genes mediada por CRISPR/Cas para producir líneas estériles masculinas (Chen *et al.*, 2019). También es importante, en el ámbito de la mejora vegetal, los desarrollos orientados a una mejora en la arquitectura de las plantas y una mejor eficiencia en el uso de determinados nutrientes como el

nitrógeno (comunicación ANOVE y ASEBIO). Aplicaciones semejantes se han desarrollado en el sector ganadero, mediante la obtención de variedades de vacas (Proudfoot *et al.*, 2015), cerdos (Wang *et al.*, 2015; Qian *et al.*, 2015), conejos (Lv *et al.*, 2016) y ovejas (Crispo *et al.*, 2015; Proudfoot *et al.*, 2015) con mayor porcentaje de músculo y menos grasa, así como ovejas con lana de mejor rendimiento (Li *et al.*, 2017). También se ha logrado un mayor crecimiento y aumento de la masa muscular en especies de peces como el begre (Khalil *et al.*, 2017) y la brema (Kishimoto *et al.*, 2018). Las mejoras en las eficacias productivas podrían permitir mantener los niveles de producción actuales, pero reduciendo la cabaña ganadera, lo que podría ser, a su vez, un elemento para contribuir a la reducción tanto la huella de carbono del sector ganadero y la producción de otros contaminantes atmosféricos, como la presión de ésta sobre el agua o el suelo.

Por último, estas tecnologías podrían favorecer la domesticación de determinadas especies silvestres. Un ejemplo es el caso del tomate silvestre, *Solanum pimpinellifolium*, con mayor resistencia a factores ambientales, pero con menores capacidades productivas. Esta limitación de sus aptitudes productivas se ha corregido gracias al sistema CRISPR, aumentando el tamaño y el número de frutos por planta y mejorando la presencia de licopeno (Zsögon *et al.*, 2018). La tecnología CRISPR también se ha utilizado en tomates silvestres para incluir rasgos deseables como los relacionados con la sensibilidad de la planta a la duración del día, la arquitectura de los brotes, la producción de flores/frutas y la síntesis de ácido ascórbico (Li *et al.*, 2018).

Además, las NGT también pueden mejorar la respuesta de la agricultura de la UE a las exigencias sociales en materia de alimentación y salud, la reducción del despilfarro de alimentos y el bienestar de los animales (objetivo específico 9 de la PAC). En esta línea, podemos destacar los desarrollos orientados a mejorar la vida útil de los productos y reducir su despilfarro, mejorando las condiciones de almacenamiento y reduciendo la aparición de ciertos componentes o procesos que restan valor al producto final, al cambiar sus propiedades morfológicas, su composición y/o su sabor. Estas ventajas ya se han desarrollado en productos como los champiñones, las patatas, el tomate y el algodón (Chen *et al.*, 2019). En este campo de actuación también se incluyen los desarrollos que ofrecen determinadas ventajas nutricionales como es el trigo con un menor contenido en gliadinas, el arroz con un mayor contenido en amilasa, el tomate con mayor contenido en licopeno, las oleaginosas con un perfil de ácidos grasos mejorado (Chen *et al.*, 2019) o las patatas editadas genéticamente para reducir la formación de acrilamida (Waltz, 2015). Ejemplos similares se pueden citar también en

las producciones ganaderas para reducir la presencia de determinadas proteínas que pueden dar lugar a reacciones alérgicas en productos como el huevo o la leche (Cui *et al.*, 2015; Wei *et al.*, 2018). Además, al disponer de estas características diferenciales, estos productos podrán contar con un valor añadido superior, que repercutirá en toda la cadena alimentaria (Maaß *et al.*, 2019). Por último, también tienen importancia los desarrollos orientados a mejorar el manejo de los animales y su bienestar, mejorar las capas y recubrimientos para facilitar la adaptación a los sistemas productivos y condiciones climatológicas de cada zona o la posibilidad de obtención de especies de cultivo estériles, por ejemplo, el salmón en acuicultura, para que no interfieran con las poblaciones silvestres (Wargelius *et al.*, 2016) (Friedrich *et al.*, 2019). Tampoco podemos olvidarnos del papel de ciertos animales como biofactoría para producir no sólo alimentos, sino también moléculas de interés farmacéutico, tecnológico o industrial.

Las NGT también tienen interés para el sector de la mejora genética vegetal. Según los datos de la Asociación de Agencias Europeas de Certificación de semillas y de la Asociación Nacional de Obtentores Vegetales, la producción de semillas en la UE superó los 2 millones de hectáreas en el año 2018, siendo España el tercer país productor. Además, es un sector con una notable vocación exportadora, siendo Europa la primera potencia a nivel mundial. Para mantenerse en esas posiciones es muy importante la inversión en investigación y desarrollo que permita poner variedades en el mercado con una mayor productividad y más adaptadas a la variabilidad climatológica y a las demandas de los consumidores en materia de alimentación y salud. Por eso, un porcentaje muy importante del capital y los recursos humanos de esta industria se destina a I+D. La importancia de las NGT en este sector se puede verificar si se tiene en cuenta el aumento de las publicaciones con estos desarrollos, algunas mencionadas en los párrafos anteriores, llegándose a utilizar en más de 20 especies. Además, mientras que los programas de mejora clásica tienen una duración media de 7 a 25 años, con las NGT el periodo podría reducirse a 2 y 3 años, pudiéndose obtener mejores resultados, dada la mayor especificidad y eficacia de estas tecnologías. El periodo temporal que transcurre hasta poner una variedad en el mercado tiene mucha importancia a la hora de rentabilizar la inversión y reducir el riesgo de que se desplace por una nueva tecnología; así las primeras empresas en desarrollar un producto son las que más beneficios van a obtener. Algo similar ocurre en la industria de mejora genética animal, donde las NGT posibilitarían la optimización de los programas de mejora, gracias a la reducción de la necesidad de retrocruzamientos y a la posibilidad de ampliar el abanico de rasgos o características que quieren mejorar (Friedrich *et al.*, 2019).

A nivel industrial, las NGT también tienen interés porque permiten desarrollar microorganismos y plantas que podrían utilizarse para la obtención de moléculas y sustancias de elevado valor añadido como moléculas bioactivas y para conocer el mecanismo de acción de determinados procesos o productos con aplicaciones en muchos campos de interés industrial (comunicación de ASEBIO). Un ejemplo sería el sector de las energías renovables y el aprovechamiento de la biomasa, para garantizar que un porcentaje significativo de combustible para transporte de los EEMM proceda de fuentes renovables como los biocombustibles, con una reducción de la emisión de gases de efecto invernadero. En este sentido, se están haciendo estudios para optimizar la producción de enzimas por determinados hongos y levaduras de interés en la industria química para la degradación de biomasa y la obtención de bioetanol (Huang *et al.*, 2016). Otro ejemplo destacado de la utilidad de estas tecnologías a nivel industrial es el caso del denominado “Waxy corn” de DuPont Pioneer. Se trata de un maíz con un mayor contenido en amilopectina y niveles reducidos de amilosa que podría tener utilidad tanto en la industria alimentaria, la industria de producción de papel y la de adhesivos. Es remarcable el hecho de que la introducción de esta mejora genética mediante NGT ha permitido contrarrestar la pérdida de rendimiento asociada a la consecución de esta misma mejora cuando se utilizaban otras tecnologías (Friedrichs *et al.*, 2019). También es interesante el Proyecto Europeo H2020 760331 Newcotiana para la optimización de la utilización de la planta de tabaco como biofactoría de moléculas de alto valor añadido, constituyendo una alternativa al cultivo tradicional de esta especie. Por último, podemos señalar la edición de organismos para crear luminescencia (comunicación ASEBIO).

### **Sector médico**

En el sector médico, las nuevas técnicas de edición genética NGT ya se están aplicando para llevar a cabo la modificación del genoma de células vivas, *in vitro* e *in vivo*, para nuevos tratamientos de enfermedades genéticas humanas. Algunos ejemplos son la modificación de células T para la inmunoterapia contra el cáncer, la edición de células madre y progenitoras hematopoyéticas humanas (HSPC) para el tratamiento de hemoglobinopatías como la enfermedad de células falciformes o la beta-talasemia (Ashmore-Harris and Fruhwirth, 2020; Li *et al.*, 2020). Así mismo, estas técnicas tienen aplicación en el desarrollo de terapias antivirales para tratar enfermedades infecciosas, ya sea mediante la alteración de los genes del huésped requeridos por el virus o dirigiéndose a los genes virales necesarios para la replicación (Chen *et al.*, 2018).

Además, las NGT han permitido a los investigadores utilizar animales editados genéticamente para comprender la etiología detrás de diversas enfermedades y aclarar los mecanismos moleculares que pueden explotarse para obtener mejores estrategias terapéuticas (Lamas-Toranzo *et al.*, 2017).

Otra de las posibles aplicaciones de estas herramientas es su utilidad en el campo de los xenotrasplantes, es decir, la transferencia de células, tejidos u órganos entre especies, que podría asegurar su suministro y evitar la necesidad crítica de órganos para tratar a los pacientes (Wolf *et al.*, 2019).

También es interesante la posibilidad de aplicarlas para crear modelos genéticos como el pez cebra que permitan entender la función de un gen en el contexto de una enfermedad (comunicación ASEBIO).

Por último, se puede mencionar la posibilidad de utilizar las tecnologías CRISPR como herramientas de diagnóstico, con las herramientas SHERLOCK (*Specific High sensitivity Enzymatic Reporter unlocking*) y DETECTOR (*DNA Endonuclease Targeted CRISPR Trans Reporter*). Gracias a la primera se ha conseguido desarrollar un sistema de diagnóstico combinado para el virus Zika, el virus causante del Dengue, y otras mutaciones en genes relevantes en ciertas patologías. En el caso de DETECTOR se ha utilizado en el virus del papiloma humano.

## **Referencias**

Ashmore-Harris, C., & Fruhwirth, G. O. (2020). The clinical potential of gene editing as a tool to engineer cell-based therapeutics. *Clinical and Translational Medicine*, 9(1), 15.

Bates, B. C., Kundzewicz, Z. W., Wu, S., & Palutikof, J. P. (2008). Climate change and water technical paper of the intergovernmental panel on climate change (Geneva: IPCC Secretariat). *Climate Change*, 95, 96.

Chen, K., Wang, Y., Zhang, R., Zhang, H., & Gao, C. (2019). CRISPR/Cas genome editing and precision plant breeding in agriculture. *Annual review of plant biology*, 70, 667-697.

Chen, S., Yu, X., & Guo, D. (2018). CRISPR-Cas targeting of host genes as an antiviral strategy. *Viruses*, 10(1), 40.

Crispo, M., Mulet, A. P., Tesson, L., Barrera, N., Cuadro, F., dos SantosNeto, P. C., ... Menchaca, A. (2015). Efficient generation of myostatin knock-out sheep using CRISPR/Cas9 technology and microinjection into zygotes. *PLoS One*, 10, e0136690.

Cui, C., Song, Y., Liu, J., Ge, H., Li, Q., Huang, H., ... & Zhang, Y. (2015). Gene targeting by TALEN-induced homologous recombination in goats directs production of  $\beta$ -lactoglobulin-free, high-human lactoferrin milk. *Scientific Reports*, 5(1), 1-11.

Dono, G., & Mazzapicchio, G. (2010). Uncertain water supply in an irrigated Mediterranean area: An analysis of the possible economic impact of climate change on the farm sector. *Agricultural Systems*, 103(6), 361-370.

Friedrichs, S., Takasu, Y., Kearns, P., Dagallier, B., Oshima, R., Schofield, J., & Moreddu, C. (2019). Meeting report of the OECD conference on "Genome Editing: Applications in Agriculture—Implications for Health, Environment and Regulation".

Gao, Y., Wu, H., Wang, Y., Liu, X., Chen, X., Li, Q., Cui, C., Liu, X., Zhang, J., Zhang, Y. (2017). Single Cas9 nickase induced generation of NRAMP1 knocking cattle with reduced off-target effects. *Genome Biol* 18:13. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1144-4>.

Giannakopoulos, C., Bindi, M., Moriondo, M., Lesager, P., & Tin, T. (2005). Climate change impacts in the Mediterranean resulting from a 2 C global temperature rise.

Huang, H., Chai, C., Li, N., Rowe, P., Minton, N. P., Yang, S., ... & Gu, Y. (2016). CRISPR/Cas9-based efficient genome editing in *Clostridium ljungdahlii*, an autotrophic gas-fermenting bacterium. *ACS synthetic biology*, 5(12), 1355-1361.

Iglesias A., Quiroga S., 2009. Cambio global y recursos hídricos para la agricultura. In: La economía del agua de riego en España (Gómez-Limón J.A., Calatrava J., Garrido A., Sáez F.J., Xabadia A., eds.). Fundación Cajamar.

Jia, H., Zhang, Y., Orbović, V., Xu, J., White, F. F., Jones, J. B., & Wang, N. (2017). Genome editing of the disease susceptibility gene Cs LOB 1 in citrus confers resistance to citrus canker. *Plant biotechnology journal*, 15(7), 817-823.

Khalil, K., Elayat, M., Khalifa, E., Daghash, S., Elasad, A., Miller, M., ... & Vo, K. (2017). Generation of Myostatin Gene-Edited Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*) via Zygote Injection of CRISPR/Cas9 System. *Scientific reports*, 7(1), 7301-7301.

Kishimoto, K., Washio, Y., Yoshiura, Y., Toyoda, A., Ueno, T., Fukuyama, H., ... & Kinoshita, M. (2018). Production of a breed of red sea bream *Pagrus major* with an increase of skeletal muscle mass and reduced body length by genome editing with CRISPR/Cas9. *Aquaculture*, 495, 415-427.

Kolokytha, E. (2010). European policies for confronting the challenges of climate change in water resources. *Current science*, 1069-1076.

Lamas-Toranzo, I., Guerrero-Sánchez, J., Miralles-Bover, H., Alegre-Cid, G., Pericuesta, E., & Bermejo-Álvarez, P. (2017). CRISPR is knocking on barn door. *Reproduction in Domestic Animals*, 52, 39-47.

Li, W. R., Liu, C. X., Zhang, X. M., Chen, L., Peng, X. R., He, S. G., ... & Liu, M. J. (2017). CRISPR/Cas9-mediated loss of FGF5 function increases wool staple length in sheep. *The FEBS journal*, 284(17), 2764-2773.

Li, R., Liu, C., Zhao, R., Wang, L., Chen, L., Yu, W., ... & Shen, L. (2019). CRISPR/Cas9-Mediated SINPR1 mutagenesis reduces tomato plant drought tolerance. *BMC plant biology*, 19(1), 38.

Li, H., Yang, Y., Hong, W., Huang, M., Wu, M., & Zhao, X. (2020). Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 1-23.

Li, R., Zhang, L., Wang, L., Chen, L., Zhao, R., Sheng, J., & Shen, L. (2018). Reduction of tomato-plant chilling tolerance by CRISPR–Cas9-mediated SICBF1 mutagenesis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(34), 9042-9051.

Li, J., Sun, Y., Du, J., Zhao, Y., & Xia, L. (2017). Generation of targeted point mutations in rice by a modified CRISPR/Cas9 system. *Molecular plant*, 10(3), 526-529.

Li, T., Yang, X., Yu, Y., Si, X., Zhai, X., Zhang, H., ... & Xu, C. (2018). Domestication of wild tomato is accelerated by genome editing. *Nature biotechnology*, 36(12), 1160-1163.

Lillico, S. G., Proudfoot, C., King, T. J., Tan, W., Zhang, L., Mardjuki, R., ... Whitelaw, C. B. (2016). Mammalian interspecies substitution of immune modulatory alleles by genome editing. *Scientific Reports*, 6, 21645.

Lou, D., Wang, H., Liang, G., & Yu, D. (2017). OsSAPK2 confers abscisic acid sensitivity and tolerance to drought stress in rice. *Frontiers in plant science*, 8, 993.

Maaß, O., Consmüller, N., & Kehlenbeck, H. (2019). Socioeconomic Impact of Genome Editing on Agricultural Value Chains: The Case of Fungal-Resistant and Coeliac-Safe Wheat. *Sustainability*, 11(22), 6421.

Malnoy, M., Viola, R., Jung, M. H., Koo, O. J., Kim, S., Kim, J. S., ... & Nagamangala Kanchiswamy, C. (2016). DNA-free genetically edited grapevine and apple protoplast using CRISPR/Cas9 ribonucleoproteins. *Frontiers in plant science*, 7, 1904.

Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente (2017). Evaluación del impacto del cambio climático en los recursos hídricos y sequías en España. Centro de estudios hidrográficos. Madrid. España.

Peng, A., Chen, S., Lei, T., Xu, L., He, Y., Wu, L., ... & Zou, X. (2017). Engineering canker-resistant plants through CRISPR/Cas9-targeted editing of the susceptibility gene Cs LOB 1 promoter in citrus. *Plant biotechnology journal*, 15(12), 1509-1519.

Proudfoot, C., Carlson, D.F., Huddart, R., Long, C.R., Pryor, J.H., King, T.J., Lillicon, S.G., Mileham, A.J., McLaren, D.G., Whitelaw, B.A., Fahrenkrug, S.C. (2015). Genome edited sheep and cattle. *Transgenic Res* 24:147–153. <https://doi.org/10.1007/s11248-014-9832-x>

Qian, L., Tang, M., Yang, J., Wang, Q., Cai, C., Jiang, S., ... Cui, W. (2015). Targeted mutations in myostatin by zinc-finger nucleases result in double-musled phenotype in Meishan pigs. *Scientific Reports*, 5, 14435

Rodríguez-Puebla, C., & Nieto, S. (2010). Trends of precipitation over the Iberian Peninsula and the North Atlantic Oscillation under climate change conditions. *International Journal of Climatology*, 30(12), 1807-1815.

Shi, J., Gao, H., Wang, H., Lafitte, H. R., Archibald, R. L., Yang, M., Hakimi, S.M., Mo, H. & Habben, J. E. (2017). ARGOS8 variants generated by CRISPR-Cas9 improve maize grain yield under field drought stress conditions. *Plant Biotechnology Journal*, 15(2), 207.

Shim, J. S., Oh, N., Chung, P. J., Kim, Y. S., Choi, Y. D., & Kim, J. K. (2018). Overexpression of OsNAC14 improves drought tolerance in rice. *Frontiers in plant science*, 9, 310.

Soyk, S., Müller, N. A., Park, S. J., Schmalenbach, I., Jiang, K., Hayama, R., ... & Lippman, Z. B. (2017). Variation in the flowering gene SELF PRUNING 5G promotes day-neutrality and early yield in tomato. *Nature Genetics*, 49(1), 162

Waltz, E. (2015). USDA approves next-generation GM potato.

Wang, W., Pan, Q., He, F., Akhunova, A., Chao, S., Trick, H., & Akhunov, E. (2018). Transgenerational CRISPR-Cas9 activity facilitates multiplex gene editing in allopolyploid wheat. *The CRISPR journal*, 1(1), 65-74.

Wang, X., Tu, M., Wang, D., Liu, J., Li, Y., Li, Z., ... & Wang, X. (2018). CRISPR/Cas9-mediated efficient targeted mutagenesis in grape in the first generation. *Plant biotechnology journal*, 16(4), 844-855.

Wargelius, A., Leininger, S., Skaftnesmo, K. O., Kleppe, L., Andersson, E., Taranger, G. L., ... & Edvardsen, R. B. (2016). Dnd knockout ablates germ cells and demonstrates germ cell independent sex differentiation in Atlantic salmon. *Scientific Reports*, 6.

Wei, J., Wagner, S., Maclean, P., Brophy, B., Cole, S., Smolenski, G., ... & Laible, G. (2018). Cattle with a precise, zygote-mediated deletion safely eliminate the major milk allergen beta-lactoglobulin. *Scientific reports*, 8(1), 1-13.

Wolf, E., Kemter, E., Klymiuk, N., & Reichart, B. (2019). Genetically modified pigs as donors of cells, tissues, and organs for xenotransplantation. *Animal Frontiers*, 9(3), 13-20.

Xu, R., Yang, Y., Qin, R., Li, H., Qiu, C., Li, L., et al. (2016). Rapid improvement of grain weight via highly efficient CRISPR/Cas9-mediated multiplex genome editing in rice. *J. Genet. Genomics* 43, 529–532. doi: 10.1016/j.jgg.2016.07.003

Zhang, A., Liu, Y., Wang, F., Li, T., Chen, Z., Kong, D., ... & Tang, J. (2019). Enhanced rice salinity tolerance via CRISPR/Cas9-targeted mutagenesis of the OsRR22 gene. *Molecular breeding*, 39(3), 47.

Zsögön, A., Čermák, T., Naves, E. R., Notini, M. M., Edel, K. H., Weinl, S., ... & Peres, L. E. P. (2018). De novo domestication of wild tomato using genome editing. *Nature biotechnology*, 36(12), 1211-1216.

**17. Could the use of NGTs and NGT-products bring opportunities/benefits to society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, as well as social and economic benefits, in the short, medium and long term?**

**Yes/no**

- ✓ **If yes, please provide concrete examples/data.**
- ✓ **If no, please explain why not..**

Con respecto al primer aspecto prioritario, **salud y bienestar**, es indudable el papel que juegan las NGT. Por ejemplo, permiten analizar las mutaciones que causan enfermedades tales como el cáncer (Chen *et al.*, 2015; Maddalo *et al.*, 2014; Weber *et al.*, 2015), la enfermedad de Huntington y otros trastornos neurodegenerativos autosómicos (Ekman *et al.*, 2019), la distrofia muscular de Duchenne (Xu *et al.*, 2016), la retinitis pigmentosa autosómica (Bakondi *et al.*, 2016), o la protección celular frente a la infección por VIH (Hu *et al.*, 2014; Kaminski *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2017). Además, facilitan el desarrollo de nuevos tratamientos médicos y posibles objetivos farmacológicos para las mismas (Shalem *et al.*, 2014; Shi *et al.*, 2015; Konermann *et al.*, 2015; Kou *et al.*, 2015). Las NGT también están siendo empleadas para mejorar la técnica del xenotransplante del cerdo a humanos (Yang *et al.*, 2015), así como para propagar genes que producen esterilidad de mosquitos hembra (Hammond *et al.*, 2016) que constituyen hoy en día vectores de enfermedades como la malaria y, por último, para inactivar genes necesarios para el crecimiento de parásitos (Gantz *et al.*, 2015). En este punto también podemos señalar los posibles beneficios derivados de la aplicación de estas tecnologías para prevenir y controlar ciertas enfermedades zoonóticas y las ventajas asociadas a una reducción del uso de antibióticos, evitando así los problemas de la aparición de resistencias. A esto se suman las posibles aplicaciones derivadas de la estrecha relación entre la alimentación y la salud, tal y como se ha puesto de manifiesto en la pregunta número 16, pudiendo destacar, entre otros, los siguientes desarrollos: arroz con mayor contenido en amilosa (Sun *et al.*, 2017) (beneficioso para personas con diabetes y enfermedades cardiovasculares), el trigo con bajo contenido en gluten (Sánchez-León *et al.*, 2018), soja con alto contenido en ácido oleico (Demorest *et al.*, 2016; Haun *et al.*, 2014), tomate de alto valor con contenido mejorado de licopeno (Li *et al.*, 2018) o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (Li *et al.*, 2018; Nonaka *et al.*, 2017), patatas con niveles reducidos de glicoalcaloides esteroideos tóxicos (Nakayasu *et al.*, 2018), productos de origen animal con un menor contenido en proteínas que inducen reacciones alérgicas (Yu *et al.*, 2011; Wei *et al.*, 2018). Por otro

lado, las NGT contribuyen a la prevención de la aparición de ciertas patologías asociadas a la presencia de metales tóxicos en los cultivos; así mediante la edición genética se han desarrollado cepas de arroz con bajos niveles de cadmio, cesio radiactivo y arsénico (Nieves-Cordones *et al.*, 2017; Tang *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017).

Si nos centramos en la **seguridad alimentaria y explotación sostenible de recursos biológicos**, debemos destacar que están condicionadas por las previsiones de crecimiento de la población mundial, los cambios climatológicos y la necesidad de reducir al mínimo el impacto ambiental. Para ello es importante cambiar los sistemas actuales de producción, consumo, transformación y gestión de residuos. Las NGT juegan un papel esencial en estos cambios por varias cuestiones. En primer lugar, gracias a los desarrollos orientados a una mejora en los rendimientos productivos, que se han descrito en la pregunta 16, tanto para especies agrícolas y ganaderas, como en el sector de la acuicultura. En segundo lugar, tal y como se mencionó en la pregunta 16, existen numerosos ejemplos en la literatura que demuestran que estas técnicas tienen gran potencial para incrementar la resiliencia de los sistemas productivos al cambio climático. Así, las NGT se han utilizado para desarrollar variedades de cultivos y especies ganaderas de importancia comercial con resistencia a plagas y enfermedades y más resistentes a condiciones ambientales adversas tales como la salinidad, sequía o el frío. Por otro lado, esta mejora en la resistencia a determinadas enfermedades y plagas también es una herramienta para garantizar alimentos más seguros, tanto por la prevención de la entrada en la cadena alimentaria de determinados patógenos, como garantizando unas condiciones óptimas de producción y estado de los alimentos para reducir, por ejemplo, la posible aparición de hongos productores de micotoxinas. El cambio en los sistemas de producción, pero especialmente en materia de gestión de residuos, también se puede conseguir gracias a los desarrollos orientados a reducir el desperdicio de alimentos, que se han descrito en la pregunta 16 (modificaciones que permiten aumentar la vida útil o reducir los procesos de oxidación). Esto tiene notable interés para la consecución del objetivo 12 de los Objetivos de Desarrollo sostenible de las Naciones Unidas y, en el caso de España, su utilidad se pone claramente de manifiesto si consideramos que, según las estimaciones del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, un porcentaje muy significativo de los productos, especialmente frutas, hortalizas y lácteos van directamente de la nevera a la basura.

Las aplicaciones de las NGT descritas en el párrafo anterior, también tendrían interés para el objetivo relacionado con la **acción por el clima, medioambiente y eficiencia**

**de los recursos y de las materias primas.** Otros posibles beneficios para el medio ambiente derivados del uso de estas nuevas técnicas incluyen la producción de variedades de salmón de cultivo (Wargelius *et al* 2016) y bagre (Qin *et al.*, 2016) estériles, (para evitar interferencias genéticas en poblaciones salvajes), o el desarrollo de variedades de maíz con bajo contenido de fitatos (Liang *et al.*, 2014), de tal forma que aumenta la absorción de fósforo en el ganado que lo consume, reduciendo la escorrentía de fosfato al medio ambiente.

En relación con el objetivo de **conseguir una energía sostenible y una movilidad integrada y ecológica**, reduciéndose nuestra dependencia de los combustibles fósiles, podemos destacar los desarrollos ya mencionados en la pregunta 16 a partir de ciertos hongos, microorganismos o plantas, para producir moléculas de alto valor biológico, incluyendo enzimas que podrían ser de utilidad para la producción de bioetanol.

Por último, estas tecnologías son un exponente claro de **innovación para superar la inestabilidad económica**, habida cuenta de la importancia del sector agroalimentario y biotecnológico en el Producto Interior Bruto, especialmente en regiones más vulnerables, como las zonas rurales, en las que constituye la principal actividad económica. Además, tras el desarrollo de estas tecnologías, especialmente las técnicas de edición genética como el CRISPR-Cas han supuesto un incremento de la inversión en empresas biotecnológicas, como se ha indicado en las preguntas de investigación.

### Referencias

Bakondi, B., Lv, W., Lu, B., Jones, M. K., Tsai, Y., Kim, K. J., ... & Wang, S. (2016). In vivo CRISPR/Cas9 gene editing corrects retinal dystrophy in the S334ter-3 rat model of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Molecular Therapy*, 24(3), 556-563.

Chen, S.D., Sanjana, N.E., Zheng, K.J., Shalem, O., Lee, K., Shi, X., Scott, D.A., Song, J., Pan, J.Q., Weissleder, R., Lee, H., Zhang, F., Sharp, P.A. (2015). Genome-wide CRISPR screen in a mouse model of tumor growth and metastasis. *Cell* 160:1246–1260.

Demorest, Z. L., Coffman, A., Baltus, N. J., Stoddard, T. J., Clasen, B. M., Luo, S., ... & Mathis, L. (2016). Direct stacking of sequence-specific nuclease-induced mutations to produce high oleic and low linolenic soybean oil. *BMC plant biology*, 16(1), 225.

Ekman, F. K., Ojala, D. S., Adil, M. M., Lopez, P. A., Schaffer, D. V., & Gaj, T. (2019). CRISPR-cas9-mediated genome editing increases lifespan and improves motor deficits in a Huntington's disease mouse model. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 17, 829-839.

Gantz, V.M., Jasinskiene, N., Tatarenkova, O., Fazekas, A., Macias, V.M., Bier, E., et al. (2015). Highly efficient Cas9-mediated *gene drive* for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 112, pp.6736- 6743.

Haun, W., Coffman, A., Clasen, B.M., Demorest, Z.L., Lowy, A., Ray, E., Retterath, A., Stoddard, T., Juillerat, A., Cedrone, F., Mathis, L., Voytas, D.F., Zhang, F. (2014). Improved soybean oil quality by targeted mutagenesis of the fatty acid desaturase 2 gene family. *J Plant Biotechnol* 12(7):934–9440. <https://doi.org/10.1111/pbi.12201>.

Hammond, A., Galizi, R., Kyrou, K., Simoni, A., Siniscalchi, C., Katsanos, D., ... & Burt, A. (2016). A CRISPR-Cas9 *gene drive* system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nature biotechnology*, 34(1), 78-83.

Hu, W., Kaminski, R., Yang, F., Zhang, Y., Cosentino, L., Li, F., ... & Mo, X. (2014). RNA-directed gene editing specifically eradicates latent and prevents new HIV-1 infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(31), 11461-11466.

Kaminski, R., Chen, Y., Fischer, T., Tedaldi, E., Napoli, A., Zhang, Y., ... & Khalili, K. (2016). Elimination of HIV-1 genomes from human T-lymphoid cells by CRISPR/Cas9 gene editing. *Scientific reports*, 6(1), 1-15.

Konermann, S., Brigham, M. D., Trevino, A. E., Joung, J., Abudayyeh, O. O., Barcena, C., ... & Nureki, O. (2015). Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex. *Nature*, 517(7536), 583.

Kou, Z., Wu, Q., Kou, X., Yin, C., Wang, H., Zuo, Z., et al. (2015). CRISPR/Cas9-mediated genome engineering of the ferret. *Cell Research*, 25, pp. 1372- 1375.

Li, R., Li, R., Li, X., Fu, D., Zhu, B., Tian, H., ... & Zhu, H. (2018). Multiplexed CRISPR/Cas9-mediated metabolic engineering of  $\gamma$ -aminobutyric acid levels in *Solanum lycopersicum*. *Plant biotechnology journal*, 16(2), 415-427.

Li, J., Sun, Y., Du, J., Zhao, Y., & Xia, L. (2017). Generation of targeted point mutations in rice by a modified CRISPR/Cas9 system. *Molecular plant*, 10(3), 526-529.

Liang, Z., Zhang, K., Chen, K., & Gao, C. (2014). Targeted mutagenesis in *Zea mays* using TALENs and the CRISPR/Cas system. *Journal of Genetics and Genomics*, 41(2), 63-68.

Maddalo, D., Manchado, E., Concepcion, C.P., Bonetti, C., Vidigal, J.A., Han, Y.C., Ogradowski, P., Crippa, A., Rekhman, N., de Stanchina, E., Lowe, S.W., Ventura, A. (2014). In vivo engineering of oncogenic chromosomal rearrangements with the CRISPR/Cas9 system. *Nature*, 516(7531), 423-427.

Nakayasu, M., Akiyama, R., Lee, H. J., Osakabe, K., Osakabe, Y., Watanabe, B., ... & Mizutani, M. (2018). Generation of  $\alpha$ -solanine-free hairy roots of potato by CRISPR/Cas9 mediated genome editing of the St16DOX gene. *Plant physiology and biochemistry*, 131, 70-77.

Nieves-Cordones, M., Mohamed, S., Tanoi, K., Kobayashi, N. I., Takagi, K., Vernet, A., ... & Véry, A. A. (2017). Production of low-Cs<sup>+</sup> rice plants by inactivation of the K<sup>+</sup> transporter Os HAK 1 with the CRISPR-Cas system. *The Plant Journal*, 92(1), 43-56.

Qin, Z., Li, Y., Su, B., Cheng, Q., Ye, Z., Perera, D. A., ... & Dunham, R. A. (2016). Editing of the luteinizing hormone gene to sterilize channel catfish, *Ictalurus punctatus*, using a modified zinc finger nuclease technology with electroporation. *Marine biotechnology*, 18(2), 255-263.

Sánchez-León, S., Gil-Humanes, J., Ozuna, C.V., Giménez, M.J., Sousa, C., Voytas, D.F., Barro, F. (2018). Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *J Plant Biotechnol* 16(4):902–910. <https://doi.org/10.1111/pbi.12837>.

Shalem, O., Sanjana, N. E., Hartenian, E., Shi, X., Scott, D. A., Mikkelsen, T. S., ... & Zhang, F. (2014). Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in human cells. *Science*, 343(6166), 84-87.

Shi, J., Wang, E., Milazzo, J. P., Wang, Z., Kinney, J. B., & Vakoc, C. R. (2015). Discovery of cancer drug targets by CRISPR-Cas9 screening of protein domains. *Nature biotechnology*, 33(6), 661.

Sun, Y., Jiao, G., Liu, Z., Zhang, X., Li, J., Guo, X., ... & Xia, L. (2017). Generation of high-amylose rice through CRISPR/Cas9-mediated targeted mutagenesis of starch branching enzymes. *Frontiers in plant science*, 8, 298.

Tang, L., Mao, B., Li, Y., Lv, Q., Zhang, L., Chen, C., ... & Pan, Y. (2017). Knockout of OsNramp5 using the CRISPR/Cas9 system produces low Cd-accumulating indica rice without compromising yield. *Scientific Reports*, 7(1), 1-12.

Wang, F. Z., Chen, M. X., Yu, L. J., Xie, L. J., Yuan, L. B., Qi, H., ... & Zhang, J. (2017). OsARM1, an R2R3 MYB transcription factor, is involved in regulation of the response to arsenic stress in rice. *Frontiers in plant science*, 8, 1868.

Weber, J., Ollinger, R., Friedrich, M., Ehmer, U., Barenboim, M., Steiger, K., Heid, I., Mueller, S., Maresch, R., Engleitner, T., Gross, N., Geumann, U., Fu, B., Segler, A., Yuan, D., Lange, S., Strong, A., de la Rosa, J., Esposito, I., Liu, P., Cadinanos, J., Vassiliou, G.S., Schmid, R.M., Schneider, G., Unger, K., Yang, F., Braren, R., Heikenwalder, M., Varela, I., Saur, D., Bradley, A., Rad, R. (2015). CRISPR/Cas9 somatic multiplexmutagenesis for high-throughput functional cancer genomics in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:13982–13987.

Wei, J., Wagner, S., MacLean, P., Brophy, B., Cole, S., Smolenski, G., Carlson, D.F., Fahrenkrug, S.C., Wells, D.N., Laible, G. (2018). Cattle with a precise, zygote-mediated deletion safely eliminate the major milk allergen beta-lactoglobulin. *Sci Rep* 8:7661. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25654-8>.

Xu, R., Yang, Y., Qin, R., Li, H., Qiu, C., Li, L., et al. (2016). Rapid improvement of grain weight via highly efficient CRISPR/Cas9-mediated multiplex genome editing in rice. *J. Genet. Genomics* 43, 529–532. doi: 10.1016/j.jgg.2016.07.003

Yang, L., Guell, M., Niu, D., George, H., Lesha, E., Grishin, D., Aach, J., Shrock, E., Xu, W., Poci, J., Cortazio, R., Wilkinson, R.A., Fishman, J.A., Church, G. (2015). Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). *Science* 350:1101–1104.

Yu, S., Luo, J., Song, Z., Ding, F., Dai, Y., & Li, N. (2011). Highly efficient modification of beta-lactoglobulin (BLG) gene via zinc-finger nucleases in cattle. *Cell research*, 21(11), 1638-1640.

## 20. Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns for the agri-food, medicinal or industrial sector? Yes/no

- ✓ If yes, please provide concrete examples/data.
- ✓ If no, please explain why not.

Si nos centramos en el **sector agroalimentario** y la forma en que las NGT pueden suponer una preocupación o desafío, se puede señalar lo siguiente. En primer lugar, se puede valorar su relación con la capacidad de asegurar ingresos justos, mejora de la competitividad y el equilibrio de poder en la cadena alimentaria. En ocasiones los medios de producción agrícolas que incorporan innovaciones biotecnológicas se consideran factores que reducirían la rentabilidad de las explotaciones por su mayor precio de mercado, con repercusiones especialmente en el primer eslabón de la cadena de valor. Sin embargo, la preocupación se diluye cuando este mayor precio se compensa con un incremento en los rendimientos productivos o una mejora en la calidad/seguridad/utilidad de los productos finales, que se puede traducir en un aumento de los precios que percibirá el agricultor. En esto influye claramente el grado de aceptación de la sociedad y/o consumidores de estas innovaciones biotecnológicas. Aunque no hay muchos estudios sobre la posición de los consumidores con respecto a estas tecnologías, en diciembre de 2017 se realizó un estudio con consumidores en Reino Unido (*Potential uses for genetic technologies: dialogue and engagement research conducted on behalf of the Royal Society*), observándose un apoyo particularmente alto al uso de estas tecnologías para mejorar la salud humana, la seguridad alimentaria y ayudar a revertir el impacto del cambio climático. Recientemente las autoridades noruegas han realizado un estudio (*Norwegian consumer's attitudes toward gene editing in Norwegian agriculture and aquaculture*) en el que se ha observado como la actitud de los consumidores depende del propósito y para que producto se utiliza. Así la mayoría de la opinión es positiva cuando se busca un beneficio social o está relacionado con la sostenibilidad ambiental, incluso en sectores como el de la producción ecológica. Por otro lado, también se ha observado que los consumidores podrían aceptar pagar un precio final más elevado cuando el producto final represente un beneficio claro, por ejemplo, una variedad apta para celíacos y no están tan dispuestos a asumir un precio tan alto si el beneficio es exclusivo del sector primario, por ejemplo, mejorar la arquitectura de planta para facilitar su manejo o aumentar la resistencia hongos. Esto no es sólo aplicable a la mejora genética por NGT, sino a cualquier otro tipo de mejora y desarrollo tecnológico (Maaß, O; et al 2019).

Otro aspecto que condicionaría la rentabilidad de su uso en el sector agroalimentario son los gastos derivados de los posibles requerimientos legales para su utilización y comercialización (autocontroles y buenas prácticas higiénico-sanitarias, requisitos de etiquetado y trazabilidad, prácticas agronómicas y ambientales, medidas de coexistencia...). En esta línea también existiría una preocupación sobre las posibles consecuencias económicas de una presencia no autorizada, voluntaria o involuntaria, en determinados sistemas de producción donde su uso estuviera restringido o prohibido. A esto habría que sumar la preocupación por los posibles costes derivados del cumplimiento de la normativa para la exportación de estos productos a Terceros Países, en caso de que fuera diferente a la de la UE, o los problemas ocasionados por la presencia de productos autorizados en la UE, pero no en Terceros Países (problemas de asincronía de las autorizaciones y de baja presencia).

Por otro lado, la aplicación de estas tecnologías por otras potencias agroalimentarias, dadas las oportunidades y beneficios asociados a su uso descritos en la pregunta 16, puede suponer un aumento de su competitividad, reforzando su presencia en el escenario y mercados internacionales, donde competirían con las producciones europeas. Esto tiene mucha importancia para la UE, pero especialmente puede suponer una preocupación para los productores españoles, dado que el sector agroalimentario tiene una clara vocación exportadora, como se observa en los diferentes informes y estadísticas de comercio exterior agroalimentario.

En segundo lugar, también se pueden señalar ciertos retos y desafíos asociados al uso de NGT para el sector agroalimentario, en relación con la lucha contra el cambio climático, la protección del medioambiente y la conservación de los paisajes y la biodiversidad. Si bien, procede aclarar que no son muy diferentes a los derivados de la mejora convencional. Podemos mencionar, por ejemplo, la preocupación por un posible desplazamiento de variedades tradicionales y pérdida de la diversidad agrícola como consecuencia de un uso masivo de las variedades mejoradas con NGT. De esta forma podría existir una preocupación por las posibles implicaciones de estas tecnologías a la hora de fomentar la aparición de monocultivos y los riesgos que llevan asociados como una mayor difusión de plagas, problemas de degradación del suelo, agotamiento y contaminación de acuíferos o la pérdida de biodiversidad. Si bien procede aclarar que esta cuestión no viene determinada por los desarrollos tecnológicos, sino por las decisiones de producción, y sus consecuencias serán menores cuanto mayor sea la gama de desarrollos disponibles y sus aplicaciones; algo que ya se observa para las NGT que han ampliado el espectro más allá de la resistencia a insectos o tolerancia a

herbicidas. En cualquier caso, en la UE esta tendencia o riesgo se podría contrarrestar gracias a las medidas ambientales de la PAC para fomentar la diversificación de cultivos. De esta forma, para la reforma posterior a 2020, está previsto que el requisito de diversificación se transforme en una obligación de rotación. Algo similar podría extrapolarse al sector ganadero, con la introducción de determinadas razas con unas determinadas aptitudes productivas, fundamentalmente en sistemas industriales, que desplazasen a otras razas tradicionales o autóctonas. Sin embargo, esto no es una cuestión vinculada exclusivamente a estas tecnologías, sino que puede ser parte de cualquier otro programa de mejora, y en último caso, dependería de las decisiones de producción, pudiéndose contrarrestar por las políticas orientadas al fomento y conservación de otras razas, como ocurre en España con las razas autóctonas.

En tercer lugar, también podrían existir preocupaciones o desafíos para la protección de la seguridad alimentaria y la salud, como consecuencia del uso de las NGT. En este punto, se pueden señalar los potenciales efectos no deseados de la aplicación de estas tecnologías para la salud y el medioambiente, especialmente como consecuencia de las denominadas ediciones y modificaciones fuera de objetivo (Kleinstiver *et al.*, 2016). Aunque es una preocupación que debería tenerse en cuenta en los mecanismos de evaluación y gestión del riesgo de cualquier programa de mejora; lo cierto es que siempre ha estado más vinculada a las tecnologías de modificación del genoma reguladas en el marco de la normativa de OMG, lo que explica que se les hayan impuesto más exigencias que a otros métodos de mejora clásicos para garantizar su seguridad. En este grupo de desafíos, también podría incluirse el bienestar y la salud animal puesto que podría verse afectado por las mejoras genéticas como, por ejemplo, las orientadas a un mayor desarrollo muscular que pueden provocar un aumento del número de cesáreas y problemas en las articulaciones, así como fomentar la obtención de animales adaptados a sistemas de explotación industrial, en los que las condiciones de bienestar siempre son objeto de un mayor debate a nivel social. En cualquier caso, procede destacar que esta preocupación no sería exclusiva de las NGT sino extensible a cualquier tipo de mejora genética y, en cualquier caso, podría contrarrestarse tanto con la normativa de bienestar animal, como con los programas de fomento de la diversificación de producciones dentro del sector agrario europeo.

Desde el punto de **vista industrial**, especialmente para las Pequeñas y Medianas Empresas existe una preocupación sobre la procedencia o no de realizar inversiones en estas tecnologías motivada por las incertidumbres derivadas de la regulación y del efecto de la percepción pública sobre su posible autorización y comercialización,

especialmente en el ámbito agroalimentario (comunicación ANOVE). Este impacto de la opinión pública sobre la utilización de estas tecnologías no es tan evidente en otros sectores industriales, como por ejemplo la producción de bioetanol o el de los medicamentos.

Desde el punto de **vista médico**, la preocupación sobre su utilización, también se refiere a cuestiones relativas a la seguridad, teniendo en cuenta la especificidad genómica y tisular, la eficiencia de la edición in vivo/modulación génica, así como la reactividad del sistema inmune a las mismas (Pineda *et al.*, 2019). No obstante, la principal preocupación se centra fundamentalmente en aspectos éticos, especialmente cuando se trata del ser humano (estos aspectos se desarrollarán con más detalle en la siguiente pregunta).

No se ha constatado la preocupación por las consecuencias de los aspectos regulatorios en este sector, puesto que se le aplicaría la normativa propia de medicamentos, salvo en lo referente a sus potenciales usos antes de su autorización, por ejemplo, en ensayos clínicos. En esos casos, el sector ha puesto de manifiesto sus dudas sobre qué productos y qué técnicas tendrían que someterse a la normativa de OMG o por las diferencias en la categorización de los ensayos clínicos en función de si se considera que el organismo obtenido por NGT se puede liberar o no a la naturaleza (uso confinado o liberación voluntaria). Por otro lado, tampoco existe esa preocupación tan intensa por el rechazo o el efecto de la percepción social con relación a las expectativas de comercializar el producto.

Por otro lado, las nuevas técnicas de edición genética permiten transferir genes entre organismos mediante el uso de los denominados '*gene drives*' sintéticos. Los '*gene drives*' son una herramienta que hace que sea más probable que el rasgo editado se transmita a la descendencia a través de la reproducción sexual. Como tienen la capacidad de influir en ecosistemas agrícolas enteros, cualquier consideración sobre su posible aplicación debe ser evaluada de manera exhaustiva, teniendo en cuenta consideraciones tanto científicas, ambientales, como sociales, por lo que abordaremos los desafíos y preocupaciones asociados a su utilización en la pregunta 21.

### Referencias

Champer, J., Buchman, A., & Akbari, O. S. (2016). Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature Reviews Genetics*, 17(3), 146.

Courtier-Orgogozo, V., Morizot, B., & Boëte, C. (2017). Agricultural pest control with CRISPR-based gene drive: time for public debate. *EMBO reports*, 18(6), 878-880.

Esvelt, K.M. and Gemmell, N.J. (2017) Conservation demands safe gene drive. *PLoS Biol.* 15, 1–8.

Kleinstiver, B. P., Pattanayak, V., Prew, M. S., Tsai, S. Q., Nguyen, N. T., Zheng, Z., & Joung, J. K. (2016). High-fidelity CRISPR-Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects. *Nature*, 529(7587), 490-495.

Maaß, O.; Consmüller, N.; Kehlenbeck, H. Socioeconomic Impact of Genome Editing on Agricultural Value Chains: The Case of Fungal-Resistant and Coeliac-Safe Wheat. *Sustainability* **2019**, 11, 6421

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2017). *Human genome editing: science, ethics, and governance*. National Academies Press.

Pineda, M., Lear, A., Collins, J. P., & Kiani, S. (2019). Safe CRISPR: Challenges and Possible Solutions. *Trends in biotechnology*, 37(4), 389-401.

**21. Could the use of NGTs and NGT-products raise challenges/concerns for society in general, such as for the environment, human, animal and plant health, as well as social and economic challenges, in the short, medium and long term?**

**Yes/no**

- ✓ **If yes, please provide concrete examples/data.**
- ✓ **If no, please explain why not.**

Un importante reto en la actualidad es que las regulaciones existentes proporcionen una orientación y supervisión adecuadas, recuperando la confianza de la opinión pública en las agencias encargadas de la evaluación del riesgo. Otro reto importante es garantizar una información pública de calidad, para que la falta de conocimiento o un acceso sesgado a los datos no contribuya a dificultar el avance científico.

También existe preocupación sobre el impacto de la regulación del uso de las NTGs en las relaciones comerciales de la UE, de gran importancia para la economía de la Unión, teniendo en cuenta sus posibles implicaciones en los acuerdos comerciales con Terceros Países y en los acuerdos internacionales, como los de la Organización Mundial de Comercio. Aunque en estos momentos cualquier análisis de las consecuencias sería prematuro, es bastante previsible que se generen ciertas tensiones y que la mayoría de los socios comerciales, cuya reglamentación no es similar a la de la UE, planteen preocupaciones al respecto, ya que, como es conocido, todo lo relacionado con las nuevas técnicas biotecnológicas son un asunto de preocupación constante para muchos de los socios de la UE, y con frecuencia suele ser objeto de discusión en las negociaciones de acuerdos comerciales. Como ejemplo, cabe citar el Acuerdo comercial que la UE ha firmado con Canadá (CETA), en cuyo marco se han adquirido compromisos de cooperación, estableciéndose un diálogo formal en materia de acceso a los mercados de biotecnología. Este diálogo se extiende no sólo a cuestiones técnicas sino también comerciales, en particular, las repercusiones comerciales relacionadas con las medidas relacionadas con la biotecnología, y se desconoce aún la efectividad de este diálogo y si ello podrá evitar futuras diferencias en el marco de la OMC. Estados Unidos, Argentina y Paraguay han expresado su preocupación por las conclusiones del Tribunal de justicia y cómo se crearán obstáculos injustificados al comercio de productos de la edición genómica y frenará la investigación y la innovación en el ámbito agrícola. Por otro lado, Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Estados Unidos, Guatemala, Honduras, Paraguay, República Dominicana y Uruguay presentaron al Comité SPS la Declaración Internacional sobre Aplicaciones Agrícolas de la Biotecnología de

Precisión([G/SPS/GEN/1658/Rev.3](#)), con el objetivo de poner en marcha un debate prospectivo sobre cómo fomentar políticas que promuevan la innovación agrícola y, en particular, la edición genómica. La Declaración, es un documento no vinculante para los países que brinden su apoyo, pero provee los alineamientos necesarios para evitar diferencias regulatorias y las potenciales interrupciones comerciales resultantes.

En la pregunta número 20 ya se han descrito estas cuestiones para los sectores económicos en los que podrían utilizarse, como el agroalimentario, médico o industrial y también desde el punto de vista del medio ambiente y la salud pública, sanidad animal y vegetal. Por tanto, vamos a centrarnos exclusivamente en algunos aspectos socioeconómicos de interés que no se han señalado.

En primer lugar, la utilización en el ser humano de tecnologías de modificación del genoma es un aspecto que siempre ha generado incertidumbre en la sociedad, no sólo con estas tecnologías, sino con cualquier otra que permita modificar los genes. De esta forma, ya en 1997, la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) emitió la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, con una moratoria contra la modificación genética del genoma humano (Mayor, 2003). Más recientemente, el posible mal uso y las implicaciones éticas de las aplicaciones de estas técnicas en el genoma humano se debatió en la Cumbre Internacional sobre Edición Genética en Humanos (LaBarbera, 2016). Asimismo, existe preocupación sobre el potencial de estas técnicas para seleccionar características genéticas humanas específicas para modificar la apariencia y las capacidades físicas e intelectuales de embriones. En cuanto a las posibles aplicaciones terapéuticas basadas en células somáticas y, por tanto, no heredables, la preocupación se centra en su compatibilidad con el carácter universal y público del sistema sanitario, como consecuencia de una limitación de la accesibilidad, por los posibles costes más elevados de las terapias y/o por la monopolización de los derechos de la propiedad intelectual y patentes.

En segundo lugar, también se puede hacer mención a los aspectos relativos al uso de estas técnicas en animales de experimentación. Por ejemplo, algunos proyectos de investigación requieren líneas de animales criados específicamente con ciertas mutaciones que constituyen la base de enfermedades humanas. El uso de las nuevas técnicas para generar estas líneas de animales produce menos variabilidad genética que las técnicas de reproducción estándar y, por lo tanto, permite introducir mutaciones que representan con mayor precisión las enfermedades objeto de estudio. A pesar de

las posibles controversias relativas a las cuestiones éticas relacionadas con este tipo de prácticas, como es el bienestar animal; el uso de las NGT en este contexto no representa un nuevo escenario a tener en cuenta en las regulaciones existentes de los animales de laboratorio.

Por otro lado, las NGT permiten el diseño y edición de genomas completos de microorganismos como bacterias y virus con nuevas propiedades. En este sentido, al igual que con otras tecnologías de modificación del genoma, siempre existe una cierta preocupación sobre la capacidad de modificar de forma voluntaria o involuntaria ciertos aspectos que podrían potenciar la peligrosidad de los patógenos ya existentes o crear y favorecer la aparición de patógenos nuevos (DiEuliis and Giordano, 2018).

Aunque, como se ha indicado, todas las preocupaciones anteriores no son exclusivas para las NGT, sino que se extenderían a otras técnicas de modificación del genoma; es preciso tener en cuenta, que como se ha señalado, se trata de unas tecnologías más fáciles de aplicar y menos costosas, por lo que es más difícil controlar quién las usa y el fin para el que se utilizan.

Merece una mención específica la utilización de *gene drives* con estas tecnologías. En este caso hay abierto un debate muy complejo en el que se mezclan sus ventajas y oportunidades desde el punto de vista socioeconómico y para la salud pública, sanidad animal y vegetal, con los riesgos o incertidumbres vinculados a su liberación en los ecosistemas, sus posibles repercusiones en la dinámica de las poblaciones, economías locales, internacionales y dificultades de control. En la actualidad, se está explorando el uso de esta técnica para atacar organismos portadores de enfermedades infecciosas (los mosquitos son de interés principal como vector para la malaria, el virus del Zika, o el virus de la fiebre amarilla, entre otras enfermedades humanas pero también animales), contra plagas agrícolas o para combatir especies invasoras (Champer *et al.*, 2016). No obstante, el uso de *gene drives* para controlar una especie podría resultar en la pérdida potencial de la población entera, lo que probablemente impondría un efecto sobre el equilibrio del ecosistema vectorial (Rodríguez, 2016). También es posible que se desarrollen mutaciones fuera del objetivo en la población de *gene drives* con cada generación, lo que podría también afectar negativamente al ecosistema. Además, en el caso improbable de que los genes modificados alguna vez logran cruzar especies, los *gene drives* podrían contaminar también otras especies relacionadas, teniendo consecuencias de largo alcance (Esvelt *et al.*, 2014). Una preocupación importante radica también en la determinación de *qué especie es una plaga para cuál*. Las especies

que constituyen "plagas" para unas especies pueden ser los polinizadores y el alimento de otras o pueden desempeñar un papel ecológico importante para la economía local (Courtier-Orgogozo *et al.*, 2017). A esto se suma el hecho, de que, en el caso de los mosquitos y otros organismos que se dispersan fácilmente, las preocupaciones podrían adquirir relevancia internacional, ya que un organismo modificado mediante 'gene drives' liberado en un país puede trasladarse fácilmente a otros países (Esvelt *et al.*, 2017).

Para finalizar, se podría generar preocupación en el consumidor por el consumo de productos derivados de animales tratados con medicamentos derivados del uso de NGT. Por ejemplo, los salmones vacunados con la vacuna CLYNAV.DNA y la preocupación de que los animales vacunados pudieran catalogarse como OMG.

### Referencias

Champer, J., Buchman, A., & Akbari, O. S. (2016). Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature Reviews Genetics*, 17(3), 146.

Courtier-Orgogozo, V., Morizot, B., & Boëte, C. (2017). Agricultural pest control with CRISPR-based gene drive: time for public debate. *EMBO reports*, 18(6), 878-880.

DiEuliis, D., & Giordano, J. (2018). Gene editing using CRISPR/Cas9: implications for dual-use and biosecurity. *Protein & cell*, 9(3), 239-240.

Esvelt, K. M., Smidler, A. L., Catteruccia, F., & Church, G. M. (2014). Emerging technology: concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife*, 3, e03401.

LaBarbera, A. R. (2016). Proceedings of the International Summit on Human Gene Editing: a global discussion—Washington, DC, December 1–3, 2015. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33(9), 1123-1127.

Mayor, F. (2003). The universal Declaration on the human genome and human rights. *Comptes rendus biologiques*, 326(10-11), 1121-1125.