

CIENCIA

La Universidad de Alicante participa en un estudio internacional que descifra el origen de la herramienta de edición genética CRISPR y su evolución desde hace 2.600 millones de años.

Una proteína extinta que salva vidas hoy

J. HERNÁNDEZ
Alicante

La Universidad de Alicante forma parte de un grupo de investigación internacional que ha reconstruido por primera vez ancestros de la herramienta de edición genética CRISPR-Cas de hace 2.600 millones de años y ha estudiado su evolución, lo que abre nuevas vías en el tratamiento de la ELA, el cáncer y la diabetes. El trabajo se ha publicado en la revista *Nature Microbiology*.

Los resultados apuntan a que los sistemas revitalizados no solo funcionan, resucitando proteínas de hace millones de años, sino que son más versátiles que las versiones actuales y podrían tener aplicaciones revolucionarias, entre ellas la lucha contra distintas dolencias. Una de las lecturas del estudio es que el sistema CRISPR-Cas ha ido haciéndose más complejo a lo largo del tiempo, lo cual es una señal del carácter adaptativo del mismo, que ha ido amoldándose a las nuevas amenazas.

«Es un extraordinario avance en el conocimiento sobre el origen y la evolución de los sistemas CRISPR-Cas. En cómo la presión selectiva de los virus ha ido puliendo una maquinaria rudimentaria, poco selectiva en sus inicios, hasta convertirla en un sofisticado mecanismo de defensa que distingue con precisión el material genético de invasores indeseados, que debe destruir, de su propio ADN, que debe preservar», añade el investigador de la Universidad de Alicante y descubridor de la técnica CRISPR-Cas, Francis Mojica.

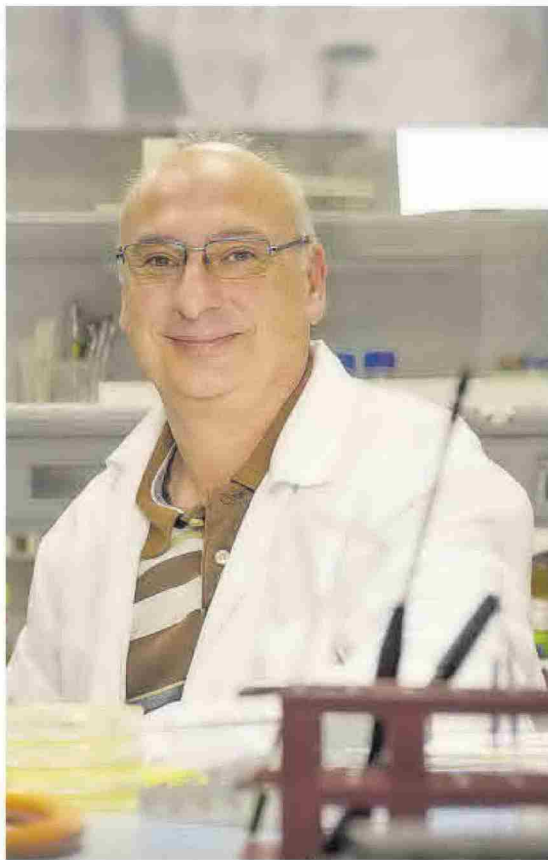
El científico destaca que las herramientas CRISPR-Cas de biología molecular con aplicaciones en terapias se usan para modificar material genético, mejorar cultivos y curar enfermedades, y derivan de un sistema de inmunidad de las bacterias para luchar contra los virus. En esta investigación, añade, se han reconstruido los ancestros de las proteínas que constituyen los actuales sistemas de inmunidad de bacterias que se utilizan para el CRISPR.

Abordaje original

En la vertiente aplicada, se dispone de varias reconstrucciones de hace 2.600 millones de años «cada una tiene distintas propiedades, lo que amplía las posibilidades de curar enfermedades». «Es una forma original de abordar el desarrollo de herramientas CRISPR para generar nuevos instrumentos y mejorar las derivadas de los existentes».

En el proyecto, dirigido por el investigador Ikerbasque de CIC nanoGUNE Raúl Pérez-Jiménez, participa el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, la Universidad de Alicante, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), y otras instituciones estatales e internacionales.

El acrónimo CRISPR es el nombre de unas secuencias repetitivas presentes en el ADN de bacterias y arqueas (organismos procariontes). Entre las repeticiones, estos microorganismos albergan fragmentos



Francis Mojica, descubridor de la técnica CRISPR-Cas.

La investigación, con participación del científico Francis Mojica, abre nuevas vías para tratar el cáncer o la diabetes

de material genético de virus que han infectado a sus antepasados, lo que les permiten reconocerse si se repite la infección y defenderse cortando el ADN de los invasores mediante proteínas Cas asociadas a estas repeticiones. Se trata de un mecanismo (sistema CRISPR-Cas) de defensa antiviral. Esta habilidad de

reconocimiento de secuencias de ADN es la base de su utilidad, como si de unas tijeras se tratase. La tecnología CRISPR-Cas permite hoy en día cortar y pegar trozos de material genético en cualquier célula, lo cual permite editar el ADN.

Los esfuerzos de investigación se centran en hallar nuevas versiones de sistemas CRISPR-Cas con propiedades distintas en los lugares más recónditos del planeta. Para ello, se exploran sistemas de diferentes especies que habitan en entornos extremos o se aplican técnicas de diseño molecular para modificarlos. Una forma diferente de hallar nuevos sistemas es buscarlos en el pasado, base de esta investigación.

El grupo liderado por Pérez-Jiménez lleva a cabo reconstrucciones

ancestrales de proteínas y genes de organismos extintos para observar qué cualidades tienen y si son utilizables en aplicaciones biotecnológicas. El equipo ha realizado la reconstrucción informática de las secuencias CRISPR ancestrales, las ha sintetizado y ha confirmado su funcionalidad. «Sorprende que podamos revitalizar proteínas Cas de hace miles de millones de años y constatar que ya tenían capacidad de operar como herramientas de edición genética, algo que hemos certificado editando con éxito genes en células humanas», detalla Lluís Montoliu, investigador del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC (CNB-CSIC) y del CIBERER, y responsable del equipo que ha validado funcionalmente estas Cas ancestrales en células humanas en cultivo.

«Los sistemas actuales son muy complejos y están adaptados para funcionar dentro de una bacteria. Cuando el sistema se utiliza fuera de ese entorno, por ejemplo, en células humanas, el sistema inmune provoca un rechazo. Además, existen restricciones moleculares. En los sistemas ancestrales algunas de estas restricciones desaparecen, lo que les da mayor versatilidad», prosigue Pérez-Jiménez.

Herramienta más versátil

Miguel Ángel Moreno, jefe del servicio de Genética del HRYC-IRYCIS-CIBERER, apunta que «la ingeniería de una nucleasa [enzima] ancestral, que no reconoce algunas regiones del genoma, la convierte en una herramienta más versátil para corregir mutaciones hasta ahora no editables o que se corregían de forma poco eficiente». Su equipo ha desarrollado la herramienta Mosaic Finder, que ha permitido caracterizar mediante secuenciación masiva y análisis bioinformático el efecto de la edición del genoma producido por estas Cas ancestrales.

Ylenia Jabalera, investigadora del proyecto en nanoGUNE, sostiene que «este logro posibilita disponer de herramientas de edición genética con propiedades distintas a las actuales, más flexibles, lo cual abre nuevas vías en la manipulación de ADN, el tratamiento de enfermedades e incluso en el diagnóstico».