



Reconstrucción ancestral de organismos extintos

► El grupo liderado por Raúl Pérez-Jiménez lleva años estudiando la evolución de las proteínas desde el origen de la vida hasta nuestros días. Realizan reconstrucciones ancestrales de proteínas y genes de organismos extintos para observar sus cualidades y si son utilizables en aplicaciones biotecnológicas. Es un viaje en el tiempo con técnicas bioinformáticas. Los investigadores ha realizado la reconstrucción informática de las secuencias CRISPR ancestrales, las ha sintetizado, estudiado y confirmado su funcionalidad. «Es sorprendente que podamos revivitar proteínas que debieron existir hace millones de años y constatar que ya tenían entonces la capacidad de operar como herramientas de edición genética, algo que hemos confirmado ahora editando con éxito genes en células humanas», explica el investigador del CSIC Lluís Montoliu.



El profesor Mojica y su grupo participan en una investigación internacional sobre el origen de la herramienta de edición genética CRISPR.

Científicos de la UA resucitan proteínas de hace 2.600 millones de años para curar enfermedades

► La Universidad de Alicante participa en una investigación internacional que descifra el origen de la herramienta de edición genética CRISPR y abre nuevas vías para tratar la ELA, el cáncer y la diabetes

J. HERNÁNDEZ

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 a lo largo del tiempo, lo que abre nuevas vías en el tratamiento del cáncer o la diabetes. El trabajo, publicado en la prestigiosa revista científica *Nature Microbiology*, abre nuevas vías en la manipulación de ADN, y en el tratamiento de enfermedades como ELA, cáncer o diabetes. 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 patologías.

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 de virus que las bacterias han sufrido a lo largo de la evolución.

«Esta investigación supone un extraordinario avance en el conocimiento sobre el origen y evolución de los sistemas CRISPR-Cas. En cómo la presión selectiva de los virus ha ido puliendo a lo largo de miles de millones de años una maquinaria rudimentaria, poco selectiva en sus inicios, hasta convertirla en un sofisticado mecanismo de defensa capaz de distinguir con gran 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 utilizan para modificar material genético, mejorar cultivos y curar enfermedades, y derivan de un sistema de inmunidad de las bacterias para luchar contra los virus; y que a través de esta investigación se han reconstruido los ancestros de las proteínas que constituyen los actuales sistemas de inmunidad de bacterias que se utilizan para el CRISPR. «Lo que se han reconstruido son las antiguas proteínas de las que deri-

van las actuales implicadas en este proceso», aclara.

En la vertiente aplicada, señala que se dispone de varias reconstrucciones desde hace 2.600 millones de años (también de edades intermedias) «y se ha visto que cada una tiene distintas propiedades. Ahora amplía mucho las posibilidades de curar enfermedades». «El trabajo representa una forma original de abordar el desarrollo de herramientas CRISPR para generar nuevos instrumentos y mejorar las derivadas de los existentes en organismos actuales». Esta investigación, en opinión del equipo autor, demuestra cómo crear nuevos sistemas de edición genética con moléculas que ya no existen en la naturaleza

En el proyecto, dirigido por el in-

El estudio, publicado en *Nature Microbiology*, explora la tecnología genética con moléculas que ya no existen

vestigador Ikerbasque de CIC nanoGUNE Raúl Pérez-Jiménez, participan equipos del 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 procarionotas). Entre las repeticiones, estos microorganismos albergan fragmentos de material genético de virus que han infectado a sus antepasados, lo que les permiten reconocer 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 de defensa antiviral. Esta habilidad de reconocimiento de secuencias de ADN es la base de su utilidad, como si de unas tijeras moleculares se tratase. La tecnología CRISPR-Cas permite hoy en día cortar y pegar trozos de material genético en cualquier célula, lo cual hace posible su utilización para editar el ADN.

Los esfuerzos de investigación ac-

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

Miguel Ángel Moreno, jefe del servicio de Genética del HRYC-IRYCIS-CIBERER, apunta que «la ingenuidad que podía tener una nucleasa (enzima) ancestral, en cuanto a que no reconocen tan específicamente algunas regiones del genoma, las convierte en herramientas más versátiles para corregir mutaciones que hasta ahora eran no editables». Su equipo ha desarrollado la herramienta Mosaic Finder, que permite caracterizar mediante secuenciación masiva y análisis bioinformático el efecto de la edición del genoma producido por estas Cas ancestrales en células humanas en cultivo.

Ylenia Jabalera, investigadora del proyecto, sostiene que «este logro hace posible disponer de herramientas de edición genética mucho más flexibles, lo cual abre nuevas vías en la manipulación de ADN y tratamiento de enfermedades o como herramienta de diagnóstico».