

San Sebastián, lunes 2 de enero de 2023

## **Resucitan ancestros de la herramienta de edición genética CRISPR de hace 2600 millones de años**

- Un estudio internacional liderado por científicos españoles descifra el origen de la tecnología CRISPR y constata su actividad original
- 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 el cáncer o la diabetes

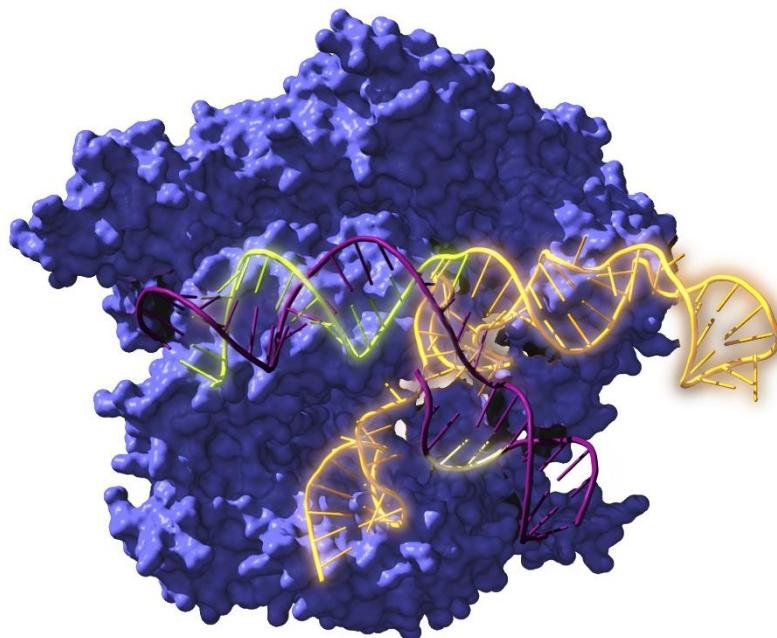


Imagen de Cas9, una enzima endonucleasa asociada con el sistema CRISPR, actuando sobre el ADN objetivo. / Antonio Reifs (CIC nanoGUNE)

Un grupo de investigación internacional ha reconstruido por primera vez ancestros del conocido sistema CRISPR-Cas de hace 2.600 millones de años y ha estudiado su evolución a lo largo del tiempo. Los resultados apuntan a que los sistemas revitalizados

no solo funcionan, sino que son más versátiles que las versiones actuales y podrían tener aplicaciones revolucionarias. La prestigiosa revista científica *Nature Microbiology* ha dado a conocer los resultados de esta investigación que, en opinión del equipo investigador, “abre nuevas vías para la edición genética”.

En el proyecto, dirigido por el investigador Ikerbasque de CIC nanoGUNE **Rául 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 procariotas). 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 (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 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 actuales 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.

El grupo de Nanobiotecnología de nanoGUNE, 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 qué cualidades tienen y si son utilizables en aplicaciones biotecnológicas. Es un viaje en el tiempo llevado a cabo por medio de técnicas bioinformáticas. En este trabajo, que acaba de ser publicado en la revista *Nature Microbiology*, han reconstruido por primera vez la historia evolutiva de los sistemas CRISPR-Cas, desde ancestros de hace 2.600 millones de años hasta la actualidad.

El equipo de investigación ha realizado la reconstrucción informática de las secuencias CRISPR ancestrales, las ha sintetizado y ha estudiado y confirmado su funcionalidad. “Resulta sorprendente que podamos revitalizar proteínas Cas que debieron existir hace miles de millones de años y constatar que ya tenían entonces la capacidad de operar como herramientas de edición genética, algo que hemos confirmado en la actualidad editando con éxito genes en células humanas” explica **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.

## Futuras aplicaciones de CRISPR

Otra interesante conclusión 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, ya 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**. En la vertiente aplicada, “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”, añade Mojica.

“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 y existen además determinadas restricciones moleculares que limitan su uso. Curiosamente, en los sistemas ancestrales algunas de estas restricciones desaparecen, lo que les confiere una mayor versatilidad para nuevas aplicaciones”, recalca Pérez-Jiménez.

**Miguel Angel Moreno**, jefe del servicio de Genética del Hospital Ramón y Cajal e investigador del CIBERER, apunta que “la ingenuidad que podía tener una nucleasa ancestral, en cuanto a que no reconoce tan específicamente algunas regiones del genoma, la convierte en una herramienta más versátil para corregir mutaciones que hasta ahora eran no editables o se corregían de manera 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 Cas ancestrales en células humanas en cultivo.

**Ylenia Jabalera**, investigadora del proyecto en nanoGUNE, sostiene que “este logro científico hace posible disponer de herramientas de edición genética con propiedades distintas a las actuales, mucho más flexibles, lo cual abre nuevas vías en la manipulación de ADN y tratamiento de enfermedades tales como ELA, cáncer, diabetes, o incluso como herramienta de diagnóstico de enfermedades”.

El trabajo es el resultado de una investigación internacional de varios centros y laboratorios liderado por [nanoGUNE](#) en colaboración con los grupos de Francis Mojica, de la [Universidad de Alicante](#), quien acuñó el acrónimo CRISPR; Lluís Montoliu, investigador del [CIBERER](#) y del [CIBERER](#) y uno de los referentes sobre CRISPR en España; Marc Güell de la Universidad Pompeu Fabra y Premio Nacional en Investigación y Transferencia Tecnológica en el campo de la edición de genomas con fines terapéuticos; Miguel Ángel Moreno-Pelayo, jefe del servicio de Genética del Hospital Ramón y Cajal, y miembro del CIBERER, y Benjamin Kleinstiver, del Hospital General de Massachusetts y de la Escuela de Medicina de Harvard, referente mundial en el diseño de sistemas CRISPR-Cas.

Borja Alonso-Lerma, Ylenia Jabalera, Matías Morin, Almudena Fernández, Sara Samperio, Ane Quesada, Antonio Reifs, Sergio Fernández-Peñalver, Yolanda Benítez, Lucia Soletto, José A Gavira, Adrián Diaz, Wim Vranken, Benjamin P. Kleinstiver, Avencia Sánchez- Mejías, Marc Güell, Francisco JM Mojica, Miguel A Moreno-Pelayo, Lluís Montoliu, Raúl Pérez-Jiménez. **Evolution of CRISPR-associated Endonucleases as Inferred from Resurrected Proteins.** *Nature Microbiology*. DOI: [10.1038/s41564-022-01265-y](https://doi.org/10.1038/s41564-022-01265-y)

CIC nanoGUNE/ / CNB-CSIC Comunicación