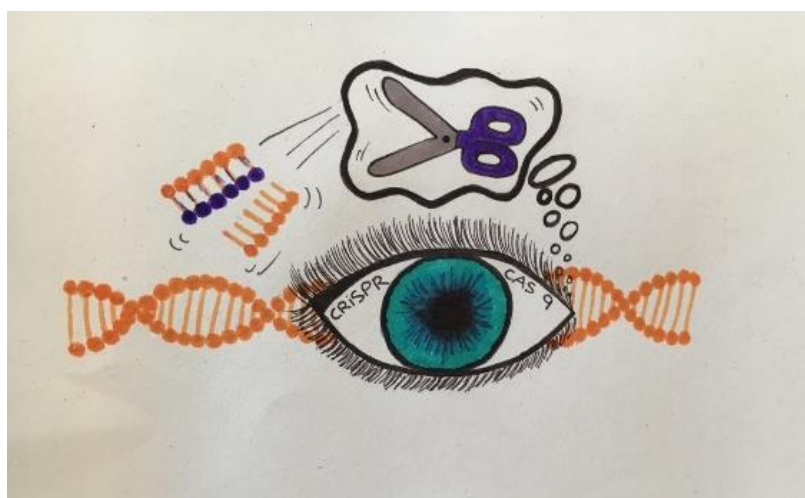


Tertúlies de Literatura Científica (TLC) 2016/17

DOSSIER: TECNOLOGIA CRISPR/CAS9



Ponent: Dra. Elena Sancho – Doctora en Bioquímica

Facultat de Ciències i Tecnologia, UVic-UCC

Activitat Aula Magna – UVic en data de 26/10/2016 – en horari de 10.30 a 12.00h

Campus Torre dels Frares de la UVic- UCC (C/ Laura, 13. Vic)

ÍNDEX

1. DESCOBRIMENT.....	1
2. ORIGEN DEL SISTEMA CRISPR/CAS 9.....	3
3. RESUM DE LA TECNOLOGIA CRISPR/CAS 9	5
4. FUTUR.....	6
5. ÈTICA	6

1. DESCOBRIMENT

L'investigador de la Universitat d'Alicante Francisco Mojica va ser el primer en estudiar les seqüències CRISPR, que ell mateix li va donar el nom.



Figura 1. Francisco Mojica

CRISPR va néixer quan Francisco Mojica va estudiar l'arquea *Haloferax mediterranei*, un microorganisme amb una tolerància extrema a la sal trobada a les costes de la població valenciana. El 1993 publicà el seu descobriment, va trobar unes seqüències repetides en el seu genoma i va comprendre que havien de complir una funció important per la cèl·lula i li va atorgar el nom de CRISPR.

Després d'això, Mojica va dur a terme els primers experiments.

El 2000 les CRISPR encara no tenien nom ni funció coneguda. Molt menys es podia pensar que derivaria en la tècnica genètica més important del segle. Mojica va confirmar que existien en molts altres microorganismes i batejà les seqüències repetides com SRSR.

Mesos després, un grup holandès li proposà trobar un nom que fes honor a totes les característiques d'aquestes regions. Es denominà *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, CRISPR (repeticions plaindròmiques curtes agrupades i regularment entre espais).

El 2012, després d'uns anys d'investigació sobre aquest sistema, es va donar el pas clau per convertir aquest descobriment en una eina útil en el laboratori. L'agost d'aquest mateix any un equip d'investigadores dirigit per les doctores Emmanuelle Charpentier en la Universitat d'Umeå (França) i Jennifer Doudna, en la Universitat de California (EEUU) en Berkeley, va publicar un article en la revista *Science*. En l'article es demostrava com convertir aquesta maquinària natural en una eina d'edició *programable*, que servia per tallar qualsevol cadena de DNA in vitro. És a dir, aconseguien programar el sistema per tal que es dirigís a una posició específica de DNA qualsevol (no només víric) i el tallessin.



Figura 2. Jennifer Doudna i Emmanuelle Charpentier

El 2015 les investigadores ja esmentades Emmanuelle Charpentier i Jennifer Doudna van rebre el premi Princesa d'Astúries d'Investigació pel desenvolupament d'una nova tecnologia que permetia modificar gens amb gran precisió i senzillesa, el sistema CRISPR.

El Juny de 2016 Francisco Mojica ha rebut el premi Jaume I d'investigació bàsica. Actualment els tres científics són persones que opten al Premi Nobel.

2. ORIGEN DE LA TECNOLOGIA CRISPR/CAS 9

Tot començà el 1987 quan es van publicar un article en el qual es descrivia com alguns bacteris de l'espècie *Streptococcus pyogenes* i *E.coli* entre d'altres es defensaven de les infeccions víriques.

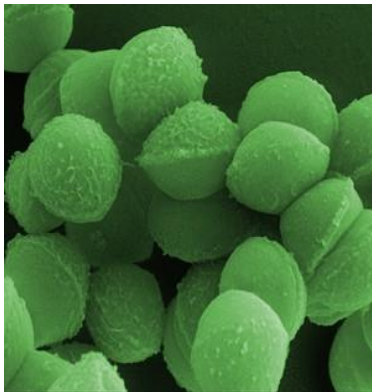


Figura 2. Espècie *Streptococcus pyogenes*

Aquests bacteris tenen uns enzims que són capaços de distingir entre el material genètic del bacteri i el del virus i, un cop feta aquesta distinció, destrueixen el material genètic del virus.

No obstant, les bases d'aquest mecanisme no es van conèixer fins que es va fer el mapa dels genomes d'alguns bacteris i altres microorganismes. Es va trobar una zona determinada del genoma de molts microorganismes, sobretot arqueas, que estava plena de repeticions palindròmiques¹ sense funció aparent.

Aquestes repeticions estaven separades entre elles mitjançant unes seqüències denominades "entre espais" que s'assemblaven a d'altres de virus i plasmidis. Just davant d'aquestes repeticions i "espaiadors" hi ha una seqüència líder.

Aquestes seqüències són les que es denominaren CRISPR (*Repeticions Palindròmiques Curtes Agrupades i Regularment entre espais*). Molt a prop d'aquest agrupament es podien trobar uns gens que codificaven per un tipus de nucleases, els gens CAS.

¹ Es llegeixen igual del dret i al revés

Quan un virus està dintre del bacteri en qüestió pren el control de la maquinaria cel·lular i per això interacciona amb diferents components cel·lulars. Però els bacteris que tenen aquest sistema de defensa tenen un complex format per una proteïna CAS unida al RNA produït a partir de les seqüències CRISPR. Llavors el material genètic del virus pot interaccionar amb aquest complex. Si això passa, el material genètic viral és inactivat i posteriorment degradat.

Però el sistema va més enllà. Les proteïnes CAS tenen la capacitat d'agafar una petita part del DNA viral, modificar-lo i poder-lo integrar dins del conjunt de seqüències CRISPR. D'aquesta forma, si aquest bacteri (o la seva descendència) es troba amb aquest mateix virus, inactivarà de forma molt més eficient el material genètic viral. És, per tant, un vertader sistema immune de bacteris.

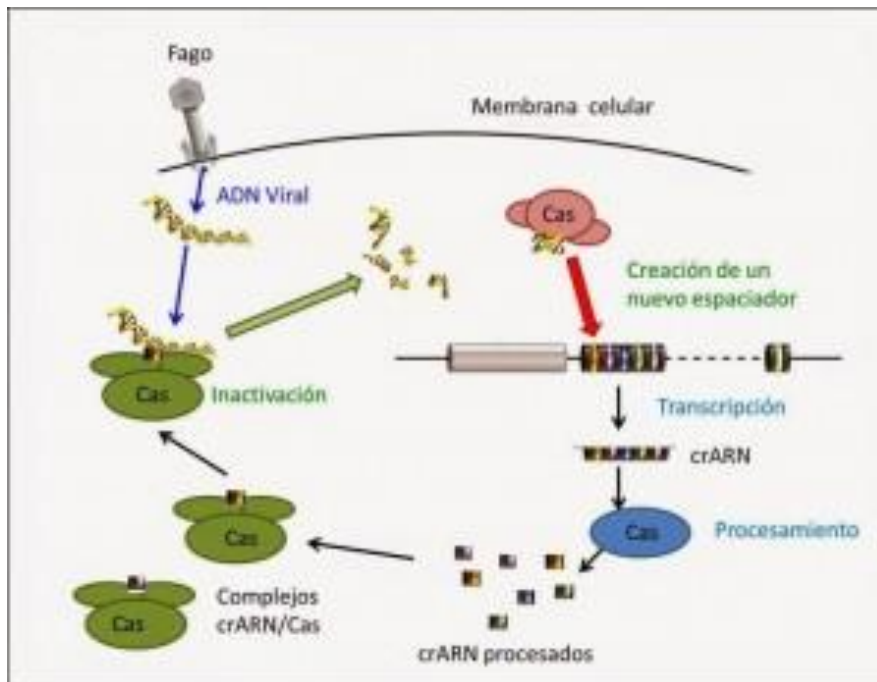


Figura 3. Procés pel qual el sistema CRISPR/Cas9 inactiva virus i integra part de les seves seqüències en el genoma del bacteri.

3. RESUM DE LA TECNOLOGIA CRISPR/CAS 9

CRISPR/Cas 9 són les sigles provinents de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, en català Repeticions palindròmiques curtes agrupades i regularment entre espais. Cas9 és el nom d'una sèrie de proteïnes, principalment unes nucleases, que les denominaren així per *CRISPR associated system*, és a dir, sistema associat a CRISPR.

La tecnologia CRISPR/Cas 9 és una eina molecular utilitzada per editar o corregir el genoma de qualsevol cèl·lula com és el cas de les cèl·lules humanes. Podríem comparar-ho com unes tisores moleculars que són capaces de tallar qualsevol molècula de DNA fent-ho, a més a més, d'una manera molt precisa i totalment controlada.

Aquesta capacitat de tallar el DNA és el que permet modificar la seva seqüència, eliminant o afegint nou DNA.

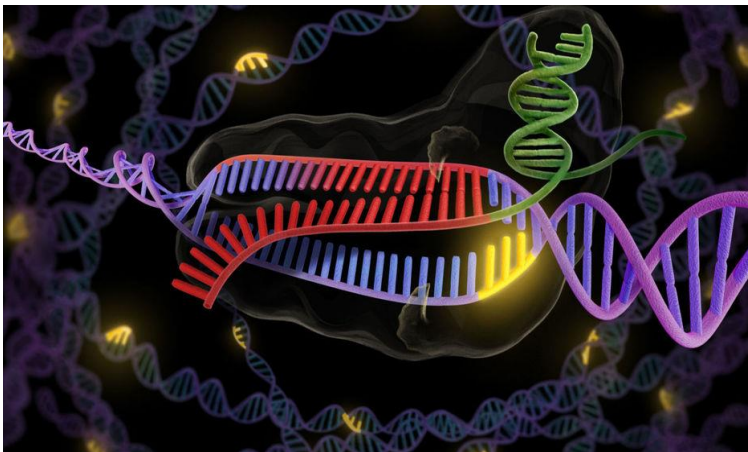


Figura 1. Enzim CRISPR en verd i vermell unida a una doble cadena de DNA en lila i vermell a fi de tallar-ne la part desitjada

4. FUTUR

La tècnica ja està aprovada amb èxit en ratolins, micos i gossos. Els científics somien ja amb les aplicacions mèdiques del CRISPR, que permetrien curar malalties genètiques en la línia germinal dels pacients. Això significaria que no només es repararia el seu problema si no que s'acabaria amb la dolència en la seva descendència.

Encara que això és il·legal en molts països, un grup de científics xinesos ja ha modificat embrions amb aquest sistema i en el Regne Unit ja ha demanat permís per seguir aquest camí. En ambdós casos, es tracta d'embrions inviàbles que no poden acabar en un naixement.

5. ÈTICA

A part dels reptes científics o tècnics, el CRISPR també requereix un anàlisi sobre les implicacions ètiques i legals que tindrà en compte els seus riscos i els seus beneficis. El poder d'aquesta tècnica d'edició genòmica és immens, com han demostrat ja alguns investigadors. Un grup de la Universitat de Califòrnia de San Diego mostrà en mosques que és possible produir una reacció en cadena genètica, provocant la propagació de modificacions genètiques més allà de les cèl·lules d'un individu fins arribar a tota una població.

Encara que el risc mai és nul, les possibilitats que ofereix aquesta tècnica haurien de portar a revisar una sèrie de normes, com el conveni sobre drets humans i biomedicina que es firmà a Oviedo en 1997.

Amb la col·laboració de:



Societat Catalana de
BIOLOGIA

