

Nuestra Ciencia: Un triunfo español, el sistema CRISPR

Uno de los motivos por los que la ciencia básica es esencial es que la única manera de progresar es conociendo la naturaleza hasta sus más íntimos recovecos. Recuerdo como un artículo en un *ASM news* explicaba como uno de los grandes logros de la Biología del Siglo XX, el DNA recombinante, fue el producto accidental de la fusión de dos líneas de investigación totalmente básicas (y anecdóticas en el momento), los plásmidos (Stanley Cohen) y las endonucleasas de restricción (Herbert Boyer). Como consecuencia se desarrolló el clonado molecular, la base de la revolución en Biología Molecular de la segunda mitad del siglo pasado, insustituible hasta que llegó la PCR ya hacia 1986.

En estos principios del siglo XXI estamos asistiendo a una revolución parecida. En este caso, afortunadamente, nuestro país, a pesar de su pobre y maltratada ciencia ha tenido un papel brillante.

Escondido en el misterioso bosque tropical que son los genomas procarióticos había una herramienta que puede llegar a ser esencial en el futuro de la genómica humana. Me estoy refiriendo, como el lector probablemente ya haya supuesto, al sistema CRISPR. Se trata de un sofisticado sistema de reconocimiento molecular que detecta secuencias largas y específicas en el DNA. Aunque el sistema se ha descrito como una suerte de mecanismo anti-bacteriófagos, y otros elementos móviles como los plásmidos, es posible que tenga funciones mucho más sofisticadas en la biología celular procariótica. Recientemente se han desarrollado sistemas que permiten edición genómica de células humanas o de ratón usando la proteína Cas 9 de este sistema. Con esta metodología se pueden sustituir fragmentos de un cromosoma eucariótico por otros sintéticos para estudiar el efecto de un cambio de secuencia o para corregir un defecto genético ([Cong, Ran et al. 2013](#)). Las posibilidades en terapia genética, y por ende de la Medicina del futuro, son infinitas. Basta hacer una búsqueda en Google sobre el término CRISPR para hacerse una idea (1.560,000 resultados).

```

CTGCAGTCTG CTCTCCATCC TACAGTTCTT CATATCCGCC GCAAAAGCAT CGATGTGCAG      60
GGCTCGGAGT ATTCCGAGCA ACTAACTCAA CGCAGTACTC GCTCTCAAAA CTGGGTTACC      120
TATAGTAGGC TTTGCCAGTC ATTTGCACAT CGATCGACCC CTATCTGGCC ATTGGCTGTG      180
TCACCAGTGT CAAAGCGTAC TATAGACAGT GCGAGTCTAA GAGTGTCAAT GGAGCCGAGA      240
TCTGAAAAC TGAAGAATAA TCACAGACCA AAGAACAACA CCCAAGCCAT AGCAGATTA      300
AATAATTGCA GTACTGTCCG TCCAGATGT TGTAGTGAAG TGAATATTCC CAACCACTCC      360
TCTGCCAATG GCTTCTTTTT CTTGGACCGC TTCACTAGTC ACATTTGGTC TTCTGCTTGG      420
ACCACACCCG ASGCTACCA ACACGACCCG GATAATTGGG CTGCGAGCA GAAATATAAC      480
CAGATGTGT CTTAGATAG ATAGCACCGA CAGTAAGTAT TCCCGCAGA ATCGTATAGA      540
TGAGGAACTT TAETCCGACT ACTCCGTTGT CCATGTCTATA AGTAGACCA CAGTTAGTTT      600
AATTTTATC ATTTTGAGGA ATTTGTTAT CCGCCCTCC GGTTCTCTCG GAAGTCCGTT      660
ACGTGGGTCT TGACCTGAAT TTCCTGCGAC CCCCAGGGGG GTTGGGGGT ATTG      714
GGGCTCGACG GAAACT GTT GAGTGGGAGT AGTGTGAGG AGGCTGTATA CCCTCGAATC GGGCATG      780
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC GAACAGGATG GCGAACCGGT GTCTGCACCA GTT      843
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC CACGACAATC AAGTCTGGTT GCATGGCGAC ACGGA      908
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC CTGTGCCTCC AGCGGCCCTC AGACAGTCCG ATCCGA      974
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC AAGAAGCCGC TCGCCCTCCT CGATGACGGG CCGCCG      1040
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC GACAGACTCT GCGACGAAGC CGAGTCGAAA CCGCCG      1106
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC CTCTTTATCC CTCTCGCCCG AATGCTACG AATATC      1172
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC GAACCCACTG GTGAAGAAA AGTTGTAGAG ACCCTA      1238
GTTACAGACG AATCCCTAGTGGGTTGAAGC ACGAACAATCA AGTCTGGTTA CATGGCGACA GATGTT      1305
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC TTCCACAACG TCGGGGAGGG CGAATTAGC CAAGCA      1371
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC TCCCGCTGGG GATGTCCGGA GTCCGGGCGC ACGCA      1436
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC CCGGCCCCGT TCGCCCCAC GCAATGCTC TGCY      1500
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC CGTCTGTGTT ATTCTGTGCG TCGCCGGA CAAC      1564
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC ATTGCCTGTA CCGCTCGTGT AATCACTCG GAATC      1629
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC GAGATGTGCG ACCCGGCGCA AATGAGCAGT TCGTG      1694
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC GCGACATGGG GACCCGCGAG AACCGCTCT ATGGGGA      1761
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC CGAGGGTCCC GGTGTGCGA GGACCGGGAC GAACGGA      1828
GTTACAGTCC AACCTAGTT GGGTTGAAGC TCGGTAACTC GGGAAAGGCT CAGTCTCGGC CGAGTAATC      1897
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC CTCGCCATCG CCGCAACTC GGTCTCTCT GGGGTTG      1963
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC AAGCCTTGAAG AGTGTCTGTT GGTATGATGA ATGTT      2028
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC AAGTAGACCG CCGCTCAGTTA CGACAGCTGC TCGA      2092
GTTACAGACG AACCTAGTT GGGTTGAAGC ACGATGATCT CCGCAGTCTG CAGCGTTACA TTGG      2156
GTTACAAACG AATCTITTTCT CBTGAGGACT TCGGAAACTA ACCTCTTCCC GAACTAGTTC      2216
    
```

Fig. 1. Nucleotide sequence showing the extension of the tandem repeats (underlined). Sequence identities to the consensus repeated sequence are underlined. *HindIII* and *PstI* sites are in bold type. These sequence data appear in the EMBL/GenBank/ DDBJ Nucleotide Sequence Data Libraries under the Accession Number X73453.



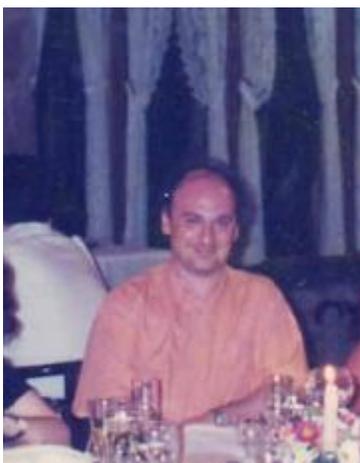
Es para mi un gran orgullo que en la raíz de esta tecnología futurista está un descubrimiento casual que ocurrió en mi laboratorio en los comienzos de los años 90. Estábamos secuenciando fragmentos del genoma de arqueas halófilas buscando zonas que se expresaran diferencialmente según la salinidad. De repente nos encontramos con regiones de hasta 1,4 Kb de repeticiones en tándem que llamamos **TREPS por "tandem repeats"** ([Mojica, Ferrer et al. 1995](#)). No teníamos idea de cual podría ser su función pero el, en aquel entonces, estudiante del doctorado **Francisco Martínez Mojica** (Francis) no se olvidó de esta anomalía y, cuando se hizo independiente, siguió intentando dilucidar el misterio. En los dosmiles llegó el diluvio de genomas procarióticos y Francis siguió buscando patrones. Muchos genomas portaban estos TREPs pero nadie parecía verlos y nadie aventuraba una función. Finalmente, y junto con otros colaboradores que incluyen a mi también antiguo estudiante **Jesús García Martínez** de la Universidad de Alicante, se dieron cuenta de que las partes variables de las repeticiones se parecían a plásmidos o bacteriófagos que a veces se encontraban en los organismos a los que pertenecían las repeticiones. Esto les llevó a proponer que la función de estas repeticiones era actuar como un sistema inmunitario celular. Junto con un grupo del Reino Unido propusieron el nombre CRISPR (*clustered regularly interspaced short palynidromic repeats*).

Este artículo publicado en el *Journal of Molecular Evolution* en el año 2005 ([Mojica, Diez-Villasenor et al. 2005](#)) es, en mi modesta opinión, el mejor artículo de Microbiología publicado nunca en España. Pero nadie es profeta en su tierra. Espero que algún día se haga justicia y se reconozca la inmensa aportación que Francis y sus colegas de la Universidad de Alicante han hecho a la ciencia mundial.

Cong, L., F. A. Ran, D. Cox, S. Lin, R. Barretto, N. Habib, P. D. Hsu, X. Wu, W. Jiang, L. A. Marraffini and F. Zhang (2013). "Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems." *Science* 339(6121): 819-823.

Mojica, F. J., C. Diez-Villasenor, J. Garcia-Martinez and E. Soria (2005). "Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements." *J Mol Evol* 60(2): 174-182.

Mojica, F. J., C. Ferrer, G. Juez and F. Rodriguez-Valera (1995). "Long stretches of short tandem repeats are present in the largest replicons of the Archaea *Haloferax mediterranei* and *Haloferax volcanii* and could be involved in replicon partitioning." *Mol Microbiol* 17(1): 85-93.



Francisco Martínez Mojica
en la época de sus
primeros descubrimientos.
Universidad de Alicante.



Francisco Rodríguez Valera, autor de este artículo.
Universidad Miguel Hernández.
Campus de San Juan, Alicante.
<http://egg.umh.es/frvalera> frvalera@umh.es