

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

**Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna,
premio Princesa de Asturias de Investigación
Científica y Técnica 2015**



Francisco J.M. Mojica
Dpto. de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante

Biografía **Resumen**

Francisco Juan Martínez Mojica (Elche, 1963) es Profesor Titular de Microbiología en la Universidad de Alicante. Licenciado en Biología (especialidad Bioquímica) por la Universidad de Valencia (1986), se doctoró en la Universidad de Alicante (1993) realizando su tesis sobre la influencia de factores ambientales en la estructura del ADN y la expresión génica en arqueas halófilas. Posteriormente realizó dos estancias postdoctorales, primero en la Universidad de Utah (1993) y a continuación en la Universidad de Oxford (1995-1996), investigando sobre diversos aspectos de la fisiología y biología molecular de Escherichia coli. Entre sus contribuciones científicas cabe destacar el reconocimiento y definición de una familia de secuencias repetidas de ADN en procariontes, que denominó CRISPR, y la realización de los primeros experimentos dirigidos a averiguar su papel biológico. En 2005 desveló su función como sistema de inmunidad adquirida en bacterias y arqueas.

El premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica fue concedido en 2015 a Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna, por haber sentado las bases que han permitido el desarrollo de la tecnología CRISPR-Cas9 que ha supuesto una verdadera revolución en las ciencias de la vida.

Summary

The Princess of Asturias Award for Technical & Scientific Research has been awarded in 2015 to Emmanuelle Charpentier & Jennifer A. Doudna for laying the foundation for the development of the CRISPR-Cas9 technology that has sparked a true revolution in life sciences.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El pasado mes de mayo de 2015 se hizo pública una gran noticia, para los investigadores en ciencia básica de este país y, en particular, para quienes pensamos que esta actividad está injustamente infravalorada: Emmanuelle Charpentier (1968, Francia) y Jennifer Anne Doudna (1964, EEUU) habían sido galardonadas con el premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica "por los avances científicos que han conducido al desarrollo de una tecnología (CRISPR-Cas9) que permite modificar genes, con gran precisión y sencillez en todo tipo de células, posibilitando cambios que suponen una verdadera edición del genoma" (1). Así es, dos investigadoras excepcionales eran reconocidas, de manos del jurado de uno de los premios más prestigiosos que se conceden a la ciencia en España, por sus estudios dirigidos a comprender el funcionamiento de un mecanismo de interferencia que poseen los procariontes. No se otorgaba el premio a Feng Zhang (Broad Institute of MIT and Harvard, EEUU), Luciano Marraffini (The Rockefeller University, EEUU) o George Church (Harvard University, EEUU), los primeros en aplicar la técnica CRISPR-Cas9 para modificar la información genética, directamente en células animales. Porque este fue un premio a la investigación básica, a la cooperación entre científicos y, cómo no, a la comunidad CRISPR que durante los años previos había contribuido a descifrar los enigmas del sistema de inmunidad adquirida de los procariontes (2).

Tras el descubrimiento, hace más de un cuarto de siglo, de las repeticiones CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), tuvieron que pasar muchos años para que científicos de todo el mundo dirigieran su mirada a estas peculiares secuencias y a las proteínas Cas (CRISPR-associated), supuestamente asociadas funcionalmente a ellas (2). La llamada de atención tuvo lugar en 2005, cuando se comprobó que las regiones CRISPR ejercían como registro de entrada en la célula de elementos genéticos transmisibles, tales como virus y plásmidos. Esta información foránea, almacenada entre repeticiones CRISPR en forma de espaciadores, era utilizada por las proteínas Cas para reconocer a dichos elementos invasores y, de alguna manera, impedir su proliferación. La inmunidad adquirida no era una propiedad exclusiva de

los animales vertebrados: los procariotas son capaces de incorporar en su genoma, deliberadamente, material genético foráneo y generar a partir de él moléculas de ARN que, a modo de “anticuerpos”, patrullan por la célula protegiéndola de amenazas potenciales. Se trata de un sistema de defensa “inteligente”, por el que la célula aprende a identificar a sus enemigos y le transmite sus experiencias a la descendencia. Estos sistemas se podían programar en sus portadores naturales para actuar frente a moléculas específicas, permitiendo la generación de cepas bacterianas resistentes a virus o capaces de interferir con la diseminación de plásmidos entre las poblaciones de patógenos. Pero también funcionaban en hospedadores heterólogos, proporcionando inmunidad en bacterias desprotegidas cuando eran transferidos desde otras muy distantes. No es de extrañar que grupos de investigación punteros en áreas como la microbiología, genética, bioquímica y biología molecular, incluidos los dirigidos por Emmanuelle Charpentier, en las Universidades de Umeå (Suecia) y Viena (Austria), y Jennifer A. Doudna en la Universidad de California en Berkeley (Estados Unidos), se volcaran en caracterizar el mecanismo por el cual se obtenía esta inmunidad. En el transcurso de seis años (2007-2012) se consiguió caracterizar con detalle el mecanismo de generación de los RNA guía y la naturaleza de la actividad de interferencia en una diversidad de microorganismos modelo: las proteínas Cas son dirigidas por moléculas de ARN (crRNA), procedentes de las agrupaciones CRISPR y conteniendo secuencia de un único espaciador y parte de las unidades CRISPR adyacentes, contra regiones complementarias al mismo provocándoles cortes precisos. Bajo la dirección de Jennifer A. Doudna, entre 2009 y 2012 se llevó a cabo una caracterización bioquímica, estructural y funcional, de varias proteínas Cas, estableciendo su implicación y posible papel en el mecanismo CRISPR (3). Por su parte, el equipo de

Emmanuelle Charpentier identificó, en 2011 (4), unos ARNs pequeños (tracrRNA) necesarios para la generación de los crRNA en un sistema CRISPR-Cas particular (Tipo II). En el año 2012, ambas investigadoras aunaron esfuerzos para establecer, mediante estudios *in vitro*, cuáles eran los elementos de sistemas CRISPR Tipo II, requeridos para llevar a cabo la digestión dirigida de moléculas de ADN: Cas9, un crRNA guía y un tracrRNA que aparea con la región CRISPR del crRNA. Con estos tres componentes, o con Cas9 y un solo ARN quimera (constituido por secuencia del crRNA y de un tracrRNA), se podían generar cortes de doble cadena, en sitios específicos del ADN complementario a la secuencia espaciadora en el crRNA. La posibilidad de utilizar este sistema para la edición programable de genomas fue explícitamente señalada, por primera vez, en este artículo publicado en la revista *Science* (5). Así nació la tecnología CRISPR-Cas9; para muchos, el avance científico más importante de los últimos años, quizá (el futuro lo dirá), del presente siglo XXI.

Referencias

(1) “Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2015”.
<http://www.fpa.es/es/premios-princesa-de-asturias/premiados/2015-emmanuelle-charpentier-y-jennifer-doudna.html?especifica=0&idCategoria=0&anio=2015&especifica=0>
 (2) Barrangou, R., & van der Oost, J. (2013). CRISPR-Cas Systems, RNA-mediated Adaptive Immunity in Bacteria and Archaea. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
 (3) Jiang, F., & Doudna, J. A. (2015). The structural biology of CRISPR-Cas systems. *Current Opinion in Structural Biology*, 30, 100–111. doi: 10.1016/j.sbi.2015.02.002.
 (4) Deltcheva, E., Chylinski, K., Sharma, C. M., Gonzales, K., Chao, Y., Pizada, Z. A, Eckert, M.R., Vogel, J. & Charpentier, E. (2011). CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature*, 471(7340), 602–607. doi: 10.1038/nature09886.
 (5) Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science*, 337(6096), 816–821. doi: 10.1126/science.1225829.

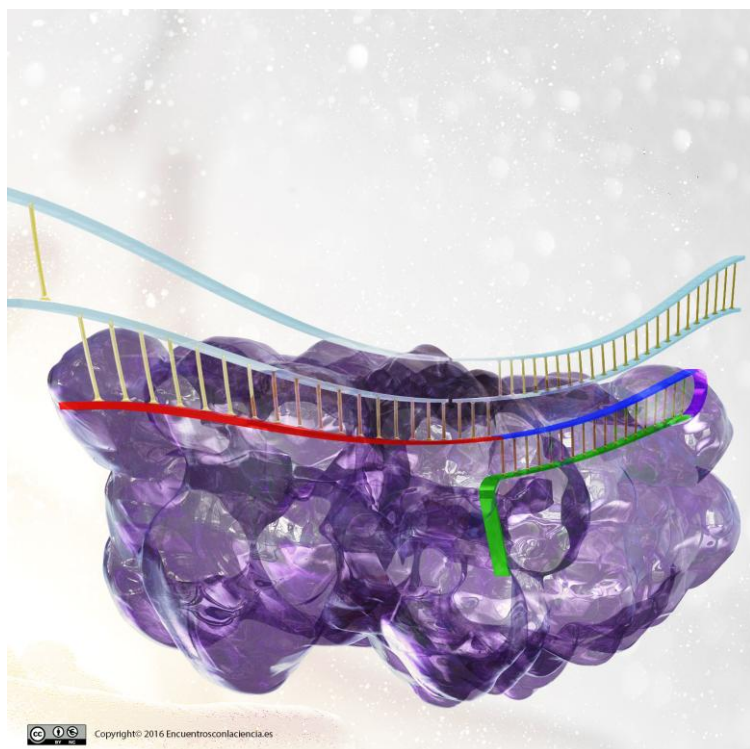


Figura. Cas9 se puede dirigir para que realice un corte de doble cadena en un sitio concreto de una molécula de DNA (celestes) utilizando para ello un RNA guía (sgRNA) con una región espaciadora coincidente con la secuencia de la diana. El sgRNA es una molécula híbrida que contiene secuencia de crRNA (espaciador en rojo, secuencia CRISPR en azul) y tracrRNA (verde); la secuencia conectora se muestra en color morado. Ilustración: Guillermo Freire y Laura López para Encuentrosconlaciencia.es.