



## NOTA DE PRENSA

---

### BIOLOGÍA DEL DESARROLLO

# Investigadores optimizan un nuevo sistema de edición genética en animales

√ Esta nueva herramienta de CRISPR-Cas es capaz de modificar zonas del genoma hasta ahora inaccesibles, expandiendo enormemente las posibilidades de la edición genética

√ Los investigadores del Centro Andaluz e Biología del Desarrollo (CABD) e IDIBELL han publicado hoy sus resultados en el modelo de gusano (*C. elegans*) y en el pez cebra (zebrafish) en la revista 'Nature Communications'

**Sevilla, a 12 de mayo de 2022.** El profesor de la Universidad Pablo de Olavide, Miguel Ángel Moreno Mateos, investigador Ramón y Cajal en el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), co-lidera junto al investigador del IDIBELL Julián Cerón, un estudio que tiene como objetivo mejorar la capacidad de reconocimiento de secuencias específicas del sistema CRISPR-Cas en el genoma y aumentar las posibilidades de edición génica usando esta técnica. Este trabajo, '*Genome editing in animals with minimal PAM CRISPR-Cas9 enzymes*', ha sido publicado hoy en la prestigiosa revista internacional Nature Communications.

La herramienta de edición genética CRISPR-Cas actúa como unas 'tijeras' moleculares para cortar y pegar trozos de material genético en cualquier célula. El primer sistema caracterizado y más común es CRISPR-SpCas9, proveniente de la bacteria *Streptococcus pyogenes*. De esta forma, el proceso de edición génica comienza cuando un ARN, diseñado previamente, guía a la enzima Cas9 hacia el fragmento del genoma que se quiere modificar. A continuación, el dominio catalítico de la proteína Cas corta el ADN en la región específica y los mecanismos de reparación del ADN de la propia célula se activan permitiendo la introducción de cambios en el genoma.



*El equipo del grupo de Miguel A. Moreno Mateos involucrado en este proyecto, de izquierda a derecha: Ismael Moreno-Sánchez Carlos Sánchez-Bolaño Miguel Ángel Moreno-Mateos y Jesús Crespo-Cuadrado/ Ana Bastos Neto*

Una de las principales limitaciones de estos sistemas CRISPR-Cas es la necesidad de reconocer secuencias específicas en la proximidad del lugar del genoma a editar. Estas secuencias, llamadas PAMs (Protospacer Adjacent Motifs), deben de estar adyacentes al ADN diana para que sean reconocidas por el complejo formado por la enzima Cas y el ARN guía. Para superar esta limitación existen dos posibles alternativas. La primera consiste en llevar a cabo una búsqueda de nuevos sistemas CRISPR-Cas en la naturaleza que reconozcan nuevas secuencias PAM. La segunda opción se basa en modificar sistemas conocidos con el objetivo de hacerlos más flexibles con respecto al reconocimiento de la secuencia PAM y que así, un mismo sistema sea capaz de reconocer secuencias menos complejas.

El Dr. Moreno-Mateos comenta que 'hemos querido apostar por probar sistemas alternativos a la Cas 9 con el objetivo de ampliar el número de posibles dianas en el genoma: SpG y SpRY'. Estas dos variantes de Cas9 han sido diseñadas por el laboratorio de Benjamin Kleinstiver de la universidad de Harvard y que también participa en este trabajo.

Estas nuevas enzimas del sistema CRISPR-Cas, SpG y SpRY, fueron optimizadas en cultivos celulares in vitro, pero hasta la fecha no habían sido implementadas en animales.

Ahora, en este trabajo, los equipos de Miguel A. Moreno Mateos y Julián Cerón han demostrado en el pez cebra (*Danio rerio*) y *Caenorhabditis elegans* que ambas endonucleasas funcionan en animales eficientemente y de manera específica. Este estudio ha comprobado que la toxicidad y capacidad génica de sistemas SpG y SpRY in vivo dependía de las cantidades usadas en estos animales. Dado que SpG y SpRY derivan de SpCas9, han comprobado que la herramienta CRISPRscan ([Moreno-Mateos et al. 2015](#)) desarrollada por el Dr. Moreno Mateos durante su etapa postdoctoral en Yale en EEUU se puede usar para predecir la actividad de los ARN guías con estas nuevas nucleasas.

Este estudio ha sido posible gracias al trabajo en paralelo en el CABD -instituto de Sevilla- en pez cebra y en el IDIBELL –ubicado en Barcelona- en *C. elegans*. Carlos Sánchez-Bolaños del laboratorio de Moreno-Mateos, que ha sido uno de los autores principales del trabajo, afirma que “fue muy gratificante ver que los resultados que obteníamos con el pez cebra eran similares a los que conseguían en el modelo invertebrado”. La parte de optimización en *C. elegans* ha sido liderado por Jeremy Vicencio, quien hizo una estancia corta en el CABD a finales de 2020 y fue dirigido por el Dr. Julián Cerón. En este modelo invertebrado se generaron además animales transgénicos que resultaron ser efectivos para la inducción de mutaciones en el genoma. En conjunto, ha sido un trabajo colaborativo muy gratificante y productivo de dos laboratorios cuyos resultados se complementaron perfectamente.

Con estos nuevos sistemas CRISPR, SpG y SpRY, se ha conseguido aumentar el número de posibles dianas en el genoma. Estas herramientas pueden combinarse con otras técnicas de edición génica aportando una mayor versatilidad y expandiendo las posibilidades de las distintas aplicaciones CRISPR-Cas.

El laboratorio de Miguel Ángel Moreno combina el desarrollo de tecnología CRISPR-Cas in vivo con líneas de biología fundamental de desarrollo temprano, así como una línea de investigación con el objetivo de destruir el genoma del coronavirus SARS-CoV-2 empleando la herramienta de edición genética de última generación CRISPR-Cas13d financiado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

## Referencia

Genome editing in animals with minimal PAM CRISPR-Cas9 enzymes  
Jeremy Vicencio#, Carlos Sánchez-Bolaños#, Ismael Moreno-Sánchez,  
David Brena, Dmytro Kukhta, Miguel Ruiz-López, Mariona Cots-Ponjoan,  
Charles E. Vejnar, Alejandro Rubio, Natalia Rodrigo Melero, Carlo Carolis,  
Antonio J. Pérez-Pulido, Antonio J. Giráldez, Benjamin P. Kleinstiver,  
Julián Cerón\*, Miguel A. Moreno-Mateos\*

**DOI:** <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30228-4>

## El Centro Andaluz de Biología del Desarrollo

El CABD se fundó en el año 2003 como el primer instituto español especializado en el estudio de la Biología del Desarrollo. En 2017 el Departamento de Regulación Génica y Morfogénesis recibió la acreditación de Unidad de Excelencia María de Maeztu para el periodo 2017-2021 y ha sido ampliada para el CABD en su conjunto durante el periodo 2022-2026.

El CABD, que se aloja en el edificio JA Campos Ortega, es un centro mixto cofinanciado por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), la Junta de Andalucía y la Universidad Pablo de Olavide (UPO) de Sevilla. La edificación y el equipamiento fueron costeados con fondos de la Unión Europea. La edificación y el equipamiento fueron costeados con fondos de la Unión Europea.

El foco de investigación se ha escogido para acoger y promover a la prestigiosa escuela española de Biología del Desarrollo que se ha ido extendiendo por diferentes laboratorios internacionales. Actualmente el centro lo ocupan grupos jóvenes y dinámicos trabajando en desarrollo de ratón, varios modelos de pez, *Xenopus*, *Drosophila*, *Caenorhabditis*, organoides y sistemas computacionales. En el CABD también existen grupos estudiando control del ciclo celular en levaduras, regulación génica en bacterias y estrés oxidativo.

### Contacto:

**Área de Comunicación y Relaciones Institucionales**

**Delegación del CSIC Andalucía**

Consejo Superior de Investigaciones Científicas

Pabellón de Perú

Avda. María Luisa, s/n

41013 – Sevilla

954 23 23 49 / 690045854

[comunicacion.andalucia@csic.es](mailto:comunicacion.andalucia@csic.es)

