

Uncovering viral sabotage of host CRISPR-Cas immune systems

Resultados resumidos

Las defensas de las bacterias desvelan vías para mejorar la medicina personalizada

Un grupo de investigadores ha descubierto que las proteínas mantienen un registro de virus actualizado, el cual permite a las bacterias defenderse frente a los ataques. Los resultados podrían favorecer el avance de los trabajos sobre los «registradores de ADN», los cuales, al rastrear la actividad celular, podrían dar lugar a una medicina personalizada, incluso contra infecciones como la COVID-19.



SALUD



© Catalin Rusnac, Shutterstock

Todos los organismos vivos utilizan su sistema inmunitario para combatir el ataque constante de los virus. Las bacterias destinan parte de su genoma a almacenar fragmentos de ADN vírico, creando así un registro de posibles invasores. Cuando un virus inyecta su ADN en la célula bacteriana, el sistema inmunitario reconoce el ADN y lo destruye. Este sistema se conoce como inmunidad por [repeticiones palindrómicas cortas regularmente dispuestas formando una matriz](#) (CRISPR).

Los virus han desarrollado varias contramedidas: unos expresan proteínas anti-CRISPR capaces de bloquear la función de las proteínas CRISPR; otros secuestran las proteínas CRISPR del hospedador para sus propios fines.

Los conocimientos genéticos y bioquímicos que han seguido al descubrimiento de las CRISPR han dado lugar a la [Cas9](#), una herramienta de ingeniería genómica

que cambia las reglas del juego. Sin embargo, sigue habiendo brechas de conocimiento sobre el mecanismo de adaptación subyacente de las CRISPR.

El proyecto Anti-CRISPR, desarrollado con el apoyo de las Acciones Marie Skłodowska-Curie y auspiciado por el [Departamento de Bionanociencia de la Universidad Técnica de Delft](#) , tiene como objetivo descubrir precisamente cómo forman las bacterias estos «catálogos» de virus. Sus descubrimientos podrían servir para desarrollar técnicas de registro de ADN.

«Esta carrera armamentística entre los sistemas CRISPR de las bacterias hospedadoras y los genes víricos anti-CRISPR es evolución en acción. Registrarla podría propiciar tratamientos más específicos, incluso para infecciones como la COVID-19 y la gripe», explica Sungchul Kim, investigador principal.

El trabajo ya se ha presentado en [«Nature»](#) .

Observar la carrera armamentística del hospedador contra el virus

El proceso molecular de la inmunidad adaptativa por CRISPR consta de tres pasos principales. El primero es la adaptación, conocida como adquisición de espaciadores, donde las bacterias almacenan la información vírica en una matriz CRISPR, que puede entenderse como un registro. La segunda y la tercera etapas son la expresión y la interferencia, que producen las proteínas CRISPR-Cas para destruir el virus.

El equipo se propuso investigar primero cómo seleccionan las proteínas CRISPR cooperantes, [Cas1-Cas2](#) , fragmentos adecuados de ADN vírico —los llamados protoespaciadores— para discriminar entre propio y no propio. En segundo lugar, exploraron cómo se recortan luego dichos protoespaciadores con longitudes precisas para integrarse en la matriz de CRISPR.

Las interacciones entre las proteínas Cas1-Cas2 y los fragmentos de ADN vírico se visualizaron con una técnica de imagenología en tiempo real: fluorescencia de moléculas individuales con resolución a nanoescala.

El equipo halló que el [extremo C-terminal](#)  de Cas1-Cas2 es crucial en la discriminación entre propio y no propio. También descubrió que la [ADN polimerasa III](#)  es la enzima responsable de recortar los protoespaciadores. Dicha enzima es también conocida por su función en la eliminación de errores como parte de la replicación del ADN.

«No esperábamos que una enzima sintetizadora de ADN participara en la defensa.

Este hecho implica que muchas maquinarias biológicas han evolucionado para desarrollar múltiples procesos», afirma Kim.

Además, el equipo reveló que la unión del extremo C-terminal de Cas1-Cas2 a la firma de ADN del virus, conocida como [motivo adyacente del protoespaciador](#), permite a la bacteria almacenar fragmentos del ADN vírico en su catálogo de CRISPR.

«Mantenerlo actualizado es crucial frente a virus que han mutado su ADN para burlar la inmunidad», añade Kim.

Dispositivos de registro del ADN

Las conclusiones del proyecto serán útiles para desarrollar nuevas técnicas de registro de ADN basadas en CRISPR para células vivas.

«Los sistemas de registro temporal del ADN en células de mamíferos, humanas incluidas, han resultado ser infructuosas. Nuestros hallazgos ayudan a determinar la forma de diseñar secuencias y arquitecturas de ADN para construir un sistema en el cual la información sobre los procesos celulares se almacene automáticamente en el ADN de la célula», explica Chirlmin Joo, investigador principal.

Como las proteínas Cas1 y Cas2 almacenan la información por orden cronológico, las enfermedades o infecciones podrían someterse a ingeniería inversa. Por ejemplo, con solo tomar muestras de algunas [células epiteliales](#) respiratorias, un médico podría consultar el «catálogo biológico» de dichas células para determinar cómo se ha desarrollado el tejido infectado, por ejemplo, debido a la COVID-19 o la gripe. A continuación, podría utilizar los datos diagnósticos para diseñar planes de tratamiento a medida.

Palabras clave

Anti-CRISPR, genoma, virus, bacteria, proteína, Cas9, Cas1, Cas2, ADN, inmunitario, medicina personalizada, COVID-19, gripe, infección

Descubra otros artículos del mismo campo de aplicación



Lo bueno y lo malo de la respuesta a la COVID-19 en la gobernanza multinivel



Retrasar o rechazar las vacunas contra la COVID-19: los efectos de la información errónea



Descifrar el código de las máquinas de plegado del ADN



Cómo los motores moleculares dan forma a los cromosomas



Información del proyecto

Anti-CRISPR

Financiado con arreglo a

Identificador del acuerdo de subvención:
753528

EXCELLENT SCIENCE - Marie Skłodowska-Curie
Actions

[Sitio web del proyecto](#) 

Coste total
€ 177 598,80

DOI
[10.3030/753528](https://doi.org/10.3030/753528) 

**Aportación de la
UE**
€ 177 598,80

Proyecto cerrado

Fecha de la firma de la CE
17 Marzo 2017

Coordinado por
TECHNISCHE UNIVERSITEIT
DELFT
 Netherlands

Fecha de inicio
15 Enero 2018

**Fecha de
finalización**
14 Enero 2020

Última actualización: 3 Julio 2020

Permalink: <https://cordis.europa.eu/article/id/421439-bacteria-s-defences-reveal-ways-to-improve-personalised-medicine/es>

European Union, 2025