

mediante la reparación del gen que codifica la proteína CFTR en células cultivadas de pacientes con fibrosis quística, cuya función truncada es responsable de la enfermedad. Cas9 también tiene potencial para el tratamiento de infecciones virales, como las causadas por el VIH y la hepatitis B. También se ha comprobado su eficiencia en el desarrollo de modelos de enfermedades en animales muy similares a los humanos. Un enfoque similar podría ser usado en un futuro para alterar el ADN en embriones humanos para prevenir enfermedades hereditarias complejas (Rath et al. 2015).

### 3. CONCLUSIONES

Bacterias y arqueas han desarrollado un sistema inmune adaptativo con el fin de regular el intercambio de material genético invasor, los sistemas CRISPR-Cas. Los diferentes tipos de sistemas CRISPR-Cas presentan diferencias filogenéticas y funcionales y algunos aspectos de su funcionamiento y regulación son desconocidos. No obstante, todos ellos se basan en un mecanismo de acción en tres pasos: la integración de espaciadores, la expresión de ARNcr y la interferencia. algunos

Estos sistemas desempeñan un papel clave en la supervivencia y evolución de procariontes. Los sistemas CRISPR-Cas han evolucionado en bacterias y arqueas sujetos a una fuerte selección favorecida por elementos genéticos infecciosos. La importancia biológica de la alta diversidad de los sistemas CRISPR-Cas puede responder a la presión ambiental impuesta por mecanismos anti-CRISPR presentes en fagos infecciosos. También es posible que las diferencias entre los tipos y subtipos de sistemas CRISPR-Cas proporcionen ventajas en diferentes condiciones impuestas por el estilo de vida o el entorno del huésped.

Por otro lado, los componentes de los sistemas CRISPR-Cas presentan un gran número de aplicaciones. Desde el tipificado de microorganismos y la mejora de cultivos iniciadores, hasta la edición del genoma de bacterias y eucariotas, la modulación de la expresión génica y el cribado genético. Su valor como herramienta de edición génica tiene un gran potencial en la curación de enfermedades genéticas y epigenéticas humanas. Pese a que la tecnología CRISPR-Cas9 se haya utilizado con éxito para curar enfermedades en modelos animales, es difícil de aplicar debido a las limitaciones éticas. En un futuro, la edición de genomas basados en tecnologías Cas9 ofrecerá nuevas aplicaciones médicas, especialmente en terapia génica, que tendrán un impacto significativo en la salud humana.

#### Bibliografía

- Amitai, G. y Sorek, R. 2016. "CRISPR-Cas adaptation: insights into the mechanism of action". *Nature Reviews Microbiology*, Vol. 14, nº2, pp. 67-76.
- Barrangou, R. 2015a. "The roles of CRISPR-Cas systems in adaptive immunity and beyond". *Current Opinion in Immunology*, nº31, pp. 36-41.
- Barrangou, R. 2015b. "Diversity of CRISPR-Cas immune systems and molecular machines". *Genome Biology*, Vol.16, nº247.
- Barrangou, R. y Marraffini L.A. 2014. "CRISPR-Cas Systems: Prokaryotes Upgrade to Adaptive Immunity". *Molecular Cell*, nº54, pp. 234-244.
- Burmistrz, M. y Pyrc, K. 2015. "CRISPR-Cas Systems in Prokaryotes". *Polish Journal of Microbiology*, vol. 64, nº3, pp. 193-202.
- Gödde, J.S. y Bickerton, A. 2006. "The repetitive DNA elements called CRISPRs and their associated genes: evidence of horizontal transfer among prokaryotes". *Journal of Molecular Evolution*, vol, 62, nº6, pp. 718-729.
- Jansen, R., Embden, J.D., Gastra, W. y Schouls L.M. 2002. "Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes". *Molecular Microbiol*, vol. 43, nº6, pp. 1565-1575.
- Jiang, F. y Doudna, J.A. 2015. "The structural biology of CRISPR-CAS systems". *Current Opinion in Structural Biology*, nº30, pp. 100-111.
- Jiang, W. y Marraffini, L.A. 2015. "CRISPR-Cas: New Tools for Genetic Manipulations from Bacterial Immunity Systems". *Annual Reviews of Microbiology*, vol.9, nº37, pp.209-228.
- Koonin, E.V. y Makarova, K.S. 2013. "CRISPR-Cas: evolution of an RNA-based adaptive immunity system in prokaryotes".

*RNA Biology*, vol.10, nº5, pp. 679-686.

- Lundgren, M. 2015. "New clues on the regulation of the CRISPR-Cas immune system". *Mobile Genetic Elements*, Vol. 23, nº06.
- Louwen, R., Staals, R.H.J., Endtz, H.P., Van Baarien, P. y Van der Oost, J. 2014. "The Role of CRISPR-Cas Systems in Virulence of Pathogenic Bacteria". *Molecular Biology Review*, vol.78, nº1, pp. 74-88.
- Makarova K.S., Grishin, N.V., Shabalina, S.A., Wolf, Y.I. y Koonin, E.V. 2006. "A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action". *Biology Direct*, nº16, pp.1-7.
- Marraffini, L.A. 2015. "CRISPR-Cas immunity in prokaryotes". *Nature*, vol. 526, pp. 55-67.
- Maxwell, K.L. 2016. "Phages Fight Back: Inactivation of the CRISPR-Cas Bacterial Immune System by Anti-CRISPR Proteins". *PLOS Pathog*, vol.12,nº1, pp.1-5.
- McGinn, J. y Marraffini, L.A. 2016. "CRISPR-Cas Systems Optimize Their Immune Response by Specifying the Site of Spacer Integration". *Molecular Cell*, nº64, pp. 1-8.
- Mohanraju, P., Makarova, K.S., Zetsche, B., Zhang, F., Koonin, E.V. y Van der Oost, J. 2016. "Diverse evolutionary roots and mechanistic variations of the CRISPR-Cas systems". *Science*, vol.353 (6299).
- Mojica, F.J., Díez-Villaseñor, C., García-Martínez, J. y Almendros, C. 2009. "Short motif sequences determine the targets of the prokaryotic CRISPR defence system". *Microbiology*, vol.155, nº3, pp. 733-740.
- Mojica, F.J., Díez-Villaseñor, C., Soria, E. y Juez, G. 2000. "Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria". *Molecular Microbiol*, vol. 36, nº1, pp. 244-6.
- Morange, M. 2015. "What history tells us<sup>1</sup>XXXIX<sup>2</sup>CRISPR-Cas: From a prokaryotic immune system to a universal genome editing tool". *Journal of Biosciences, Indian Academy of Sciences*, vol.40, nº5.
- Patterson, A.G., Chang, J.T., Taylor, C. y Fineran, P.C. 2015. "Regulation of the Type I-F CRISPR-Cas system by CRP-cAMP and GalM controls spacer acquisition and Interference". *Nucleic acids research*; nº43, pp. 6038-6048.
- Rath, D., Amlinger, L., Rath, A. y Lundgren, M. 2015. "The CRISPR-Cas immune system: Biology, mechanisms and applications". *Biochimie*, vol.117, pp.119-128.
- Rousseau, C., Gonnet, M., Le Romancer, M. y Nicolas, J. 2009. "CRISPI: a CRISPR interactive database". *Bioinformatics*. Vol. 25, nº24, pp. 3317-3318.
- Samson J.E., Magadán ,A.H., Sabri, M. y Moineau,S. 2013. "Revenge of the phages: defeating bacterial defences". *Nature Review Microbiol*, nº11, pp. 675-687.
- Seed, K.D., Lazinski, D.W., Calderwood, S.B. y Camilli, A. 2013. "A bacteriophage encodes its own CRISPR/Cas adaptive response to evade host innate immunity". *Nature*, vol. 494, pp. 489-491.
- Shabbir, M.A.B., Hao, H., Shabbir,M.Z., Hussain, H.I., Iqbar, Z., Ahmed, S., Sattar, A., Iqbal, M., Li, J. y Yuan, Z. 2016. "Survival and Evolution of CRISPR-Cas System in Prokaryotes and its Applications". *Frontiers in Immunology*, vol.7, nº375.
- Yoseff, I., Goren, M.G. y Qimron, U. 2012. "Proteins and DNA elements essential for the CRISPR adaptation process in *Escherichia coli*". *Nucleic Acids Research*, vol.40, nº12, pp.5557-69.