

***Científicos del CNIO publican un artículo en Nature y otro en PNAS que describe el diseño de una meganucleasa terapéutica para tratar una enfermedad cutánea hereditaria***

**Madrid, 7 de noviembre de 2008.** El grupo de Guillermo Montoya en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), junto con los científicos del Centro de Regulación Genómica (CRG) y Collectis SA, han publicado hoy un artículo en la revista de alto índice de impacto *Nature* titulado "*Molecular basis of xeroderma pigmentosum group C DNA recognition by engineered meganucleases*". En este artículo se describe la amplia caracterización de dos nuevas meganucleasas producidas por ingeniería genética, desde sus características estructurales a la escisión *in vivo* del ADN y la recombinación del ADN. Es la primera vez que se ha caracterizado una meganucleasa con una interfase de unión a ADN ampliamente rediseñada a este nivel. El artículo proporciona nuevos conocimientos de las reglas que gobiernan las interacciones proteína/ADN, lo que lo convierte en un importante hito hacia el diseño racional de nuevas proteínas.

El Dr. Guillermo Montoya ha comentado "*Nuestro trabajo muestra que es posible diseñar "bisturís moleculares" basados en el escalafón de las "endonucleasas homing". Este trabajo ha establecido una prueba de principios, con muchas posibles aplicaciones dirigidas a los genes. El uso combinado de estructuras cristalinas a resolución atómica y de pruebas experimentales en el cultivo celular es un buen enfoque para desentrañar los mecanismos subyacentes a la especificidad de estas enzimas. Estamos encantados con estos hallazgos y esperamos que nos abran la puerta a oportunidades para la aplicación de esta tecnología en el tratamiento de enfermedades monogénicas.*"

Los hallazgos incluyen la caracterización estructural de las meganucleasas unidas a su diana conocida y la determinación de su actividad y especificidad en las células vivas. También se han analizado los datos estructurales *in silico* con el objeto de investigar los cambios energéticos en las interacciones proteína/ADN. Este amplio estudio es el resultado de una estrecha colaboración entre tres equipos con áreas diferentes de experiencia. Las dos meganucleasas, sometidas a ingeniería genética en Collectis (Romainville, Francia), se estudiaron para investigar sus propiedades bioquímicas y cristalizaron en los laboratorios del Dr. Guillermo Montoya y Francisco Blanco, en el CNIO. El análisis computacional se llevó a cabo en el laboratorio del Dr. Luis Serrano en el CRG (Barcelona, España). La caracterización *In vivo* se llevó a cabo conjuntamente entre el CNIO y Collectis.

Los resultados que se exponen en este artículo demuestran que las meganucleasas, que tienen un complejo patrón de interacciones proteína/ADN, se pueden rediseñar sin que pierdan sus propiedades esenciales en términos de actividad y especificidad.

El grupo de Guillermo Montoya también ha publicado en PNAS la estructura cristalográfica de una homing-endonucleasa llamada I-Dmol, lo que nos proporciona una plataforma nueva para diseñar distintas mutantes que sean capaces de reconocer específicamente diferentes secuencias de ADN.

Puede acceder a los artículos de Nature y PNAS desde los siguientes enlaces:

<http://www.nature.com/nature/journal/v456/n7218/abs/nature07343.html>

<http://www.pnas.org/content/105/44/16888.abstract>

Este trabajo ha sido citado en “Faculty of 1000” como un artículo excepcional de obligada lectura. El dominio web “Faculty of 1000” es una web científica especializada que invita a científicos de renombre a evaluar y comentar los artículos más interesantes publicados cada mes.

<http://www.f1000biology.com/article/id/1126935/evaluation>