



REVISTA

JUVENTUD Y CIENCIA SOLIDARIA:

En el camino de la investigación

SALVACIÓN O DESTRUCCIÓN GÉNICA: CRISPR-CAS9

Emily Margarita Abata Alcívar



universidad.

Mi nombre es **Emily Margarita Abata Alcívar** tengo 17 años y estudio el tercer BGU en la Unidad Educativa Fiscomisional María Auxiliadora de Esmeraldas. Soy miembro del Club de Investigación para la Redacción Científica (CIRC). Me gusta aprender sobre cómo funciona el mundo en el que vivimos, escuchar música e ir a la playa. Quiero estudiar Biomedicina en la

Resumen

CRISPR-Cas9 es una tecnología innovadora que permite modificar el ADN con precisión y eficiencia; inspirada en el sistema inmunológico de las bacterias, combina la proteína Cas9 y un ARN guía para identificar y cortar segmentos específicos del ADN. Este avance revolucionario, iniciado con los estudios de Francisco Mojica en 1992 y desarrollado como herramienta genética en 2012 por Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier, ha transformado la biología molecular al ofrecer un método rápido, accesible y altamente versátil. Con aplicaciones prometedoras en

medicina, biotecnología y agricultura, CRISPR-Cas9 puede tratar enfermedades genéticas y mejorar cultivos, sin embargo, también plantea retos importantes como la falta de especificidad del ARN guía que puede generar mutaciones no deseadas; lo que representa un riesgo significativo, especialmente en humanos. Este punto generó controversia tras el caso de las gemelas modificadas genéticamente en China, donde se vulneraron principios éticos para eliminar un gen asociado al VIH. La tecnología plantea dilemas éticos y legales, como la necesidad de normativas que regulen

su uso responsable. Aunque algunos científicos critican estas regulaciones por limitar el progreso, estas son esenciales para garantizar que los riesgos sean manejables. A pesar de los desafíos, CRISPR-Cas9 abre un horizonte emocionante, permitiendo avances impensables en ciencia y calidad de vida. Su potencial transformador invita a seguir investigando y explorando sus posibilidades con cuidado y responsabilidad.

Palabras clave: CRISPR, ADN, ARN, virus, bacterias

Explicación del tema

CRISPR-Cas9 es una tecnología de edición genética que permite modificar el ADN de una célula de forma selectiva. Como se aprecia en la imagen siguiente, este involucra dos componentes esenciales: un ARN guía para que coincida con un gen objetivo y la Cas9 (proteína 9 asociada a CRISPR) que funciona como una endonucleasa causando una ruptura del ADN de doble cadena, lo que permite modificaciones en el genoma [10].

En la Figura 1 se presenta el funcionamiento de CRISPR-Cas9: el ARN guía (sgARN), identifica el protoespaciador (ADN objetivo), y la Cas9 corta en el punto exacto indicado por el sgARN siempre que esté presente PAM (pequeña secuencia adyacente) [6].

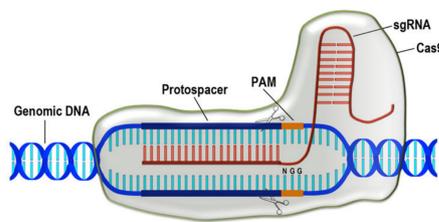


Figura 1. Representación del sistema CRISPR-Cas9
Fuente: [6]

Según Blázquez y Pozo, “CRISPR es una técnica de edición génica que permite cortar el ADN en un sitio específico para después editarlo” [2].

Este sistema proviene del mecanismo natural inmune de las bacterias y arqueas, como se observa en la figura 2: si un virus infecta un microorganismo, su ADN es fragmentado e incorporado al genoma de la célula procarionta. En otras palabras, CRISPR funciona como un “almacén” de fragmentos de ADN virales.

De allí su nombre, pues es un acrónimo de la frase Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaaciadas), que permiten a las células procariontas guardar información genética de virus que las han infectado previamente, creando una especie de "memoria inmunológica" que les ayuda a defenderse de futuros ataques.

La Figura 2 presenta:

1. cuando un virus infecta a una bacteria,
2. su ADN es fragmentado y almacenado dentro de la secuencia CRISPR, frente a un posterior ataque
3. la maquinaria molecular identifica
4. destruye el material genético del virus invasor [1].

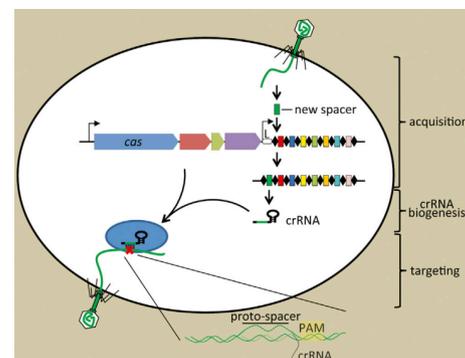


Figura 2. Pasos de la inmunidad mediada por el sistema CRISPR

Fuente: [1]

Las proteínas Cas, asociadas al sistema CRISPR, son nucleasas especializadas en cortar el ADN de manera precisa y que son guiadas por secuencias específicas de ARN; así, desempeñan un papel esencial en la defensa de bacterias y arqueas contra elementos genéticos externos como los virus. Su capacidad para reconocer y degradar material genético invasor está mediada por esta guía de ARN, lo que les permite actuar de manera selectiva y eficiente [2].

De acuerdo con Ibañez et al. (2021), los sistemas CRISPR-Cas se clasifican en diferentes tipos según la estructura de los genes Cas. En términos generales, se dividen en dos clases: la clase 1 incluye los tipos I, III y IV, mientras que la clase 2 abarca los tipos II,

V y VI. Una de las principales diferencias entre estos grupos radica en su complejidad estructural [3].

Los sistemas de clase 1 son multiproteicos, lo que limita su aplicación en terapias genéticas. En contraste, los de clase 2 son más simples, formados por una sola proteína, lo que los convierte en opciones más viables para investigaciones y aplicaciones terapéuticas. Entre estos, el sistema más conocido y utilizado es el CRISPR-Cas9 tipo II, que se deriva de la bacteria *Streptococcus pyogenes*, ha sido ampliamente empleado en investigaciones de edición genética [3].

Este mecanismo fue descubierto por Francisco Mojica, microbiólogo y profesor en la Universidad de Alicante, en 1992. Mientras trabajaba en su tesis, Mojica, secuenciaba el ADN de microorganismos y observó que estos presentaban una serie de repeticiones que denominó “repeticiones en tándem”. Sin embargo, no fue hasta 2001 cuando propuso el nombre oficial de CRISPR. Posteriormente, en 2005, publicó en el *Journal of Molecular Evolution* sus hallazgos: entre las secuencias repetitivas, se encontraban fragmentos de ADN viral, lo que sugería que estos fragmentos conferirían inmunidad a los organismos procariontes, protegiéndolos de infecciones virales mediante la destrucción de virus que compartían la misma secuencia en su genoma [8].

El siguiente avance clave fue la identificación de las proteínas asociadas, conocidas como Cas (CRISPR-associated). En 2002, un equipo de científicos liderado por el investigador holandés Ruud Jansen, describieron por primera vez los genes que codifican estas proteínas, ubicados cerca de las secuencias CRISPR, lo que sugirió que las proteínas Cas podrían intervenir en el mecanismo de defensa de estos organismos. Estudios posteriores confirmaron que estas actúan como nucleasas, enzimas que cortan el ADN de forma precisa y dirigida, deshabilitando el material genético invasor, como el de los virus [4].

El descubrimiento de CRISPR-Cas9 tuvo lugar en 2012 gracias al trabajo conjunto de la bioquímica Jennifer Doudna y la microbióloga Emmanuelle Charpentier. A partir de estudios previos sobre CRISPR y las proteínas Cas, las investigadoras lograron demostrar cómo la proteína Cas9, proveniente de la bacteria *Streptococcus pyogenes*, era capaz de cortar el

ADN en ubicaciones específicas, dirigida por una secuencia de ARN guía; su hallazgo fue crucial, pues este sistema no sólo cortaba el ADN viral, como en los procariontes, sino que podía programarse para cortar cualquier secuencia deseada en cualquier organismo. Este avance, publicado en *Science*, mostró el potencial de CRISPR-Cas9 como una herramienta versátil para la edición genética, permitiendo modificar genes con precisión sin precedentes [5].

La Figura 3, destaca cómo la tecnología CRISPR-Cas9 se utiliza para cortar y reparar el ADN en un punto específico [2].

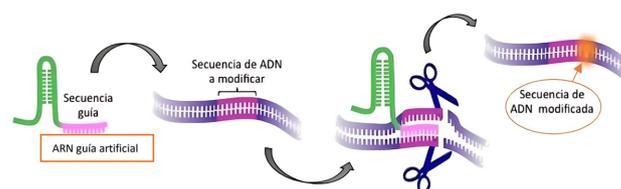


Figura 3. Representación esquemática de la modificación de ADN mediante CRISPR

Fuente: [2]

Para el presente artículo, se utilizó un método cualitativo con un enfoque descriptivo. Se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos científicas y repositorios universitarios; con un proceso de selección riguroso con base en criterios de relevancia, impacto y claridad para un público no especializado. Por consiguiente, se utilizó un método de traducción de conocimiento, enfocado en simplificar conceptos técnicos que permiten que los lectores con información base sobre genética comprendan los principios del sistema CRISPR orientado hacia el -Cas9 y su impacto en la medicina y la vida humana. La investigación realizada confirma que CRISPR-Cas9 es una herramienta revolucionaria en el campo de la genética, capaz de modificar el ADN de manera precisa, su aplicación generó avances significativos en la investigación médica y biotecnológica. No obstante, se identificaron grandes retos asociados a su uso, particularmente en humanos, donde el riesgo de fallos y mutaciones no deseadas es considerable. Los estudios revisados destacan que, aunque CRISPR-Cas9 ofrece un método eficiente y de bajo costo para la edición genética, la falta de especificidad absoluta del ARN guía presenta un desafío importante, porque puede ocasionar modificaciones en lugares no deseados del genoma, aumentando el riesgo de efectos adver-

sos. Aunque la edición génica representa un avance gigantesco para la ciencia, existen diversas problemáticas morales y éticas que hacen que su uso a gran escala sea un tema controversial y atemorizante. Hace poco, la edición genética era un proceso costoso y muy complicado que llevaba meses e incluso años en obtener un avance significativo. Sin embargo, el uso de la tecnología CRISPR, cambia el horizonte científico, ofreciendo un proceso efectivo, preciso y barato, que permite la experimentación y obtención de resultados solo en semanas [7].

La experimentación con CRISPR-Cas9 nos lleva a cuestionarnos si es aceptable modificar el genoma en humanos cuando el riesgo para las generaciones futuras es incierto. La especificidad del ARN guía del CRISPR no es absoluta; en el extenso código del ADN, la secuencia que Cas9 intenta editar puede repetirse múltiples veces, representando un alto riesgo de que el genoma sea modificado en lugares no deseados. Este es uno de los principales problemas para su aplicación en humanos, dado que no se cuenta con la preparación suficiente para mitigar los riesgos potenciales [7].

Las normativas éticas se crean para garantizar el uso adecuado y moderado de la herramienta CRISPR, aunque algunos científicos decidieron eludir estas normativas. El investigador He Jiankui de la Universidad del Sur de Ciencia y Tecnología de Shenzhen, anunció a fines de noviembre del 2018 el nacimiento de los dos primeros seres humanos modificados genéticamente. Las gemelas Nana y Lulu fueron intervenidas antes de sus nacimientos cuando apenas eran células embrionarias, para evitar que el virus del VIH les afectará mediante la eliminación del receptor CCR5 [9].

Para obtener sujetos nacidos genéticamente modificados de manera embrionaria se necesitó de la fertilización in vitro para implantarse en un vientre materno. En China, el país donde se produjo este caso, cualquier tipo de procedimientos que modifique la línea germinal están vetados y la opinión de la comunidad científica no se hizo esperar. Se declaró que el experimento violó diversos principios éticos ligados al uso deficiente de la tecnología de edición genética [9]. Experimentos como los realizados por He Jiankui demuestran la importancia de la intervención y regulación de los procedimientos a llevar a cabo en humanos, así como evaluar

sus riesgos y beneficios de manera meticulosa. Según Blázquez y Pozo (2020) “En julio de 2018, el Tribunal de Justicia de la Unión Europea (TJUE) dictaminó que los organismos obtenidos mediante mutagénesis se debían regular bajo la legislación de organismos modificados genéticamente o transgénicos (OMG)”. En ella se regula la creación, uso, comercialización y liberación intencionada de estos organismos al medio ambiente, con el fin de proteger la salud humana, animal y el entorno de riesgos potenciales desconocidos. Plantear una regulación legal en la ética del campo de la edición genética generó descontento en la comunidad científica, quienes consideran que dicha legislación retrasa y restringe la posibilidad de utilizar CRISPR para mejorar la calidad de vida en la sociedad en ámbitos como: agricultura, economía y salud [2].

Conclusiones

CRISPR-Cas9 abrió una nueva puerta en la ciencia, ofreciendo la posibilidad de modificar el ADN de forma precisa, lo que antes parecía imposible. Esta herramienta tiene el potencial de transformar nuestras vidas, desde el tratamiento de enfermedades hasta la mejora de cultivos. Sin embargo, no debemos ignorar los riesgos que conlleva, especialmente cuando se trata de la edición genética en humanos, donde los errores pueden tener consecuencias graves. Por eso, es vital que sigamos explorando esta tecnología con cuidado, estableciendo reglas claras y éticas para su uso. A pesar de los desafíos, el futuro con CRISPR-Cas9 es emocionante.

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a Darwin Méndez, su ayuda fue fundamental para la creación de este artículo, sin él, este trabajo no habría sido posible. Hago una mención especial a Brithany Ramo, mi co-asesora, por su paciencia, dedicación y dulzura y al MSc. Elio Ramírez Rubira, director del CIRC, quien me brindó las sugerencias y apoyo necesario en la redacción de este trabajo, como mi asesor.

Referencias

- [1] R. Barrangou y L. A. Marraffini, «CRISPR-Cas Systems: Prokaryotes Upgrade to Adaptive Immunity», *Mol. Cell*, vol. 54, n.º 2, pp. 234-244, abr. 2014, doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.011.
- [2] Fundación Antama, «Guía sobre la revolución de la edición génica: las tecnologías CRISPR [2ª EDICIÓN]», Fundación Antama. Accedido: 26 de diciembre de 2024. [En línea]. Disponible en: <https://shorturl.at/sFRD2>
- [3] F. J. M. Mojica, C. Díez-Villaseñor, J. García-Martínez, y E. Soria, «Intervening Sequences of Regularly Spaced Prokaryotic Repeats Derive from Foreign Genetic Elements», *J. Mol. Evol.*, vol. 60, n.º 2, pp. 174-182, feb. 2005, doi: 10.1007/s00239-004-0046-3.
- [4] R. Jansen, J. D. van Embden, W. Gaastra, y L. M. Schouls, «Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes», *Mol. Microbiol.*, vol. 43, n.º 6, pp. 1565-1575, 2002.
- [5] M. Jinek, K. Chylinski, I. Fonfara, M. Hauer, J. A. Doudna, y E. Charpentier, «A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity», *science*, vol. 337, n.º 6096, pp. 816-821, 2012.
- [6] N. Lander, M. A. Chiurillo, y R. Docampo, «Genome editing by CRISPR/Cas9: a game change in the genetic manipulation of protists», *J. Eukaryot. Microbiol.*, vol. 63, n.º 5, pp. 679-690, 2016.
- [7] La Hiperactina, «¿Cómo hacer EDICIÓN GENÉTICA con CRISPR? | La Hiperactina, (30 de diciembre de 2018). Accedido: 26 de diciembre de 2024. [En línea Video]. Disponible en: <https://shorturl.at/KR4Em>
- [8] F. J. M. Mojica, C. Díez-Villaseñor, J. García-Martínez, y E. Soria, «Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements», *J. Mol. Evol.*, vol. 60, n.º 2, pp. 174-182, feb. 2005, doi: 10.1007/s00239-004-0046-3.
- [9] N. Pallitto y G. Folguera, «Una alarma nada excepcional: CRISPR/Cas9 y la edición de la línea germinal en seres humanos», *Bioeth. Update*, vol. 6, n.º 1, pp. 17-36, ene. 2020, doi: 10.1016/j.bioet.2019.12.002.
- [10] M. Redman, A. King, C. Watson, y D. King, «What is CRISPR/Cas9?», *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*, vol. 101, n.º 4, pp. 213-215, ago. 2016, doi: 10.1136/archdischild-2016-310459.