



Redes

Una herramienta revolucionaria

La edición genética, su historia, fundamentos y aplicaciones

Carolina González Torres*
Francisco Javier Gaytán Cervantes*
Itzel Peralta Salguero
Andrea Martínez Marroquín

Laboratorio de Secuenciación, División de Desarrollo de la Investigación, IMSS.

*Autores para la correspondencia: javier_gc50@hotmail.com;
gonzaleztorrescaro@gmail.com

Introducción

El ADN es la molécula que contiene la información genética, por lo cual, entender la estructura y función de los genomas de diversas especies nos ha permitido el desarrollo de técnicas moleculares con el fin de realizar cambios genómicos estructurales. El descubrimiento de la función de las enzimas de restricción en 1968 y la implementación del ADN recombinante, establecieron las bases de la edición genética, logrando en la década de los 70s la introducción de ADN exógeno dentro del genoma de una célula, esto desencadenó un avance sin precedentes en este campo. En la década de los 90s, el descubrimiento de la endonucleasa FokI fue la base para desarrollar la primera técnica específica de edición genética: los dedos de zinc (ZFN). Posteriormente, en 2010 se desarrolló otro método basado en FokI, las nucleasas efectoras de tipo activador de la transcripción (TALENs) [1]. En 2012 Doudna y Charpentier llevaron la edición genética a su momento más importante con el descubrimiento y desarrollo de la herramienta de Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas (CRISPR) y recientemente en 2019 el grupo de Lui describió una nueva herramienta denominada Prime Editing la cual posee un nivel de mayor precisión y especificidad que las técnicas mencionadas. Actualmente, estas técnicas de edición genética tienen aplicaciones con potencial en diversas áreas como en la medicina y en la industria [2].

Sistemas de edición genética

Los mecanismos de acción de las herramientas de edición genética, los cuales se describen a continuación, son de suma importancia para comprender sus posibles aplicaciones:

ZFN (Zinc-Finger Nuclease)

La implementación de los ZFN marcó un avance en el desarrollo de los sistemas de edición genética, ya que fue la primera técnica empleada para la modificación de un organismo. Este tipo de sistema puede cortar el ADN en sitios específicos y modificar su secuencia, se compone de dos partes: los dedos de zinc, que de manera independiente poseen la capacidad de reconocer y unirse a secuencias del ADN y la endonucleasa FokI; los cuales en conjunto, son capaces de identificar secuencias específicas de hasta 18 bases. El reconocimiento de la secuencia genera el corte de la doble hebra del ADN por la endonucleasa, lo que activa el mecanismo de reparación por extremos no homólogos, interrumpiendo la secuencia del gen de interés [3, 4].

TALENs (Transcription activator-like nuclease)

Los TALENs al igual que los dedos de zinc son proteínas acopladas a endonucleasas capaces de identificar secuencias de ADN específicas. El reconocimiento se realiza a través de una región de residuos de repetición variable (RVD), la cual consta de una cadena de 33 a 34 aminoácidos diversos, para el reconocimiento y especificidad de la secuencia de interés. La unión al DNA promueve el corte de la doble hebra de ADN por la endonucleasa FokI, lo que desencadena la activación del mecanismo de reparación de extremos no homólogos, originando una alteración

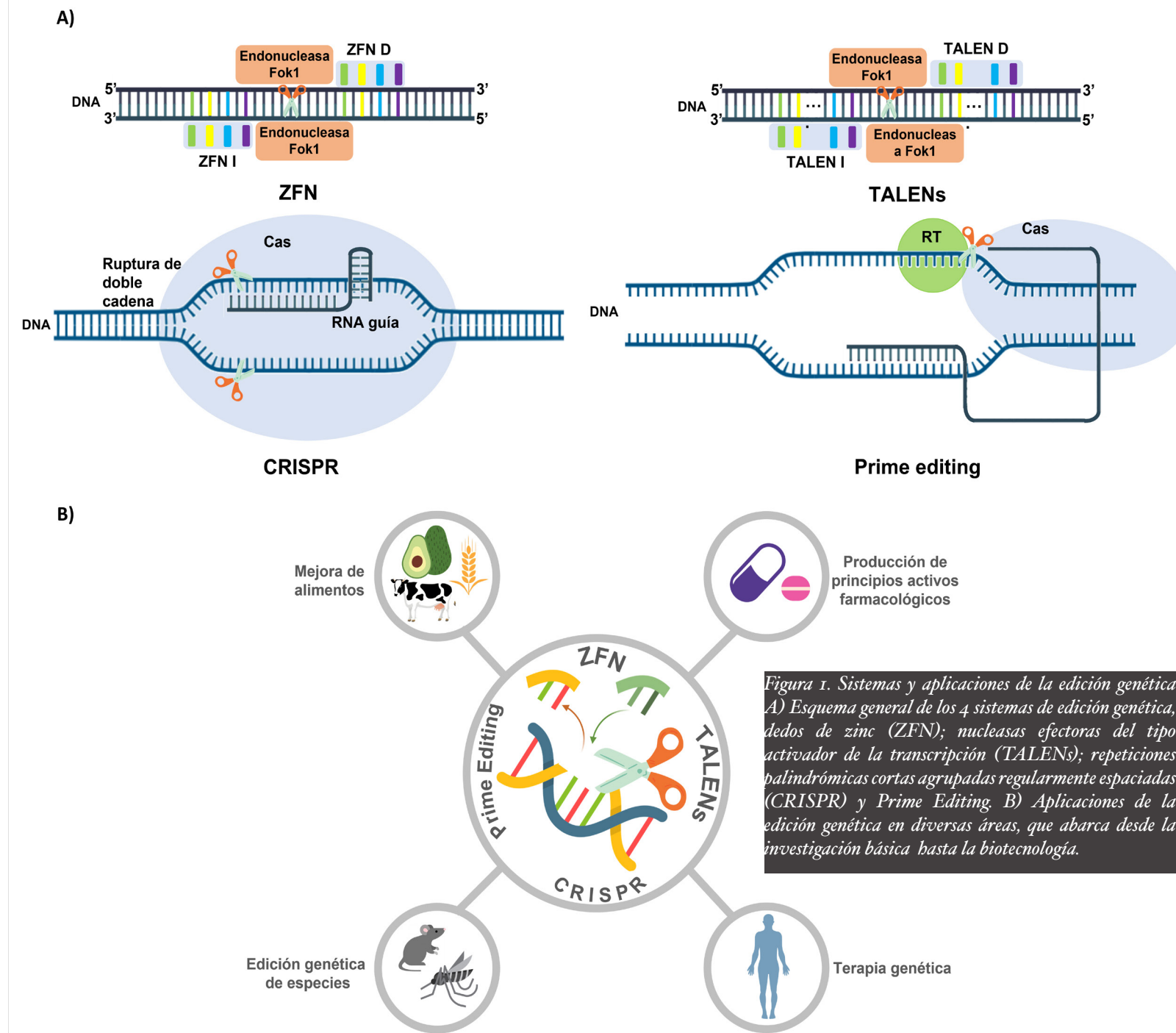


Figura 1. Sistemas y aplicaciones de la edición genética. A) Esquema general de los 4 sistemas de edición genética, dedos de zinc (ZFN); nucleasas efectoras del tipo activador de la transcripción (TALENs); repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente espaciadas (CRISPR) y Prime Editing. B) Aplicaciones de la edición genética en diversas áreas, que abarca desde la investigación básica hasta la biotecnología.

en la secuencia de ADN y por consecuencia una interrupción en el marco de lectura del gen [3, 4].

CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)

Esta técnica de edición genética ha tomado gran relevancia en los últimos años, la herramienta se compone de una guía de ARN, la cual ayuda a la endonucleasa Cas asociada a CRISPR a posicionarse en la región de interés para realizar un corte en la doble hebra de ADN, este corte desencadena la activación de los mecanismos de

reparación, dando como resultado la interrupción de la secuencia blanco o la integración de las mutaciones de interés mediante un ADN exógeno [3, 5].

Prime editing

Recientemente se describió un nuevo método de edición genética, en el cual la principal diferencia respecto a las otras metodologías es que no realiza cortes en las dos hebras de DNA. Este sistema se basa en el sistema CRISPR-Cas, utiliza una enzima Cas modificada, que corta una sola hebra de ADN,



acoplada a una retrotranscriptasa y una guía de ARN que contiene la secuencia que hibrida con el gen de interés y las bases que serán modificadas. Las ventajas de este sistema respecto a CRISPR-Cas es que nos permite modificar un mayor número de bases, además de una mayor precisión en el reconocimiento de su gen blanco [6].

Aplicaciones de edición genética

Las herramientas de edición genética pueden emplearse en diversos campos de estudio como biología, biotecnología y medicina (Figura 1); se han aplicado en ciencia básica para entender la función de los genes en diversas especies como corrección de mutaciones genéticas, eliminación de secuencias patógenas y activación o desactivación de genes, aumento en la producción de proteínas recombinantes para modificar rutas metabólicas, obtener ingredientes bioactivos, biomateriales y otras moléculas de interés. Además, la edición genética se ha empleado en diversos sectores como el alimentario o el farmacéutico, que van desde alimentos con mayor concentración de nutrientes, el control de plagas, la adaptación al cambio climático para dotar de alimento seguro y suficiente a la creciente población, hasta la generación de nuevos medicamentos [7]. La edición genética tiene un impacto en la manipulación de organismos

silvestres asociados a la dispersión de enfermedades infecciosas como la malaria, el dengue o el Zika, al eliminar su capacidad reproductiva [8]. En el caso del humano, se ha tenido el firme propósito de aplicarse en el tratamiento y prevención de diversas enfermedades que van desde infecciones virales, enfermedades cardiovasculares, desórdenes metabólicos como diabetes, defectos del sistema inmune, hemofilia, distrofia muscular, diversos tipos de cáncer además de inmunoterapias anticáncer, sin embargo, algunos de estos estudios actualmente se encuentran en las primeras fases de investigación preclínica [4, 9].

Ética y perspectivas

La edición genética tiene un gran potencial en diversas áreas, por lo que profundizar en su estudio es de suma importancia con el objetivo de evaluar su impacto en generaciones futuras. Existe una discusión respecto al uso de la edición genética y la modificación de organismos, siendo el caso de los experimentos realizados por el Dr. Jiankui, quien utilizó el sistema CRISPR-Cas para modificar embriones humanos con fines reproductivos, lo cual causó una gran preocupación en la comunidad científica internacional, pues no se conoce aún el impacto que puede llegar a tener en un futuro debido a la etapa temprana en la que

se encuentran los estudios [10, 11]. Por otro lado, aún no conocemos las implicaciones de su uso en la manipulación de otros organismos, ya que el mejoramiento de algunas especies puede afectar la homeostasis de los nichos ecológicos por la interrupción de cadenas alimenticias, también la alteración de alimentos podría perjudicar a especies endémicas del lugar de cultivo [12, 13].

Si bien, en el contexto internacional existen ciertos acuerdos y regulaciones sobre el uso de estas técnicas en células germinales y embriones, como el convenio de Oviedo (1997) o la declaración Universal sobre el Genoma y Derechos Humanos de la UNESCO (1997), o el protocolo de Cartagena para la regulación de organismos genéticamente modificados, es importante que en México se establezca una regulación y normativa adecuada del uso de estas tecnologías. En la actualidad la Ley general de Salud en el artículo 314 define conceptos como células germinales y embrión, pero no especifica ni profundiza en su uso [14-16]. Por otro lado, para regular la modificación genética de otros organismos tenemos en México la Ley de Bioseguridad de Organismos Genéticamente Modificados, pero aún falta establecer las bases adecuadas para llevar a cabo estas técnicas [17].

Nos encontramos en una época de grandes retos y avances científicos, en donde la aplicación de la edición genética sigue siendo un reto desde el ámbito intelectual hasta el legal, por lo que es importante retomar esfuerzos para el uso adecuado de estas técnicas con el objetivo de promover su innovación, eficacia y seguridad. [10](#)

Glosario

Nucleasas: Son enzimas (ADNasas y ARNasas) que rompen cadenas de ADN o ARN.

Endonucleasas: Son enzimas que cortan internamente el ADN de doble cadena.

Retrotranscriptasa: Es una enzima de tipo ADN polimerasa que sintetiza ADN de doble cadena utilizando como molde ARN.

Homeostasis: Equilibrio que se da entre las comunidades de organismos y su medio ambiente.

Nicho ecológico: La suma de todos factores ambientales que pueden afectar o actuar sobre un organismo.

Enzimas de restricción: Nucleasas aislada de bacterias, que escinden secuencias de ADN mediante el reconocimiento de sitios específicos, generando fragmentos de ADN.

Referencias

- [1] Carroll, D., A short, idiosyncratic history of genome editing. *Gene and Genome Editing*, 2021. 1(100002).
- [2] Adli, M., The CRISPR tool kit for genome editing and beyond. *Nat Commun*, 2018. 9(1): p. 1911.
- [3] Gupta, R.M. and K. Musunuru, Expanding the genetic editing tool kit: ZFNs, TALENs, and CRISPR-Cas9. *J Clin Invest*, 2014. 124(10): p. 4154-61.
- [4] Li, H., et al., Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal Transduct Target Ther*, 2020. 5(1): p. 1.
- [5] Khalil, A.M., The genome editing revolution: review. *J Genet Eng Biotechnol*, 2020. 18(1): p. 68.
- [6] Anzalone, A.V., et al., Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*, 2019. 576(7785): p. 149-157.
- [7] Ricoch, A., Global developments of genome editing in agriculture. *Transgenic Res*, 2019. 28(Suppl 2): p. 45-52.
- [8] Reegan, A.D., et al., Current status of genome editing in vector mosquitoes: A review. *Biosci Trends*, 2017. 10(6): p. 424-432.
- [9] Xu, Y. and Z. Li, CRISPR-Cas systems: Overview, innovations and applications in human disease research and gene therapy. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020. 18: p. 2401-2415.
- [10] Zhang, D., et al., Genome editing with the CRISPR-Cas system: an art, ethics and global regulatory perspective. *Plant Biotechnol J*, 2020. 18(8): p. 1651-1669.
- [11] Al-Balas, Q.A.E., R. Dajani, and W.K. Al-Delaimy, The Ethics of Gene Editing from an Islamic Perspective: A Focus on the Recent Gene Editing of the Chinese Twins. *Sci Eng Ethics*, 2020. 26(3): p. 1851-1860.
- [12] Caballero-Hernandez, D., Rodríguez-Padilla, C., & Lozano-Muñiz, S., Bioethics for Biotechnologists: From Dolly to CRISPR. *Open Agriculture*, 2017. 2(1): p. 160-165.
- [13] Kohl, P.A., et al., Public views about editing genes in wildlife for conservation. *Conserv Biol*, 2019. 33(6): p. 1286-1295.
- [14] Hall, R.T., & Medina Arellano, M. de J., Sobre la ética de una moratoria en edición genética humana. *Problema. Anuario de Filosofía Y Teoría Del Derecho*. 2021. 1(15), 485.
- [15] Olivo Yépez, Á., Linares Márquez, P., Suárez Guerrero, A. I., & Aguirre Guzmán, A. M., Estatuto ontológico del embrión humano como persona: Una perspectiva desde la investigación biológica en América Latina. *Acta Bioethica*, 2016. 22(2): p. 195-202.
- [16] Diputados, C., Congreso De, D., & Unión, L., Ley General de Salud. 2022.
- [17] Merino, A.G., Desafíos en la regulación de la biotecnología agrícola moderna en México: el caso de la edición de genes. *Alegatos*, 2021. 0(98): p. 195-210.