

Lenin Xavier Burgos Riquero ^a; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza ^b; Aristides Jesus Lopez Londo ^c; Kevin Horacio Illescas Ochoa ^d

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

The genetic edition: vanguard of XXI century medicine

*Revista Científica de Investigación actualización del mundo de las Ciencias. Vol. 3
núm., 3, julio, ISSN: 2588-0748, 2019, pp. 168-191*

DOI: [10.26820/reciamuc/3.\(3\).julio.2019.168-191](https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.(3).julio.2019.168-191)

URL: <http://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/273>

Código UNESCO: 3205 Medicina Interna

Tipo de Investigación: Artículo de Revisión

© RECIAMUC; Editorial Saberes del Conocimiento, 2019

Recibido: 20/05/2019

Aceptado: 18/06/2019

Publicado: 01/07/2019

Correspondencia: lenxabu69@hotmail.com

- a. Médico; Saberes del Conocimiento; Guayaquil, Ecuador; lenxabu69@hotmail.com
- b. Médico; Saberes del Conocimiento; Guayaquil, Ecuador; ldimitrakis84@gmail.com
- c. Médico; Saberes del Conocimiento; Guayaquil, Ecuador; arijes_32@hotmail.com
- d. Médico; Saberes del Conocimiento; Guayaquil, Ecuador; kevin.illescas@gmail.com

RESUMEN

Los seres vivos son diferentes unos de otros debido a que presentan en su interior unos genes que permiten tales características. Esto lo forma la estructura de ADN a través de los nucleótidos como la adenina, citosina, guanina y timina. Sus infinitos cambios de lugar han permitido que se modifique la estructura. Con esta teoría se permite la creación de la edición genética la cual se basa en la modificación de la estructura del ADN a través de un mecanismo o sistema llamado CRISPR/Cas. Este permitirá crear una tijera molecular para después ejecutar el corte en la zona de la estructura que se desea, luego pegar el genoma invasor con el fin de obtener un sistema o cuerpo en equilibrio, diferente a un sistema natural. Con esto, esta investigación tiene como objetivo general analizar la importancia de la edición genética como vanguardia de la medicina del siglo XXI. La metodología empleada se basó en investigaciones de tipo documental y bibliográfica. Los resultados se analizaron bajo la influencia de la modificación del ADN, las características de la edición genética mediante CRISPR/Cas y la determinación de los alcances y limitaciones de este sistema genético. Como conclusión se obtuvo que la edición permitirá abrir muchas puertas en conocimientos y posteriormente en soluciones a los innumerables problemas que aquejan a todo ser vivo, pero también traerá limitaciones en cuanto al desarrollo de la terapia genética, ya que afecta directamente la conducta ética y moral aplicada por la comunidad internacional de científicos y sociedades manifestados en diferentes tratados y declaraciones.

Palabras Claves: Genes; Nucleótidos; Estructura ADN; Edición Genética.

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo;
Kevin Horacio Illescas Ochoa

ABSTRACT

Living beings are different from each other because they have genes inside that allow such characteristics. This is formed by the structure of DNA through nucleotides such as adenine, cytosine, guanine and thymine. Its infinite changes of place have allowed the structure to be modified. With this theory the creation of the genetic edition is allowed which is based on the modification of the DNA structure through a mechanism or system called CRISPR / Cas. This will allow creating a molecular scissors to then execute the cut in the area of the structure that is desired, then paste the invading genome in order to obtain a system or body in equilibrium, different from a natural system. With this, this research has as its general objective to analyze the importance of the genetic edition as vanguard of the medicine of the 21st century. The methodology used was based on documentary and bibliographic research. The results were analyzed under the influence of DNA modification, the characteristics of genetic editing through CRISPR / Cas and the determination of the scope and limitations of this genetic system. As conclusion it was obtained that the edition will open many doors in knowledge and later in solutions to the innumerable problems that afflict all living beings, but it will also bring limitations in the development of genetic therapy, since it directly affects ethical and moral behavior applied by the international community of scientists and societies manifested in different treaties and declarations.

Key Words: Nucleotides; DNA Structure; Genetic Edition.

Introducción.

Uno de los órganos más importantes son los genes que habitan todo ser vivo. Allí se encuentran las características fundamentales del organismo al cual pertenece. Ha sido un proceso evolutivo desde su descubrimiento y esto ha permitido grandes avances en la medicina moderna. Esta ciencia se llama biología molecular y a cada año se aplican nuevas tecnologías que permiten modificar los genes con el fin de encontrar soluciones a tantos problemas en la salud y bienestar de los seres vivos. Es por ello, que radica la importancia de poder conocer este proceso evolutivo.

“En el siglo XIX, Mendel establece las leyes fundamentales de la herencia. En el primer cuarto del siglo XX se establece que el sustrato físico de la herencia se encuentra en los cromosomas. Luego se descubre la transferencia génica y se establece que el ADN es el componente fundamental de los cromosomas. Pasando la mitad del siglo se descubre la estructura del ADN y en el último cuarto se desarrollan los sistemas que permiten su secuenciación y la reacción de polimerasa en cadena”. (Fierro, 2001, pág. 71)

El descubrimiento de la estructura del ADN ha sido el pilar fundamental para poder desarrollar las nuevas tecnologías que permitan una mejor calidad de vida. Parte de este descubrimiento se debe al estudio de los ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos son polímeros lineales de nucleótidos, donde pueden tener desde, 4×10^6 pares de bases, 4Mpb del cromosoma de *Escherichiacoli* y hasta 3,900 Mpb del ADN genómico de una sola célula humana(DE NECOCHEA CAMPION & CANUL TEC, 2004).

Ahora, Las funciones de los ácidos nucleicos son de almacenamiento, expresión y replicación de la información biológica(DE NECOCHEA CAMPION & CANUL TEC, 2004). La estructura de la molécula de ácido nucleico se determina a través de las cadenas de azúcares pentacarbonados en unión con las moléculas de ácido fosfórico. Las moléculas de azúcar se unen con las de base nitrogenada púrrica o pirimidínica, por lo que la unión de una base con un azúcar se denomina *nucleósido* y la unidad formada por un nucleósido y un ácido fosfórico se denomina *nucleótido*(García, 1990). Esto se puede observar en la Figura 1. Los nucleósidos fueron

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo; Kevin Horacio Illescas Ochoa

determinados por las bases guanina (G) y adenina (A) que forman la purina y la citosina (C), timina (T) y el uracilo (U) que forman las pirimidinas. Estos se detallan en la Figura 2.

Poder encontrar el modelo que sería descubierto posteriormente por Watson y Crick, se consideraban que la proyección de las bases hacia el centro de la hélice estaba vinculada solo a través de los puentes de hidrógeno. De aquí se establecieron a aparear las posibles cuatro combinaciones, es decir las bases igual-igual se unían a través de los puentes de hidrógeno con lo cual se produjo un modelo estructural de ADN y el mecanismo para su replicación. Sin embargo, el tamaño de las asociaciones dimericas de bases variaba grandemente en tamaño, hecho que se reflejaría en un arrollamiento cilíndrico con protuberancias y adelgazamientos (como ocurre con una pila de monedas de diferentes valores)(Piro, 2012). Esto ocurre porque las purinas tienen un doble anillo y las pirimidinas uno simple, algunos segmentos serían anchos y otros estrechos(Fierro, 2001). Esto se detalla en la Figura 3.

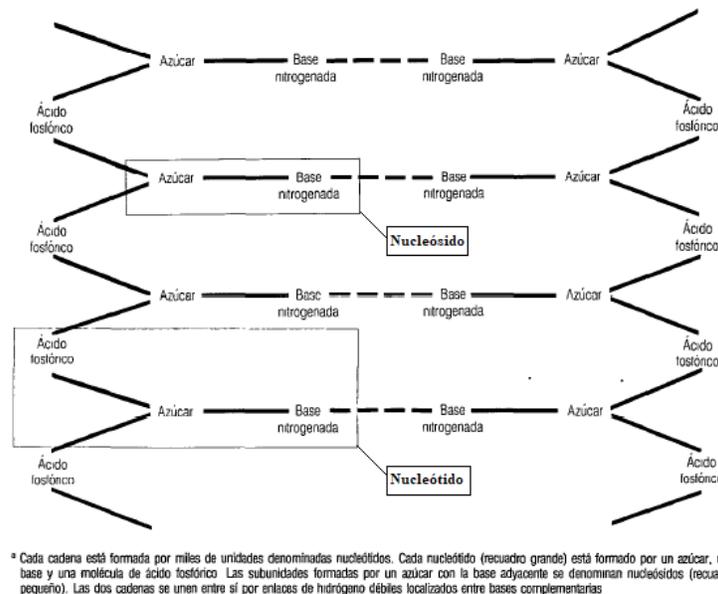


Figura 1. Esquema de la estructura molecular del ácido desoxirribonucleico. Fuente: (García, 1990)

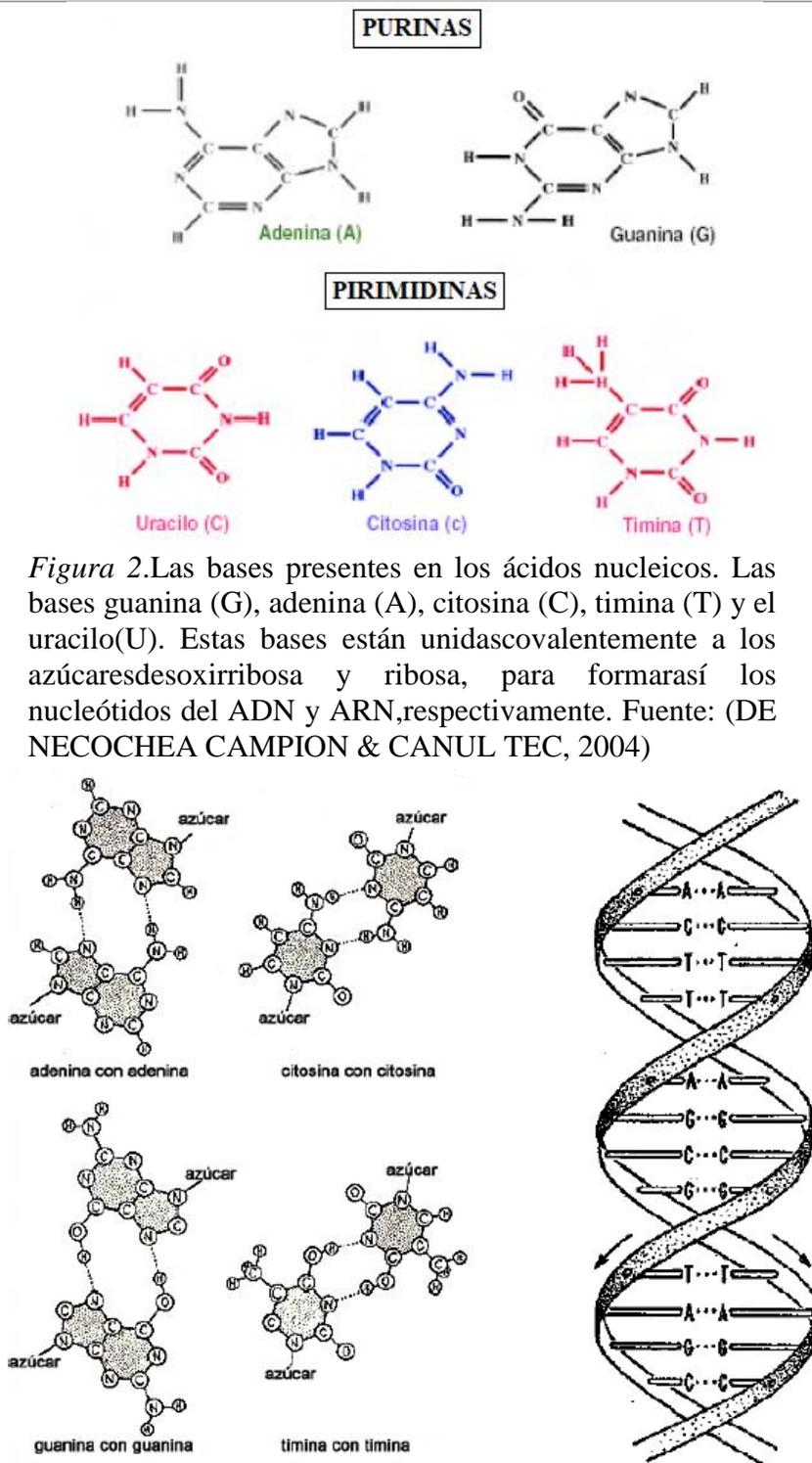


Figura 3. Izquierda: apareamiento igual-con-igual de las bases. Derecha: modelo preliminar de Watson y Crick (no muestra la

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo; Kevin Horacio Illescas Ochoa

consecuente variación en el diámetro de la molécula). Fuente: (Piro, 2012)

Según James Watson y Francis Crick en su artículo revelador sobre *la estructura molecular de los ácidos nucleicos* del año 1953 han planteado que

“Las bases sólo pueden hallarse en la estructura en las formas tautoméricas más plausibles (es decir, en las configuraciones ceto y no en las enólicas) encontramos que sólo pueden enlazarse unos determinados pares de bases. Estos pares son: adenina (purina) con timina (pirimidina) y guanina (purina) con citosina (pirimidina). En otras palabras, si una adenina constituye un miembro de un par, en una de las cadenas, entonces según estas suposiciones el otro miembro debe ser la timina; de igual forma que la guanina y la citosina. La secuencia de bases de una cadena individual no parece estar restringida de ninguna forma. Sin embargo, si sólo pueden establecerse unos pares de bases específicos, se deduce que, dada la secuencia de bases en una cadena, la secuencia en la otra cadena viene automáticamente determinada”.(Watson, 1953, pág. 738)

Esto se puede visualizar en la Figura 3 la cual muestra los pares de bases adenina-timina y guanina-citosina, como lo comprendieron Watson y Crick, donde el área sombreada es igual en ambas combinaciones(Fierro, 2001). La unión de la guanina-citocina tiene unatercera hélice descubierta posteriormente.

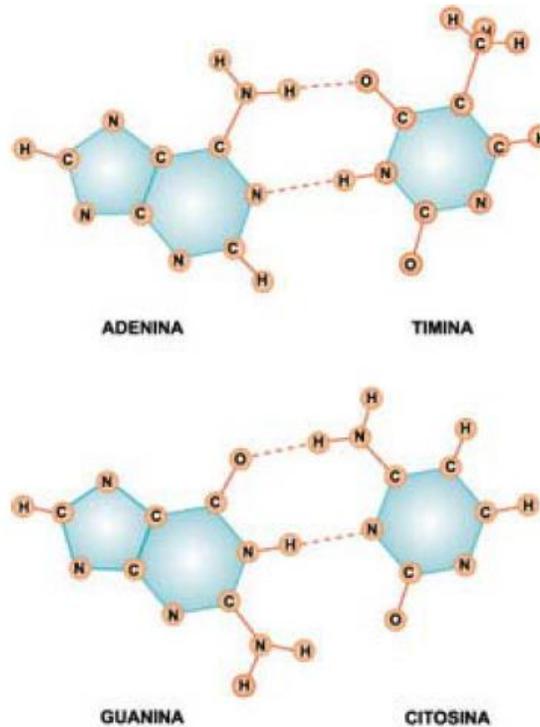


Figura 3. Los pares de bases adenina-timina y guanina-citosina descubiertas por Watson y Crick. Fuente: (Fierro, 2001)

Ahora poder descubrir los tipos de ácidos nucleicos va a dependerlas moléculas de la ribosa y de la desoxirribosa.

“En ambos casos, el aislamiento de los nucleósidos fue un requisito para proveer el material inicial. La hidrólisis con piridina del ácidonucleico de levadura produjo fosfatos y los nucleósidos adenosina, citosina, guanosina y uridina. Levene determinó que en todos los nucleósidos la pentosa era una ribosa y nombró al ácido original como ácido ribonucleico (ARN). Los nucleósidos fueron identificados como derivados de las bases A, C, G y U”. (DE NECOCHEA CAMPION & CANUL TEC, 2004, pág. 7)

Es decir, que los ARN son copia de los ADN ya que se forman mediante una sola cadena. Por otra parte,

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo; Kevin Horacio Illescas Ochoa

En el ARN, el C-1' de la D-ribosa está unido al N-9 de A o G, o al N-1 de C o U. En el ADN, la 2'-desoxi-D-ribosa está unida de la misma forma a las cuatro bases, pero la T toma el lugar del U (DE NECOCHEA CAMPION & CANUL TEC, 2004). Esto se puede observar en la Figura 4.

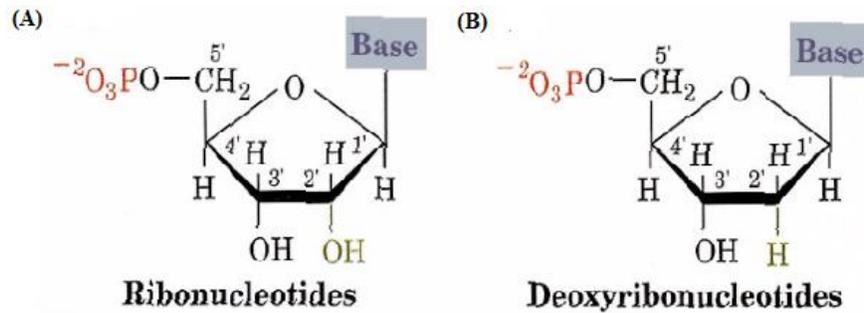


Figura 4. Estructura química de los (A) ribonucleótidos y (B) desoxirribonucleótidos, constituyentes de los ácidos nucleicos. Fuente: (DE NECOCHEA CAMPION & CANUL TEC, 2004)

“Estos ARN difieren del ADN en que el azúcar que contienen es la ribosa en vez de la desoxirribosa y en que la base pirimidínica uracilo se utiliza como base complementaria de la adenina. El ARN es mensajero ya que a su vez codifica la síntesis de una proteína. Estas proteínas controlan las reacciones químicas y las características estructurales de los organismos. Con la excepción de algunos virus que contienen la enzima transcriptasa inversa, la información genética va del ADN al ARN y de este a la síntesis de proteínas”.(García, 1990, pág. 245)

La estructura del ADN se forma de las posibles combinaciones de los cuatro elementos A, T, G y C. Las posibilidades de formar diferentes proteínas son prácticamente infinitas y la secuencia de estos nucleótidos es la que ha sido recién publicada en su primera versión (Fierro, 2001). El ADN de una determinada especie de organismos tiene una secuencia de bases propia y de diversas funciones donde su estructura primaria está agrupada en unidades funcionales llamadas genes, los cuales codifican para enzimas, proteínas estructurales y proteínas reguladoras (DE NECOCHEA CAMPION & CANUL TEC, 2004). Estas proteínas están formadas principalmente de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Las proteínas están codificadas en el material genético de cada organismo debido a las cadenas de aminoácidos que se pliegan

adquiriendo una estructura tridimensional que les permite llevar a cabo miles de funciones(Guillén, 2009).

Por lo cual, la estructura final de la cadena de ADN la propusieron Watson y Crick, como se detalla en la Figura 5.

“Ellos propusieron que la molécula de ADN toma la forma de una doble hélice dextrógira (como la espiral de un tirabuzón normal) que recuerda una escalera algo retorcida a lo largo de su extensión. Las barandas de la escalera están hechas de grupos químicos fosfato y azúcar deoxirribosa ligados covalentemente entre sí y dispuestos de manera alternada para formar una estructura polimérica. Los peldaños están compuestos de un par de bases nitrogenadas (que se proyectan hacia el eje de la hélice desde sendos azúcares sobre hélices opuestas) enlazadas entre sí por puentes de hidrógeno”.(Piro, 2012, pág. 29)

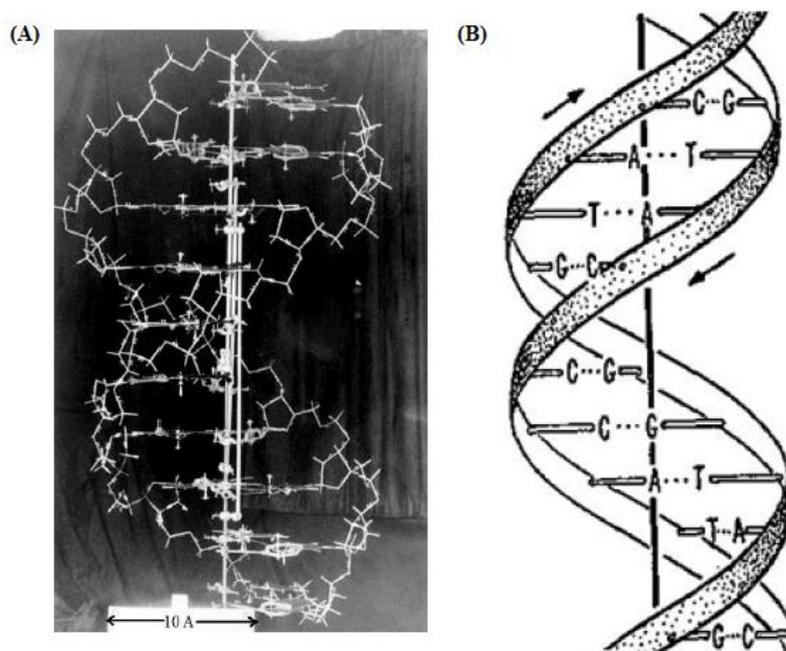


Figura 5. (A) Modelo original en escala de Watson y Crick de la molécula de ADN-B (hecho de alambres y chapas). La tira horizontal al pie del modelo indica la magnificación del mismo y corresponde a una longitud de 10 Å. El modelo se extiende verticalmente un paso de la hélice (unos 34 Å). (B) esquema original del ADN. Fuente: (Piro, 2012)

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo; Kevin Horacio Illescas Ochoa

Después de este descubrimiento empezaron a desarrollarse muchísimos eventos científicos en pro de descubrir nuevos horizontes que permitan mejorar muchos aspectos de la vida. Desde la detección y exploración de genomas, pasando por la fabricación y manipulación del ADN (González, 2018). Se ha pasado de identificar el ADN como la molécula fundamental de la información genética, a secuenciar completamente el ADN de más de 30 organismos (incluido el humano), a la clonación y la manipulación genética de la mayoría de especies comerciales (Busquets & Agustí, 2001).

Las enzimas de restricción permiten modificar las secuencias de la estructura del ADN, donde se pueden cortar y colocar otras. Esto da lugar a la invención ilimitada de la edición genética como boom científico de estos últimos años. La irrupción del CRISPR-Cas9 en 2012 ha supuesto un salto cualitativo con respecto a las posibilidades que se abren de intervenir con efectividad en todas las formas de vida y, en particular, en la humana (Bellver Capella, 2016).

Por lo tanto, esta investigación tiene como objetivo general analizar la importancia de la edición genética como vanguardia de la medicina del siglo XXI. La metodología empleada se caracteriza por investigaciones de tipo documental y bibliográfica.

Método.

La edición genética se basa en la modificación genética de la estructura del ADN a través de un mecanismo o sistema llamado CRISPR/Cas. Esto permite crear nuevas áreas de ciencia con el fin de ayudar a solventar las infinidad de problemas que coagulan a la sociedad. Esta investigación se basó en una metodología de tipo documental y bibliográfica a través de medios como textos, documentos y artículos científicos publicados disponibles en la web.

Resultados.

Modificación de la estructura del ADN

El inicio de la modificación genética ocurrido tiempo después del descubrimiento de Watson y Crick en 1953. Esto abrió las puertas a que se realizaran infinidad de descubrimientos

permitiendo que se pudiera modificar la estructura de la cadena de ADN. Este proceso se llama *edición genética*. Para ello es necesario poder comprender la definición de polimorfismo. Es una característica monogénica o mendeliana que se expresa en la población en al menos 2 fenotipos (por ejemplo, metabolizadores rápidos o lentos), donde ninguno de los dos es raro y además ninguno de ellos ocurre con una frecuencia menor del 1-2%.(Lares-Asseff & Trujillo-Jiménez, 2001)

“Las diferentes formas de los polimorfismos (llamados “alelos”) son más frecuentes que las mutaciones, esto es, en una frecuencia mayor al 1%. La gran mayoría de los polimorfismos de nucleótido simple tienen dos alelos los cuales están representados por una sustitución de base por otra. En las poblaciones, este tipo de alelos se clasifican en alelo principal o “silvestre” y alelo raro o mutante, clasificación basada en la frecuencia observada en las poblaciones. Debido a que los humanos son diploides, un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, u homocigoto para el alelo menos frecuente”.(Caratachea, 2007, pág. 214)

Una de las particularidades de los tratamientos de alguna enfermedad es el uso de fármacos los cuales pueden producir ineficacia terapéutica, efectos secundarios o toxicidad farmacológica. La modificación de la estructura del ADN ha permitido el surgimiento de la farmacogenética. Algunos medicamentos pueden tener sustratos inhibidores de las enzimas metabolizantes la cual varía en cada paciente. Esta variabilidad puede ser determinada por el análisis del ADN recombinante como son: el análisis de restricción del ADN genómico Fragmentos de Restricción de Longitud Polimórfica (RFLP), y la amplificación enzimática del ADN por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)(Lares-Asseff & Trujillo-Jiménez, 2001).

Como cada individuo presenta una variabilidad fenotípica y por ende puede presentar resistencia a varias enfermedades entonces este mecanismo radica en los polimorfismos de nucleótido simple (SNP). Estas alteraciones genéticas pueden ser grandes reorganizaciones cromosómicas, así como duplicaciones o deleciones de fragmentos y hasta de cromosomas enteros, por otra parte, las modificaciones más frecuentes son llevadas a cabo en uno o en pocos nucleótidos(Caratachea, 2007).

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo; Kevin Horacio Illescas Ochoa

Otro de los procesos a los cuales se debe la modificación del ADN es la terapia genética. La terapia génica involucra la transferencia de material genético a una célula para conseguir un beneficio terapéutico, por lo que ofrece una nueva opción para el tratamiento de muchas patologías (Cavagnari, 2011).

Poder lograr todos estos avances fue gracias a metodologías que permitieron descifrar la estructura del ADN. Una de las herramientas para poder seguir en la construcción y recombinación de la ingeniería genética es la electroforesis en geles de agarrosa o poliacrilamida.

“Mediante la electroforesis se puede separar fragmentos de ADN y ARN en función de su tamaño, se visualiza mediante una sencilla tinción, y de esta forma determinar el contenido de ácidos nucleicos de una muestra, teniendo una estimación de su concentración y grado de entereza, así como también se pueden extraer del gel los fragmentos de ADN que sean de interés, para posteriormente utilizarlos en diferentes aplicaciones”. (Fierro F. F., 2014, pág. 27)

Todos estos avances permitieron determinar, por ejemplo, el genoma humano la cual se detalla a través de una tabla ordenada (array) tal cual el parecido a la tabla periódica de los elementos. La biomedicina ha colocado en una tabla todos los genes que se expresan o reprimen en un tejido determinado, momento y condiciones experimentales determinadas. El desarrollo del ADN *array* ha sido posible gracias a la combinación de dos factores clave: la secuenciación de todo el genoma humano y el desarrollo de tecnologías avanzadas (nanochips) que han permitido la implementación práctica de estos conocimientos genéticos básicos (Busquets & Agustí, 2001).

Por lo cual, este avance tecnológico dentro de la estructura del ADN ha tenido un proceso evolutivo significativo en el desarrollo y la calidad de vida de las personas. A partir de la necesidad de confiabilidad y eficiencia en la edición del genoma, recientemente se desarrollaron tecnologías más precisas como las nucleasas con dedos de zinc y la tecnología de TALENs (*transcription activator - like effector nucleases* (Lammoglia-Cobo, Lozano-Reyes, Daniel, Muñoz-Soto, & López-Camacho, 2016).

Esta tecnología es altamente costosa por lo cual se hace difícil su estudio. Por ello, el sistema CRISPR surge como una alternativa factible para lograr la edición del genoma: es de fácil diseño e introducción, más económico, rápido y eficiente al momento de localizar y modificar una secuencia (Lammoglia-Cobo, Lozano-Reyes, Daniel, Muñoz-Soto, & López- Camacho, 2016).

Edición genética mediante CRISPR

La modificación de la estructura ADN es un proceso de edición de los genes que la conforman. Por *edición genómica* se entiende un tipo de ingeniería genética en la que el ADN es insertado, eliminado o reemplazado en el genoma de un organismo utilizando enzimas del tipo nucleasas (denominadas “tijeras moleculares”) (Lacadena, 2017).

Una de las técnicas vanguardia de la edición genética es el sistema CRISPR/Cas (Cluster Regularly Interspace Sequence Palindrome Repeats o Racimos de Secuencias Palíndromas Repetidas Espaciadas). Es una técnica de manipulación genética que permite introducir cambios en el ADN con una precisión quirúrgica, la cual crea grandes expectativas por la rápida transformación de la función de los genes y permite sustituir a métodos anteriores menos eficientes (Brouillete, 2016).

“Se basa en un complejo enzimático y ARN, con el cual, al ser atacada por un invasor, realiza una especie de escaneo genómico, identifica segmentos genético específicos del ADN extraño y lo incorpora a su propio genoma, con lo que arma su propio mecanismo de defensa biológico, semejante al mecanismo de defensa adaptativo, de los organismos superiores”.

El mecanismo que utiliza el CRISPR/Cas se basa en bacterias y arqueas. Esto es análogo al silenciamiento con ARN interferente en eucariontes, que identifica y degrada secuencias de ácidos nucleicos exógenos, donde se compone de dos elementos: un ARN proveniente de la secuencia CRISPR, llamado “ARNcr”, y la endonucleasa Cas (Lammoglia-Cobo, Lozano-Reyes, Daniel, Muñoz-Soto, & López- Camacho, 2016). Es decir que el CRISPR genera un ARN que tiene la secuencia que se editará y el cual guiará al producto del elemento asociado “Cas”. Esto se puede detallar en la Figura 6.

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo; Kevin Horacio Illescas Ochoa

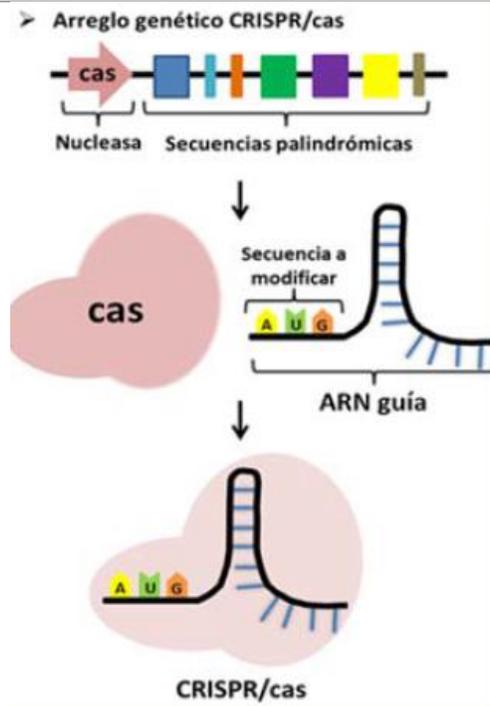


Figura 6. Ensamblado de “la tijera molecular”. Fuente: (Chávez-Jacobo, 2017)

Después de este proceso se descubrió que se puede editar el ADN en laboratorio con el fin de modificar, reemplazar o eliminar alguna región genética del organismo. Al generar de manera artificial las secuencias repetidas se puede dirigir a la nucleasa a una región específica del ADN, posteriormente, se puede insertar una nueva secuencia o se puede resellar la molécula editada, tal cual se muestra en la Figura 7(Chávez-Jacobo, 2017).

En otras palabras, una vez que estas secuencias están en el citoplasma, la célula reconoce una secuencia conocida como motivo adyacente al protoespaciador (PAM) e incorpora los nucleótidos adyacentes al PAM como elemento espaciador junto al promotor en CRISPR(Lammoglia-Cobo, Lozano-Reyes, Daniel, Muñoz-Soto, & López- Camacho, 2016). Específicamente este proceso genera una secuencia repetida que estará en el nuevo fragmento producto de la adquisición de secuencias provenientes de virus o plásmido. La Figura 8 detalla con más precisión esta característica de ensamblado de la tijera molecular.

“En el medio natural, cuando una bacteria detecta la entrada de un ADN viral, envía una secuencia de ARN capaz de “copiar” hasta 20 nucleótidos del ADN del virus. Entonces la secuencia copia se une a la proteína de corte Cas. Una vez unido en un único complejo, el ARN con los 20 nucleótidos copiados localizan el lugar de encaje en el ADN viral, se une, y la proteína Cas9 realiza un corte en el ADN invasor”. (Gómez-Tatay & Mejías Rodríguez, 2017, pág. 2)

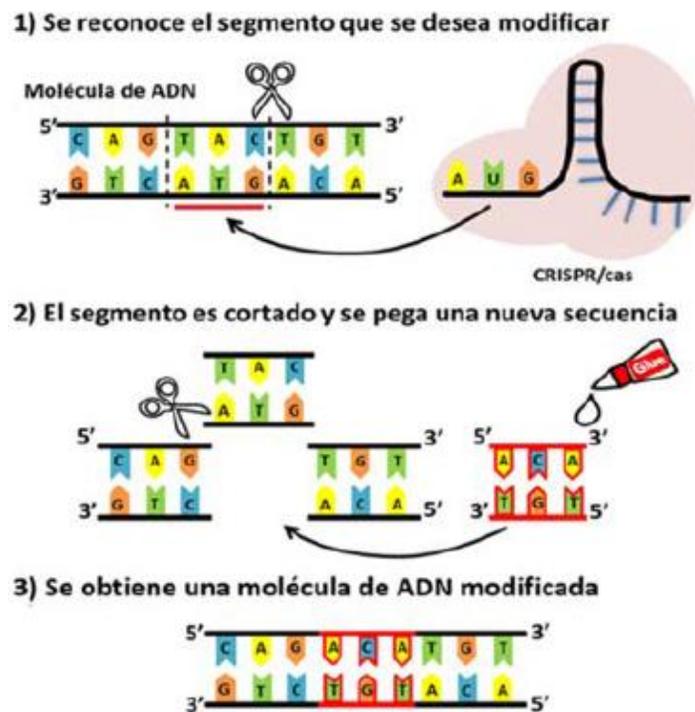


Figura 7. “Cortar y pegar” ADN en tres pasos. Fuente: (Chávez-Jacobo, 2017)

Ahora, existen 3 tipos de sistemas CRISPR/Cas denominados Tipo I, II y III los cuales pueden coexistir todos en un mismo organismo. Estos se pueden visualizar en la Figura 9.

“El tipo I es reconocido por la presencia de Cas3, una proteína con los dominios helicasa y DNasa que son los responsables de la degradación. Este tipo de CRISPR necesita de un complejo multi-Cas para su funcionamiento. En el tipo II la maduración del crRNA se produce por un trans-activador (tracrRNA) que es complemento a las repeticiones en el pre-crRNA; lo más importante es que solo una endoneuclease (Cas9) es la responsable del guiado

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo; Kevin Horacio Illescas Ochoa

al DNA exógeno por el crRNA-tracrRNA. El sistema tipo III se asocia a la proteína Cas10 con una función poca clara. También utiliza la Cas6 para el procesado del pre-crRNA.” (Canet López, 2017, págs. 7-8)

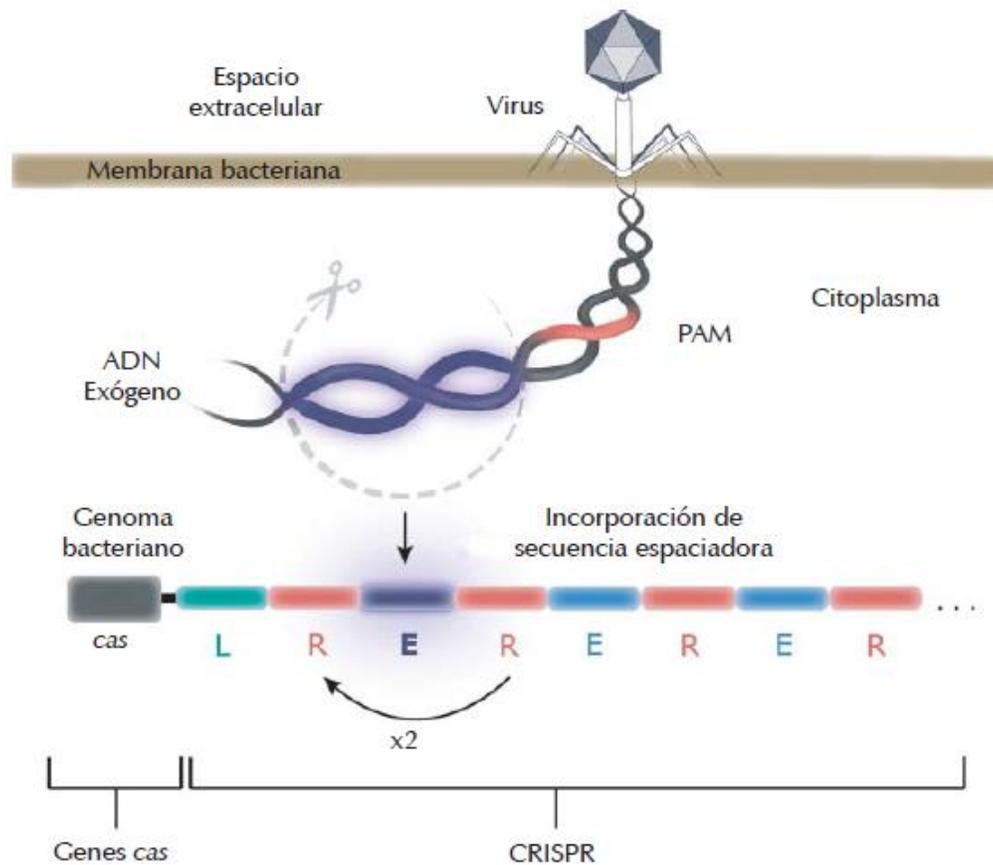


Figura 8. Incorporación de secuencia espaciadora al genoma bacteriano. Las bacterias generan una memoria inmunológica de exposiciones previas a patógenos al incorporar secuencias de los mismos a su genoma. En la imagen, un virus introduce su material genético al citoplasma bacteriano. La célula reconoce entonces una secuencia conocida como motivo adyacente al protoespaciador (PAM) e incorpora los nucleótidos adyacentes al PAM como una nueva secuencia espaciadora (E). Durante este proceso, duplica la secuencia repetida (R) para flanquear la espaciadora por ambos lados. Fuente: (Lammoglia-Cobo, Lozano-Reyes, Daniel, Muñoz-Soto, & López- Camacho, 2016)

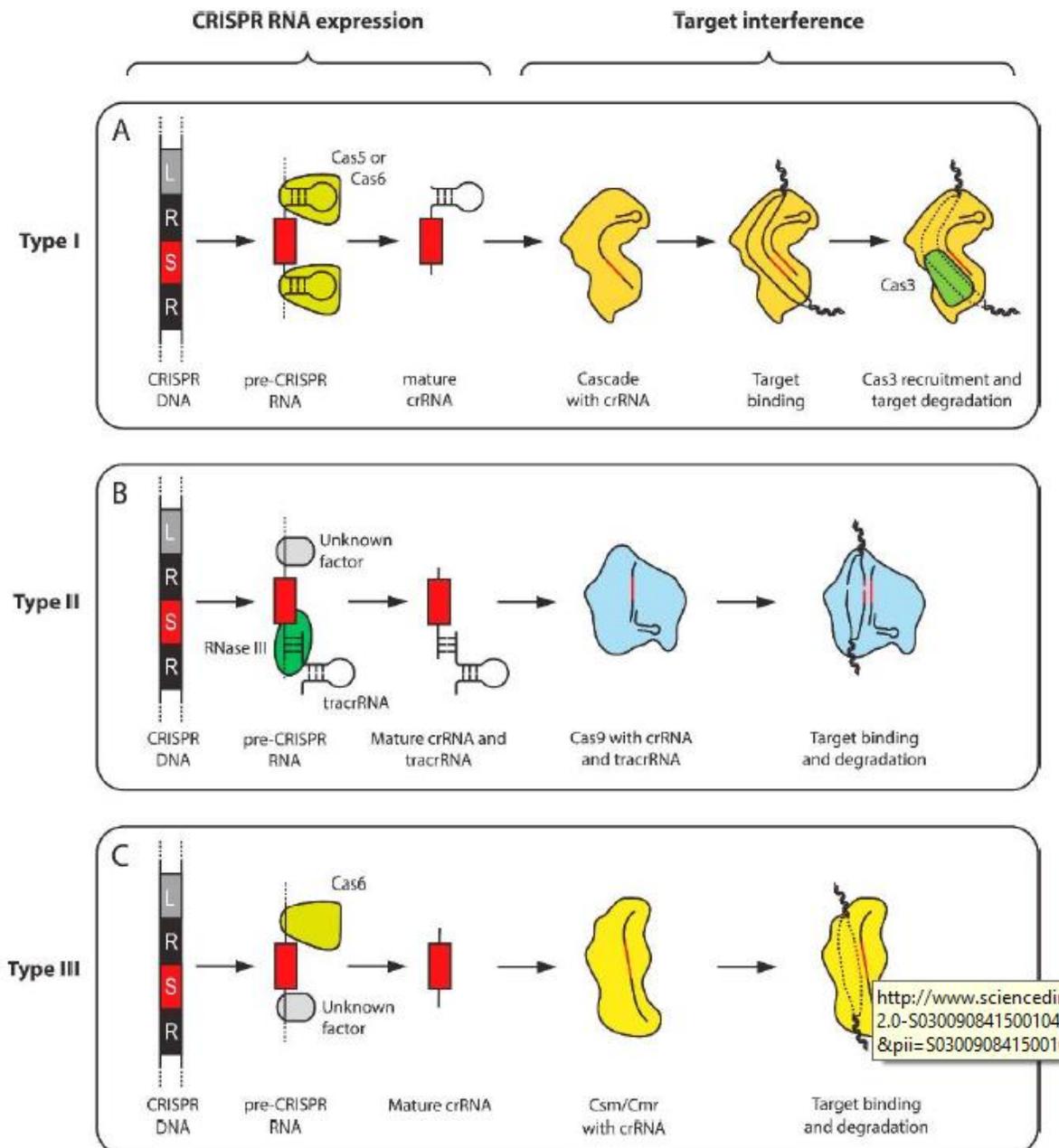


Figura 9. Fases de los tipos I, II y III del CRISPR y sus diferencias. Fuente: (Canet López, 2017)

Alcances y limitaciones de la edición genética mediante CRISPR/Cas

La edición genética ha abarcado muchas áreas que puedan facilitar la vida diaria y poder generar una mejor calidad de vida. El control genético y epigenético de las células que posibilita CRISPR-Cas supone que el sistema sea interesante para una gran número de aplicaciones en

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo; Kevin Horacio Illescas Ochoa

distintas áreas, desde la biología básica hasta la biotecnología o la medicina(González, 2018). Se han desarrollado ensayos con el sistema para múltiples aplicaciones, por ejemplo, en enfermedades genéticas, imágenes de diagnóstico, modificaciones genéticas en insectos, plantas, entre otros(Lamprea Bermudez & Lizarazo, 2016). En la Figura 10 se puede observar los pasos que se están desarrollando para la fabricación de fármacos con CRISPR.

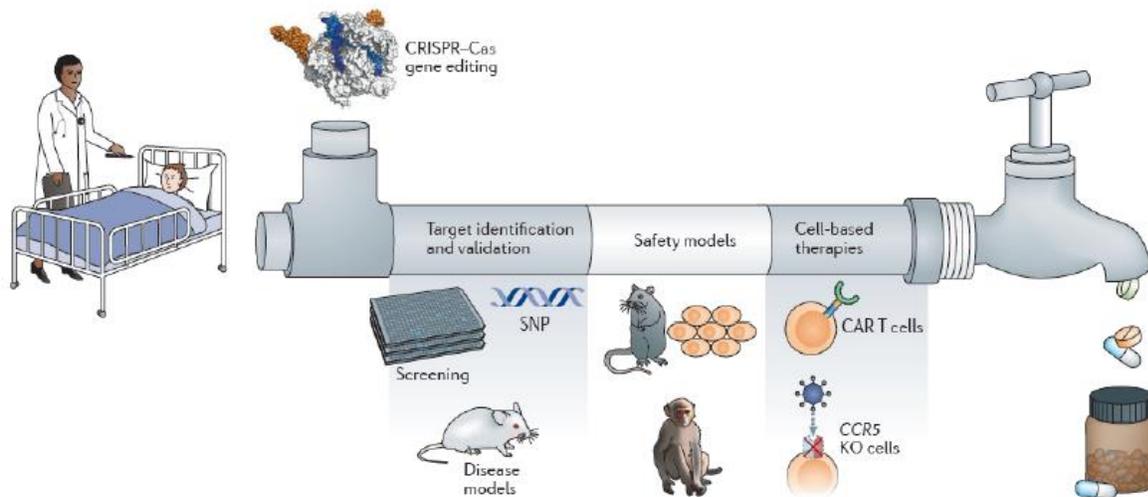


Figura 10. Pasos que se están desarrollando para la fabricación de fármacos con CRISPR. Fuente: (Canet López, 2017)

Ahora, el sistema CRISPR también puede ayudar al ámbito reproductivo ya que existen 3 beneficios. a) Un incremento en el conocimiento de los procesos de desarrollo y del funcionamiento genético que podría contribuir a mejorar las tecnologías médicas; b) para solucionar los problemas de infertilidad en los futuros padres; y c) la solución de enfermedades para futuros niños(Lima, 2018).

Esto es lo que se llama la terapia genética (TG) a través de la edición del genoma de las células de la línea germinal. En el caso de que se utilizara la técnica en embriones (por ejemplo, mediante micro inyección de un pronúcleo del cigoto o del embrión en los primeros estadios celulares), la modificación genómica implicaría tanto una TG germinal como una TG somática(Lacadena, 2017).

También pude ayudar a mejorar los animales domésticos y las plantas que se consumen. En los animales aseguran una mejor salud y características distintas a los embriones normales ya que ayudan a solventar sus enfermedades, como es el caso de los cerdos y las vacas (Brouillette, 2016). La obtención de plantas resistentes a factores bióticos y abióticos, así como el aumento de la producción de comida para los 9700 millones de personas que se prevé habrá en el mundo para el año 2050 (Baena, 2018).

Existen limitaciones dentro de esta técnica vanguardista de medicina, una de ellas es las mutaciones indeseadas debido a que no hay un alineamiento perfecto entre los 5-10 nucleótidos del extremo 5'. Una de las limitaciones más importantes del sistema CRISPR/Cas es la ausencia de métodos eficaces para transportar al sistema dentro de las células de interés (Chávez-Jacobo, 2017). También existe que:

“Los componentes del sistema CRISPR-Cas9 (la enzima llamada Cas9 y la hebra de ARN que dirige esta enzima a la secuencia deseada del ADN) son demasiado grandes para introducirse en el genoma del virus utilizado más comúnmente en terapia génica para transportar material genético extraño al interior de células humanas. Una solución se presenta en forma de un mini-Cas9, que fue obtenido de la bacteria *Staphylococcus aureus*”. (Gómez-Tatay & Mejías Rodríguez, 2017, pág. 5)

Por realmente una de las limitaciones que han generado más controversia a nivel internacional por parte de la comunidad general y los científicos a sido lo de la manipulación genética humana. Existen argumentos en contra de la manipulación de la línea germinal: a) es imposible proporcionar el consentimiento intergeneracional; b) las consecuencias son imposibles de predecir; c) tales manipulaciones suponen una amenaza para la dignidad humana (Lima, 2018). La comunidad científica internacional coincide en la conveniencia de postergar esta técnica ya que se establece, como prioridad, garantizar unos niveles de seguridad y eficacia, apostando por la transparencia en torno a las investigaciones que se lleven a cabo (Torres Martínez & Navarro Martínez, 2016).

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo; Kevin Horacio Illescas Ochoa

“Los dos riesgos que más frecuentemente se mencionan con relación a la edición genética son la eugenesia (utilizar la edición genética para seleccionar características de los seres humanos) o la inseguridad de esta práctica (bien por desconocimiento de los efectos no deseados que podrían derivarse de ella, o bien por el uso maligno que se haga con ella). Mucha menor atención se ha prestado a los que tienen que ver con el medio ambiente, el incremento de las desigualdades sociales, el cambio de percepción del ser humano sobre sí mismo o sobre la naturaleza, o la fusión de material genético humano y animal. En lo que sigue únicamente me voy a referir a la cuestión acerca de los problemas éticos de la edición genética de la línea germinal humana (EGLGH) porque es la más grave de las que plantea la edición genética. Precisamente por ello está siendo objeto de un intenso debate en estos momentos”.(Bellver Capella, 2016, pág. 227)

Por último, una de las organizaciones mundiales como la UNESCO también ha manifestado una declaración universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. En el artículo 24 invita al Comité Internacional de Bioética de la UNESCO “a la identificación de prácticas que pueden ir en contra de la dignidad humana, como las intervenciones en la línea germinal”, en clara alusión, sin duda, a la TG germinal(Lacadena, 2017).

Discusión y conclusiones.

Una de las características por las cuales los individuos son diferentes uno del otro es por las células que lo conforman. Esta estructura celular hace que cada persona padezca o tenga un rasgo definido. El descubrimiento de estas características ha venido evolucionando con los años y con ello ha permitido que el conocimiento se desarrolle ampliamente por lo cual ha permitido crear técnicas que desarrollen una mejor estructura y a su vez una mejor calidad de vida. Es necesario entonces poder comprender que el mecanismo que permite hacer tales funciones son los ácidos nucleicos conformados por la guanina, citosina, timina, y adenina. Las combinaciones de estas proteínas han hecho que la estructura se modifique en dos grandes grupos los de ARN y ADN que proceden de las moléculas de la ribosa y de la desoxirribosa. El ARN está conformada por nucleósidos conformados por A, C, G y U. el ADN cambia el nucleósido U por el T y con ello

forma la hélice que permite poder hacer las modificaciones a la estructura genética. La información genética para de la ADN a la ARN y este a las proteínas.

Una de estas características en la modificación de la estructura del ADN es el proceso de edición genética. Este proceso vanguardista es significativo ya que ayudara a muchas áreas del acontecer científico y social, produciendo una nueva ciencia llamada ingeniería genética. Esta edición permitirá abrir muchas puertas en conocimientos y posteriormente en soluciones a los innumerables problemas que aquejan a todos ser vivo. Una de estas técnicas o sistemas de edición es la creación del CRISPR/Cas la cual permitirá crear una tijera molecular para después ejecutar el corte en la zona de la estructura que se desea y pegar el genoma que proviene de este sistema con el fin de obtener un sistema o cuerpo en equilibrio, diferente a un sistema natural.

Existen muchas alcances de este tipo de sistema CRISPR/Cas de ls cuales pueden modificar el comportamiento y mecanismo de muchas áreas de las ciencias. Entre estas áreas se encuentran el proceso de edición genética de la agricultura y ganadería. Las plantas se pueden editar para que sean resistentes a las plagas con el fin de garantizar la alimentación a la totalidad de la población en el mundo. En la ganadería se puede alterar su estructura genética para eliminar virus y enfermedades que puedan afectar a los consumidores. Esta ingeniería genética puede ayudar a crear nuevos métodos para solucionar la salud y bienestar de una sociedad. Dentro de esta está la terapia genética la cual permite modificar los genes de los individuos por lo que eliminaría enfermedades terminales. Otra área importante es la farmacogenética donde los medicamento serían creados sin producir efectos secundarios y toxicidad.

También existen limitaciones una de ellas es que el sistema puede producir mutaciones indeseadas al igual que los componentes del CRISPR/Cas son más grandes que los del sistema a modificar por lo que es difícil su introducción. Pero la limitante más importante es la controversia que generara en la comunidad científica y en general la edición de genes humanos ya que puede violar los estándares de ética y moral planteados en documentos y declaraciones universales como el de la UNESCO.

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo; Kevin Horacio Illescas Ochoa

Bibliografía.

- Baena, D. A. (2018). *La edición genómica como herramienta para la biotecnología del futuro*. Medellín - Colombia: Trabajo de Grado - Universidad Nacional Abierta y a Distancia UNAD.
- Bellver Capella, V. (2016). LA REVOLUCIÓN DE LA EDICIÓN GENÉTICA MEDIANTE CRISPR-Cas 9 Y LOS DESAFÍOS ÉTICOS Y REGULATORIOS QUE COMPORTA. *Cuadernos de bioética*, 27(2), 223-239.
- Brouillete, M. (2016). La edición genética en cerdos. *Investig Cienc*, 475, 9., 9.
- Busquets, X., & Agustí, A. G. (2001). Chip genético (ADN array): el futuro ya está aquí. *Archivos de Bronconeumología*, 37(9), 394-396.
- Canet López, D. (2017). *CRISPR-Cas9: Técnicas y aplicaciones*. Barcelona - España: Trabajo de Grado - UOC, Universitat Oberta de Catalunya.
- Caratachea, M. A. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 20(3), 213-221.
- Cavagnari, B. M. (2011). Terapia génica: los ácidos nucleicos como fármacos Mecanismos de acción y vías de entrega a la célula. *Archivos argentinos de pediatría*, 109(3), 232-236.
- Chávez-Jacobo, V. M. (2017). CRISPR-Cas: Una nueva herramienta de edición genética. En A. CALDERÓN GUILLÉN, *MILENARIA, CIENCIA Y ARTE*, año 7, No. 11 (págs. 13-14). Michoacán, México.; Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, a través de la Escuela de Enfermería y Salud Públ.
- DE NECOCHEA CAMPION, R., & CANUL TEC, J. C. (2004). *Secuenciación De Ácidos Nucleicos*. Cuernavaca - México: MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS EN BIOTECNOLOGÍA - INSTITUTO DE BIOTECNOLOGÍA-UNAM.
- Fierro, A. (2001). Breve historia del descubrimiento de la estructura del ADN. *Rev Méd Clínica Las Condes*, 20, 71-75.
- Fierro, F. F. (2014). *Electroforesis de ADN*. México D.F.: Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos, 27.
- García, M. (1990). Hibridación de ácidos nucleicos: Fundamentos y aplicaciones. *Bol of Sanit Panam* (109)3, 244-257.
- Gómez-Tatay, L., & Mejías Rodríguez, I. (2017). *Con el descubrimiento de CRISPR/Cas9, la edición genética ha llegado para quedarse*. Observatorio de Bioética.

La edición genética: vanguardia de la medicina del siglo XXI

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Lenin Xavier Burgos Riquero; Lady Belén Dimitrakis Gorotiza; Aristides Jesus Lopez Londo;
Kevin Horacio Illescas Ochoa

González, I. B. (2018). *CRISPR COMO HERRAMINETA DE EDICIÓN GENÉTICA Y SUS APLICACIONES EN LA SALUD HUMANA*. Trabajo de Grado - FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE.

Guillén, M. V. (2009). *Estructura y propiedades de las proteínas*.

Lacadena, J. R. (2017). Edición genómica: ciencia y ética. *Revista Iberoamericana de Bioética*, (3), 1-16.

Lammoglia-Cobo, M. F., Lozano-Reyes, R., Daniel, C., Muñoz-Soto, R. B., & López- Camacho, C. (2016). La revolución en ingeniería genética: sistema CRISPR/Cas. *Investigación en Discapacidad*, 5(2), 116-128.

Lamprea Bermudez, N., & Lizarazo, O. (2016). Técnica De Edición De Genes Crispr/Cas9. Retos Jurídicos Para Su Regulación Y Uso En Colombia. *REVISTA LA PROPIEDAD INMATERIAL*, (21)., 79 - 110.

Lares-Asseff, I., & Trujillo-Jiménez, F. (2001). La farmacogenética y su importancia en la clínica. *Gac Med Mex*, 137(3), 227-236.

Lima, N. S. (2018). CRISPR/Cas9: REFLEXIONES BIOÉTICAS SOBRE LAS MODIFICACIONES GENÓMICAS. *Journal of Basic and Applied Genetics*, 29(1), 9-15.

Piro, O. E. (2012). *Breve historia del ADN, su estructura y función*. La Plata - Argentina: Departamento de Física e Instituto IFLP (CONICET), FCE, UNLP, CC 67, (1900).

Torres Martínez, S., & Navarro Martínez, M. D. (2016). Desafíos éticos y jurídicos de las técnicas de edición del genoma. *Lus et scientia*, 2 (2), 186-192.

Watson, J. D. (1953). Estructura molecular de los ácidos nucleicos. *Nature*, 171, 737-738.



RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL

CC BY-NC-SA

ESTA LICENCIA PERMITE A OTROS ENTREMEXCLAR, AJUSTAR Y CONSTRUIR A PARTIR DE SU OBRA CON FINES NO COMERCIALES, SIEMPRE Y CUANDO LE RECONOZCAN LA AUTORÍA Y SUS NUEVAS CREACIONES ESTÉN BAJO UNA LICENCIA CON LOS MISMOS TÉRMINOS.