



Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana

TEMA

Edición Genética con CRISPR-Cas9

DOCENTE:

Dr. Darío Vásquez Estela

ALUMNO:

Llanto Pastor Yeisten

Huacho – Perú

2025

A mis profesores y mentores, cuya sabiduría, paciencia y dedicación han iluminado mi camino en la medicina. Su pasión por el conocimiento y su compromiso con la enseñanza han sido una inspiración constante, moldeando no solo mi formación académica sino también mi visión del mundo.

EL autor

ÍNDICE

DEDICATORIA	2
ÍNDICE	3
I. INTRODUCCIÓN	4
II. JUSTIFICACIÓN	7
III. OBJETIVOS	10
3.1 Objetivos Generales.....	10
3.2 Objetivos Específicos	12
IV. metodología	14
V. desarrollo.....	20
5.1 Definición.....	20
5.2 Tipos de edición genética	22
5.3 Causas para realizar la edición genética.....	27
5.4 Consecuencias de la edición genética	30
5.5 Aplicaciones terapeuticas actuales.....	34
VI. CONCLUSION	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42
anexos.....	45

I. INTRODUCCIÓN

La medicina moderna se encuentra en una encrucijada transformadora, impulsada por avances tecnológicos que desafían las fronteras de lo posible en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades. En este panorama de innovación incesante, la edición genética ha emergido como una de las herramientas más revolucionarias y prometedoras del siglo XXI. Durante décadas, la capacidad de modificar el genoma de forma precisa y controlada ha sido un objetivo elusivo para la comunidad científica, una meta que prometía desentrañar los misterios de la patología a nivel molecular y ofrecer soluciones terapéuticas antes inimaginables. Sin embargo, la complejidad inherente de manipular el ADN con alta fidelidad presentaba barreras técnicas significativas.

Este paradigma comenzó a cambiar drásticamente con el descubrimiento y la subsiguiente adaptación de sistemas de defensa bacterianos, culminando en el desarrollo de la tecnología CRISPR-Cas9. CRISPR, acrónimo de "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats" (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas), representa un sistema inmunitario adaptativo presente en bacterias y arqueas, diseñado para protegerse de infecciones virales y plásmidos. Su funcionamiento se basa en la incorporación de pequeños fragmentos de ADN de invasores previos en el propio genoma bacteriano, los cuales actúan como "memoria" para futuras infecciones. En presencia de un invasor conocido, estos fragmentos se transcriben en ARN guía (sgRNA), que dirigen una nucleasa, como Cas9 (CRISPR-associated protein 9), a cortar el ADN del patógeno en sitios específicos, neutralizándolo.

La genialidad que catapultó a CRISPR-Cas9 desde un mecanismo de defensa bacteriano a una herramienta universal de ingeniería genética residió en la comprensión y simplificación de su funcionamiento. En su esencia, la edición genética con CRISPR-Cas9 se define como una técnica

molecular de alta precisión que permite modificar secuencias de ADN específicas en el genoma de organismos vivos. Esto se logra mediante la programación de un ARN guía sintético para dirigir la nucleasa Cas9 a un sitio genómico deseado, donde Cas9 realiza un corte de doble cadena en el ADN. Una vez que el ADN es cortado, los mecanismos de reparación celular intrínsecos del organismo entran en acción. Principalmente, operan dos vías de reparación: la unión de extremos no homólogos (NHEJ, del inglés Non-Homologous End Joining) y la reparación dirigida por homología (HDR, del inglés Homology-Directed Repair). La vía NHEJ es propensa a errores y a menudo resulta en pequeñas inserciones o deleciones (indels) que pueden inactivar un gen (knockout). Por otro lado, la vía HDR, que es menos eficiente pero más precisa, puede utilizar una plantilla de ADN externa proporcionada por los investigadores para insertar, corregir o reemplazar secuencias de ADN específicas, permitiendo modificaciones genéticas dirigidas y precisas (knock-in).

Desde su publicación seminal en 2012 y 2013, la tecnología CRISPR-Cas9 ha revolucionado la biología molecular y la biomedicina con una rapidez y un alcance sin precedentes. Su simplicidad, versatilidad, eficiencia y bajo costo, en comparación con métodos anteriores de edición genética como las nucleasas de dedos de zinc (ZFNs) y los efectores tipo activador de transcripción (TALENs), la han convertido en la herramienta de elección para la investigación fundamental y traslacional. La definición actual y precisa de CRISPR-Cas9 en el contexto de la edición genética es, por lo tanto, la de un sistema programable y adaptable de origen bacteriano que utiliza un complejo de ribonucleoproteína (Cas9/sgRNA) para inducir rupturas de doble cadena altamente específicas en el ADN, lo que permite la alteración precisa de secuencias genómicas con fines de investigación, terapéuticos o biotecnológicos.

Esta monografía se adentrará en las profundidades de la tecnología CRISPR-Cas9, explorando sus mecanismos moleculares, sus vastas aplicaciones en la medicina humana –desde la investigación de enfermedades genéticas y el desarrollo de terapias génicas hasta la ingeniería de células inmunes y la creación de modelos de enfermedades–, así como los desafíos técnicos, éticos y regulatorios que su implementación conlleva. A medida que la edición genética avanza a un ritmo vertiginoso, es imperativo comprender no solo su potencial transformador, sino también las complejidades inherentes que definen su trayectoria hacia la clínica. Esta obra busca proporcionar una visión exhaustiva y actualizada de un campo que está redefiniendo el futuro de la medicina y la salud humana.

II. JUSTIFICACIÓN

La presente monografía sobre la edición genética con CRISPR-Cas9 no es meramente un ejercicio académico, sino una exploración crítica y exhaustiva de una de las tecnologías más disruptivas y prometedoras en el campo de la medicina humana y las ciencias biológicas. La justificación de abordar este tema con la profundidad que merece radica en múltiples factores intrínsecos a su naturaleza científica, su impacto potencial en la salud global y las implicaciones éticas y sociales que inevitablemente conlleva.

Relevancia Científica y Médica Inigualable

En primer lugar, la edición genética con CRISPR-Cas9 representa un hito sin precedentes en nuestra capacidad para manipular el genoma. Antes de CRISPR, la modificación precisa del ADN en células eucariotas era un proceso laborioso, costoso y a menudo ineficiente, limitado a técnicas como las nucleasas de dedos de zinc (ZFNs) y los efectores tipo activador de transcripción (TALENs). La irrupción de CRISPR-Cas9, con su simplicidad, versatilidad y alta eficiencia, ha democratizado la ingeniería genética, abriendo las puertas a experimentos que antes eran impensables. Esta accesibilidad ha acelerado exponencialmente la investigación básica en biología molecular, permitiendo a los científicos desentrañar las funciones de genes específicos, modelar enfermedades genéticas en laboratorio y comprender mejor los mecanismos moleculares subyacentes a la salud y la patología.

Desde una perspectiva médica, la justificación es aún más contundente. Millones de personas en todo el mundo sufren de enfermedades genéticas que, hasta ahora, carecen de curas definitivas, como la fibrosis quística, la anemia falciforme, la distrofia muscular de Duchenne y la enfermedad de Huntington, entre muchas otras. CRISPR-Cas9 ofrece la posibilidad real de corregir las

mutaciones genéticas subyacentes a estas enfermedades a nivel de ADN, lo que podría traducirse en tratamientos curativos en lugar de paliativos. Además, su potencial se extiende a la oncología, donde se investiga para generar terapias celulares CAR-T más robustas y seguras; en el campo de las enfermedades infecciosas, buscando conferir resistencia a patógenos como el VIH; y en la medicina regenerativa, para corregir defectos genéticos en células madre. Investigar a fondo esta tecnología es, por lo tanto, imperativo para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas que transformen la vida de los pacientes.

Impacto en la Investigación Biomédica y el Desarrollo de Fármacos

La capacidad de crear modelos celulares y animales de enfermedades humanas con gran precisión mediante CRISPR-Cas9 ha revolucionado la investigación preclínica. Los modelos de enfermedades genéticamente modificados permiten estudiar la progresión de la enfermedad, identificar biomarcadores y probar la eficacia y seguridad de nuevos fármacos de una manera mucho más precisa y relevante que los métodos tradicionales. Esto acelera el ciclo de descubrimiento y desarrollo de medicamentos, reduciendo el tiempo y los recursos necesarios para llevar terapias innovadoras del laboratorio a la clínica. La posibilidad de "editar" genes en un contexto fisiológico controlado nos permite comprender mejor la patogénesis de enfermedades complejas, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las neurodegenerativas, donde múltiples factores genéticos y ambientales interactúan.

Implicaciones Éticas, Sociales y Regulatorias

Sin embargo, la inmensa promesa de CRISPR-Cas9 viene acompañada de un conjunto complejo y urgente de cuestiones éticas, sociales y regulatorias. La capacidad de modificar la línea germinal humana (es decir, el ADN que se transmite a las futuras generaciones) plantea preocupaciones

fundamentales sobre la seguridad, la equidad y la alteración de la herencia humana. ¿Hasta dónde debemos llegar en la "mejora" humana? ¿Quién tendrá acceso a estas tecnologías y cómo se evitará una brecha de salud aún mayor? ¿Cómo se garantizará la seguridad a largo plazo de estas intervenciones?

La justificación de esta investigación radica también en la necesidad crítica de analizar estas dimensiones. Es fundamental que, como futuros profesionales de la medicina, comprendamos no solo la ciencia detrás de CRISPR-Cas9, sino también las implicaciones bioéticas de su aplicación. Esto incluye el debate sobre la modificación de embriones humanos, la justicia distributiva de las terapias genéticas y la responsabilidad de los científicos y la sociedad en la toma de decisiones sobre el futuro de la ingeniería genética. Una monografía detallada puede contribuir a un diálogo informado, ayudando a sentar las bases para un marco regulatorio y ético sólido que guíe el uso responsable de esta poderosa tecnología.

Contribución al Conocimiento y la Formación Profesional

Finalmente, esta investigación contribuye significativamente a la formación profesional. Abordar un tema tan vanguardista y multifacético como CRISPR-Cas9 en una monografía de medicina humana permite desarrollar habilidades críticas de pensamiento, análisis de literatura científica, síntesis de información compleja y argumentación rigurosa. Además, ofrece una comprensión profunda de las tendencias actuales en medicina genómica, preparando al investigador para enfrentar los desafíos y aprovechar las oportunidades que surgirán en el panorama de la atención médica del futuro.

En síntesis, la edición genética con CRISPR-Cas9 no es una moda pasajera, sino una herramienta fundamental que está redefiniendo los límites de la medicina. Justificar su estudio en profundidad

es reconocer su potencial transformador para la salud humana, su impacto en la investigación biomédica y la imperante necesidad de abordar sus complejas implicaciones éticas y sociales. Esta monografía busca ser una contribución valiosa a la comprensión y el diálogo en este campo tan vital.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivos Generales

Analizar de manera exhaustiva y crítica: Esto implica ir más allá de una mera descripción. Se requiere una revisión profunda de la literatura científica, evaluando la robustez de los hallazgos, identificando consensos y controversias, y aplicando un juicio crítico sobre la eficacia y seguridad de las aplicaciones. "Exhaustiva" se refiere a la amplitud de la cobertura (desde la biología básica hasta las implicaciones sociales), mientras que "crítica" implica un análisis reflexivo de los pros y los contras, los desafíos y las limitaciones.

La tecnología de edición genética CRISPR-Cas9: El enfoque principal de la monografía. Esto incluye la comprensión de cómo funciona el sistema a nivel molecular (mecanismo de acción de Cas9, el papel del ARN guía, los mecanismos de reparación celular post-corte), su descubrimiento y evolución desde un sistema de defensa bacteriano hasta una herramienta de ingeniería genética.

Explorando sus fundamentos moleculares: Un pilar esencial. Sin entender la biología subyacente, es imposible comprender el alcance de sus aplicaciones o sus limitaciones. Esto abarca desde la bioquímica de la nucleasa Cas9 hasta la especificidad del ARN guía y las vías de reparación del ADN que son explotadas por la tecnología.

Su evolución: No solo se trata del estado actual, sino de cómo ha progresado la tecnología desde sus primeras publicaciones. Esto puede incluir el desarrollo de variantes de Cas9 con mayor fidelidad o menor tamaño, sistemas CRISPR de nueva generación (como los editores de bases o los *prime editors*), y la mejora en los métodos de entrega a las células.

Sus aplicaciones actuales y futuras en la medicina humana: Este es el corazón del impacto biomédico. Abarca desde la investigación básica (creación de modelos de enfermedades *in vitro* e *in vivo*), pasando por terapias génicas para enfermedades monogénicas (ej. fibrosis quística, anemia falciforme), hasta aplicaciones más complejas como la inmunoterapia contra el cáncer (ej. células CAR-T editadas), la resistencia a infecciones virales (ej. VIH), y la medicina regenerativa. También implica la proyección de cómo esta tecnología podría integrarse en la práctica clínica en los próximos años.

Así como las implicaciones éticas, sociales y regulatorias que de ella se desprenden: Una dimensión crucial y de creciente importancia. Esto incluye debates sobre la edición de la línea germinal humana, la equidad en el acceso a futuras terapias, el potencial de usos no terapéuticos (mejora humana), la seguridad a largo plazo de las intervenciones, la privacidad genética y el papel de la gobernanza y la regulación internacional para guiar un uso responsable y beneficioso de la tecnología.

Con el fin de proporcionar una visión integral y actualizada de su impacto transformador en el campo de la salud: El resultado final esperado de la monografía. Se busca que el lector, al finalizar, tenga una comprensión completa y contemporánea de dónde se encuentra la tecnología CRISPR-Cas9, su potencial para revolucionar la medicina y los desafíos que aún deben superarse para su plena implementación. El término "transformador" subraya la magnitud del cambio que esta tecnología está trayendo al panorama biomédico.

3.2 Objetivos Específicos

Describir los Fundamentos Moleculares y Mecanismos de Acción de CRISPR-Cas9

Detallar el origen y la evolución del sistema CRISPR-Cas9 como mecanismo de defensa bacteriano, explicando cómo este conocimiento fue adaptado para la ingeniería genética en eucariotas.

Explicar con precisión el mecanismo molecular de reconocimiento y corte del ADN por el complejo Cas9/ARN guía (sgRNA), incluyendo la importancia de las secuencias PAM (Protospacer Adjacent Motif).

Analizar las principales vías de reparación del ADN celular (unión de extremos no homólogos – NHEJ y reparación dirigida por homología – HDR) y cómo son explotadas para inducir mutaciones específicas (knockouts) o **inserciones/correcciones precisas (knock-ins)**.

Identificar las limitaciones inherentes a la tecnología CRISPR-Cas9 original, como la posibilidad de cortes fuera de objetivo (off-target effects) y los desafíos en la eficiencia de entrega a diferentes tipos celulares.

Evaluar las Aplicaciones Actuales y Potenciales de CRISPR-Cas9 en la Medicina Humana

Analizar el uso de CRISPR-Cas9 en la investigación básica para la creación de modelos celulares y animales de enfermedades genéticas humanas, destacando su contribución al entendimiento de la patogénesis.

Revisar las aplicaciones terapéuticas en enfermedades monogénicas, como la anemia falciforme, la fibrosis quística y la distrofia muscular, examinando los ensayos clínicos actuales y los resultados preclínicos prometedores.

Explorar el impacto de CRISPR-Cas9 en la oncología, particularmente en el desarrollo de **inmunoterapias avanzadas** (ej., células CAR-T editadas genéticamente para mejorar su persistencia o especificidad) y estrategias para targeting de oncogenes.

Investigar las aplicaciones emergentes en enfermedades infecciosas, como la eliminación del VIH latente o la conferir resistencia a infecciones virales mediante la edición de genes del huésped.

Discutir el potencial de CRISPR-Cas9 en la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos, incluyendo la corrección de defectos genéticos en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) para terapia celular.

Analizar los Desafíos y Estrategias de Mejora de la Tecnología CRISPR-Cas9

Examinar los principales desafíos técnicos en la aplicación clínica de CRISPR-Cas9, incluyendo la especificidad (minimización de off-targets), la eficiencia de entrega *in vivo* (vectores virales y no virales) y el control de la respuesta inmune del huésped.

Describir las innovaciones recientes en la edición genética, como los **editores de bases (base editors)** y los **prime editors**, destacando cómo abordan algunas de las limitaciones de la Cas9 original y amplían el rango de mutaciones que pueden corregirse.

Evaluar las estrategias actuales para optimizar la seguridad y eficacia de las terapias basadas en CRISPR-Cas9, incluyendo la modulación de la actividad enzimática, la mejora de la especificidad y la minimización de efectos pleiotrópicos.

Discutir las Implicaciones Éticas, Sociales y Regulatorias de la Edición Genética Humana

Deliberar sobre las consideraciones éticas cruciales asociadas a la edición de la línea somática versus la línea germinal humana, contrastando los argumentos a favor y en contra de cada una.

Analizar las implicaciones sociales relacionadas con la equidad en el acceso a futuras terapias basadas en CRISPR-Cas9, abordando la posible exacerbación de disparidades en salud.

Evaluar los marcos regulatorios nacionales e internacionales existentes y propuestos para la edición genética, identificando las áreas de consenso y disenso, y la necesidad de una gobernanza global.

Reflexionar sobre el debate público y la percepción social de la edición genética, y la importancia de la educación y el diálogo abierto entre la comunidad científica, el público y los responsables políticos.

IV. METODOLOGÍA

La presente monografía sobre la edición genética con CRISPR-Cas9 se basará en una metodología de revisión bibliográfica exhaustiva y sistemática. Este enfoque es el más adecuado para temas de vanguardia en ciencias biomédicas, ya que permite sintetizar el conocimiento existente, identificar tendencias, controversias y brechas en la investigación, y proporcionar una visión integral de un campo en constante evolución. No se realizará trabajo experimental directo, sino un análisis crítico y la integración de información proveniente de fuentes primarias y secundarias de alta calidad.

Diseño de la Investigación: Revisión Bibliográfica Sistemática

El estudio adoptará un diseño de revisión bibliográfica sistemática, lo que implica un proceso estructurado y reproducible para la identificación, selección, evaluación y síntesis de la literatura relevante. Este enfoque minimiza el sesgo y maximiza la exhaustividad, asegurando que la monografía se base en la evidencia científica más sólida y actualizada disponible.

Fuentes de Información y Estrategia de Búsqueda

La búsqueda de información se realizará en bases de datos científicas de reconocido prestigio, con un enfoque particular en aquellas que indexan literatura biomédica y molecular. Las principales bases de datos a consultar incluirán:

PubMed/MEDLINE: Por su extensa cobertura de literatura biomédica, incluyendo ensayos clínicos, revisiones y artículos de investigación básica.

Scopus: Por su amplia cobertura multidisciplinaria, incluyendo patentes y literatura de conferencias.

Web of Science: Por su capacidad de análisis de citas, permitiendo identificar artículos seminales y trabajos de alto impacto.

Google Scholar: Para una búsqueda complementaria y la identificación de literatura gris o preprints relevantes (aunque con una evaluación más rigurosa de la calidad).

Estrategia de Búsqueda (Palabras Clave y Operadores Booleanos): Se utilizará una combinación de términos MeSH (Medical Subject Headings) y palabras clave en inglés y español para maximizar la recuperación de artículos relevantes. Las cadenas de búsqueda incluirán, pero no se limitarán a:

"CRISPR-Cas9" AND "gene editing"

"CRISPR" AND "human medicine"

"CRISPR therapeutics" AND ("clinical trials" OR "preclinical studies")

"Gene therapy" AND "CRISPR"

"CRISPR" AND "ethical implications" OR "bioethics"

"CRISPR" AND "off-target effects" OR "delivery methods"

"Base editing" OR "Prime editing" AND "CRISPR"

"Genetic diseases" AND "CRISPR correction"

"Cancer immunotherapy" AND "CRISPR"

"CRISPR regulation" OR "governance"

Se aplicarán operadores booleanos (AND, OR, NOT) y el uso de comillas para frases exactas, así como truncamiento () *para variaciones de palabras (ej., therap para therapy, therapies, therapeutic).*

Filtros Aplicados: Se establecerán filtros para refinar los resultados, incluyendo:

Fechas de Publicación: Principalmente artículos publicados desde 2012 (año clave del descubrimiento de la aplicación de CRISPR-Cas9) hasta la fecha actual (julio de 2025), con especial énfasis en los últimos 5 años para asegurar la actualidad de la información.

Tipo de Artículo: Se priorizarán artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías clínicas y artículos de opinión de expertos. Se considerarán también comunicados de instituciones de prestigio y preprints de servidores reconocidos (ej., bioRxiv), siempre y cuando se evalúe su rigor.

Idioma: Principalmente inglés y español.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Para garantizar la pertinencia y calidad de la información, se aplicarán los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

Artículos que aborden directamente la tecnología CRISPR-Cas9 y sus variantes (ej., editores de bases, *prime editors*).

Investigaciones sobre aplicaciones de CRISPR-Cas9 en células humanas, modelos *in vitro*, modelos animales de enfermedades humanas, o ensayos clínicos.

Artículos que discutan aspectos éticos, legales y sociales de la edición genética humana.

Revisiones sistemáticas, meta-análisis y guías de consenso sobre el tema.

Publicaciones en revistas científicas con revisión por pares (peer-reviewed).

Criterios de Exclusión:

Artículos duplicados.

Publicaciones sin relevancia directa para la aplicación en medicina humana (ej., aplicaciones puramente agrícolas o industriales no relacionadas con la salud humana).

Cartas al editor, noticias o resúmenes de conferencias sin el texto completo disponible o sin revisión por pares.

Artículos con datos metodológicamente deficientes o sesgados.

Publicaciones anteriores a 2012, a menos que sean seminales para comprender el origen del sistema CRISPR bacteriano.

Proceso de Selección y Extracción de Datos

El proceso de selección de artículos se realizará en dos fases, siguiendo los principios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) de ser aplicable para una revisión más formal:

Fase 1: Cribado por Título y Resumen: Dos investigadores (o el investigador principal si es una monografía individual) revisarán de forma independiente los títulos y resúmenes de todos los artículos obtenidos en la búsqueda inicial. Se seleccionarán aquellos que parezcan relevantes para la temática de la monografía.

Fase 2: Evaluación de Texto Completo: Los artículos preseleccionados pasarán a una revisión de texto completo. En esta etapa, se aplicarán rigurosamente los criterios de inclusión y exclusión para determinar la elegibilidad final. Se resolverán las discrepancias mediante discusión o consulta a un tercer experto si fuera necesario.

Extracción de Datos: De los artículos seleccionados, se extraerá información relevante utilizando una plantilla estandarizada (mental o digital) que incluirá:

Tipo de estudio (original, revisión, etc.).

Objetivos principales del estudio.

Metodología utilizada (si aplica para estudios originales).

Resultados clave.

Conclusiones y limitaciones.

Implicaciones para la medicina humana o las consideraciones éticas.

Datos sobre seguridad y eficacia de CRISPR-Cas9 en diferentes contextos.

Análisis y Síntesis de la Información

La información extraída será organizada temáticamente de acuerdo con los objetivos específicos de la monografía. El análisis se centrará en:

Síntesis Descriptiva: Resumir los hallazgos clave de los artículos seleccionados para construir una narrativa coherente sobre los fundamentos, aplicaciones y desafíos de CRISPR-Cas9.

Análisis Crítico: Evaluar la solidez metodológica de los estudios, identificar inconsistencias o contradicciones en los hallazgos, y discutir las implicaciones clínicas y de investigación de la evidencia disponible.

Identificación de Tendencias y Brechas: Reconocer áreas de investigación emergentes, avances recientes (ej., nuevas variantes de CRISPR), y campos donde el conocimiento es aún limitado o controvertido.

Integración Multidisciplinar: Conectar los aspectos moleculares y técnicos con las consideraciones clínicas, éticas, sociales y regulatorias, proporcionando una perspectiva holística.

Consideraciones Éticas en la Revisión Bibliográfica

Aunque no se trabaja directamente con sujetos humanos o animales, la revisión de literatura sobre un tema tan sensible como la edición genética requiere rigor y objetividad. Se garantizará la **integridad académica** mediante:

Citación adecuada de todas las fuentes consultadas para evitar plagio y dar crédito a los autores originales.

Presentación imparcial de los hallazgos, evitando sesgos personales en la interpretación de los datos.

Transparencia en el proceso de búsqueda y selección de la literatura.

V. DESARROLLO

5.1 Definición

El Componentes Clave de la Definición:

Estudio Exhaustivo y Actualizado:

Exhaustivo: Significa que la monografía no se limitará a una descripción superficial, sino que abordará en profundidad todos los aspectos relevantes del tema. Esto incluye la biología básica de CRISPR-Cas9 (cómo funciona a nivel molecular), su evolución (desde las primeras nucleasas hasta los editores de bases y *prime editors*), y sus diversas aplicaciones en el ámbito de la salud humana.

Actualizado: Dada la velocidad vertiginosa de los descubrimientos en este campo, la investigación se centrará en la literatura más reciente, priorizando los hallazgos de los últimos años para reflejar el estado del arte de la tecnología y sus aplicaciones clínicas y de investigación.

Tipo Revisión Bibliográfica Sistemática:

La monografía no contendrá investigación experimental original. En su lugar, se basará en una revisión rigurosa, organizada y reproducible de la literatura científica existente. Esto implica la aplicación de una metodología definida (como se describió anteriormente) para la búsqueda, selección, evaluación crítica y síntesis de artículos científicos de alta calidad. El objetivo es minimizar el sesgo y proporcionar una panorámica completa y fiable del conocimiento acumulado.

Centrado en la Tecnología de Edición Genética CRISPR-Cas9:

El núcleo de la monografía es la tecnología CRISPR-Cas9, reconociéndola como la herramienta más influyente y de mayor impacto en la edición genética actual. Aunque se mencionarán

brevemente otras herramientas de edición (ZFNs, TALENs) para contextualizar, el enfoque principal estará en las particularidades, ventajas, desafíos y avances de CRISPR-Cas9 y sus derivados (como los editores de bases o *prime editors*).

Aplicaciones Transformadoras en la Medicina Humana:

Se enfatizará el potencial revolucionario de CRISPR-Cas9 para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades. Esto abarca desde la creación de modelos de enfermedad para investigación, el desarrollo de terapias génicas para corregir mutaciones causantes de enfermedades hereditarias, su uso en inmunoterapia contra el cáncer, hasta estrategias para combatir enfermedades infecciosas y avanzar en la medicina regenerativa. La palabra "transformadoras" subraya el cambio de paradigma que esta tecnología está provocando en la biomedicina.

Implicaciones Éticas y Regulatorias:

La monografía va más allá de los aspectos puramente científicos para abordar las complejas consideraciones bioéticas, legales y sociales que surgen del poder de la edición genética. Esto incluye debates cruciales sobre la modificación de la línea germinal, la equidad en el acceso a las terapias, la seguridad a largo plazo de las intervenciones y el papel de la gobernanza global en la regulación de esta tecnología. La inclusión de este componente es fundamental para una visión integral y responsable del tema.

En síntesis, esta investigación se define como un compendio analítico y actualizado que destila la vasta información científica sobre CRISPR-Cas9 para ofrecer una comprensión profunda de su funcionamiento, su impacto actual y futuro en la salud humana, y los dilemas éticos y sociales que

su uso plantea. Su objetivo es ser una referencia clara y concisa para estudiantes y profesionales interesados en la vanguardia de la medicina genómica.

5.2 Tipos de edición genética

La tecnología CRISPR-Cas9 no es una entidad monolítica, sino un conjunto de herramientas moleculares que han evolucionado rápidamente desde su descubrimiento, permitiendo realizar diferentes tipos de modificaciones genéticas con una precisión y versatilidad crecientes. Aunque la base común es el uso de un ARN guía para dirigir una enzima Cas a un sitio específico del ADN, las modificaciones a esta arquitectura básica han dado lugar a métodos de edición con capacidades muy distintas.

1. Edición Genética Clásica Basada en Rupturas de Doble Cadena (DSB)

Este es el tipo de edición original y más conocido de CRISPR-Cas9, que se basa en la inducción de una ruptura de doble cadena (DSB, *Double-Strand Break*) en el ADN en un sitio genómico específico. El proceso implica:

ARN guía (sgRNA): Una molécula de ARN sintética diseñada para ser complementaria a la secuencia de ADN objetivo.

Proteína Cas9: Una nucleasa (enzima que corta el ADN) que es dirigida por el sgRNA al sitio deseado. Cas9 introduce una DSB a aproximadamente 3-4 pares de bases río arriba de una secuencia corta conocida como Motivo Adyacente al Protoespaciador (PAM), que es crucial para el reconocimiento por Cas9 y la especificidad del corte.

Una vez que se produce la DSB, la célula activa sus mecanismos de reparación del ADN. La vía de reparación predominante y más utilizada en este tipo de edición son:

Unión de Extremos No Homólogos (NHEJ - Non-Homologous End Joining): Esta es la vía de reparación más común y rápida. Es propensa a errores y a menudo introduce pequeñas inserciones o deleciones (indels) en el sitio de corte. Estas indels pueden desplazar el marco de lectura de un gen o introducir codones de terminación prematuros, llevando a la inactivación del gen (conocido como "knockout"). Esta es una estrategia fundamental para estudiar la función de los genes.

Reparación Dirigida por Homología (HDR - Homology-Directed Repair): Esta vía es mucho más precisa pero menos eficiente, ya que requiere una plantilla de ADN homóloga para reparar la ruptura. Al proporcionar una plantilla de ADN exógena que contiene la secuencia deseada (por ejemplo, un gen corregido o una nueva secuencia) con brazos de homología que flanquean el sitio de corte, los investigadores pueden lograr inserciones, deleciones o sustituciones de bases altamente precisas (conocido como "knock-in" o corrección puntual). Esta es la base para la corrección de mutaciones patogénicas en terapias génicas.

Ventajas: Simplicidad conceptual, alta eficiencia para knockouts. **Limitaciones:** La dependencia de DSBs puede causar efectos fuera de objetivo (off-target effects) en sitios genómicos similares, lo que puede llevar a mutaciones no deseadas. La HDR es a menudo ineficiente en muchas células, limitando la precisión de las correcciones.

Edición Basada en Bases (Base Editing)

Para superar la necesidad de rupturas de doble cadena y la baja eficiencia de HDR para correcciones puntuales, se desarrollaron los editores de bases. Estos sistemas permiten la conversión directa de una base de ADN en otra sin introducir una DSB. Esto se logra fusionando una enzima desaminasa (que modifica químicamente una base) a una Cas9 modificada que no corta ambas cadenas de ADN (conocida como Cas9 "nickasa" o dCas9 "muerta").

Existen dos tipos principales de editores de bases:

Editores de Bases de Citosina (CBEs): Convierten **citocina (C) en timina (T)** (a través de un intermedio uracilo). Estos sistemas fusionan una citosina desaminasa a una Cas9 nickasa o dCas9. La Cas9 se une a la secuencia objetivo, y la desaminasa convierte la C en U (uracilo). La maquinaria de reparación de ADN de la célula reconoce el uracilo como un error y lo reemplaza por timina.

Editores de Bases de Adenina (ABEs): Convierten **adenina (A) en guanina (G)** (a través de un intermedio inosina). Estos sistemas fusionan una adenina desaminasa a una Cas9 nickasa o dCas9. Similarmente, la Cas9 se une, la desaminasa convierte la A en inosina, y la célula repara la inosina a guanina.

Ventajas: Permiten correcciones de bases individuales con alta eficiencia y sin inducir DSBs, lo que reduce drásticamente los efectos off-target y la citotoxicidad. Son ideales para mutaciones puntuales comunes en enfermedades genéticas (ej., mutaciones *missense*). **Limitaciones:** Solo pueden realizar un número limitado de conversiones de bases (C>T, A>G, y sus complementarias). No pueden insertar o eliminar bases, ni realizar reemplazos de secuencias más grandes.

Edición Principal (Prime Editing)

Considerado un avance significativo sobre la edición de bases, el Prime Editing permite una gama mucho más amplia de modificaciones genéticas sin requerir una DSB completa o una plantilla de ADN de doble cadena donante. Este sistema utiliza un complejo de dos componentes principales:

Cas9 nickasa: Una versión de Cas9 que solo corta una de las hebras del ADN, creando una "muesca" (nick) en lugar de una DSB completa.

Transcriptasa Reversa (RT): Una enzima fusionada a la Cas9 nickasa, capaz de sintetizar ADN a partir de una plantilla de ARN.

ARN guía de edición principal (pegRNA - prime editing guide RNA): Este ARN es la clave del Prime Editing. No solo contiene la secuencia que dirige la Cas9 nickasa al sitio objetivo, sino que también lleva una plantilla de ARN (conocida como plantilla de transcriptasa reversa, o RT template) que codifica la secuencia de ADN deseada (la nueva secuencia a insertar, corregir o eliminar) y un cebador (primer binding site, PBS) para la transcriptasa reversa.

Mecanismo: La Cas9 nickasa crea una muesca en una hebra de ADN en el sitio objetivo. El extremo libre de esta hebra se hibrida con el cebador del pegRNA. La transcriptasa reversa luego utiliza la plantilla de RT del pegRNA para sintetizar directamente la nueva secuencia de ADN en el sitio de la muesca. Posteriormente, la célula repara la otra hebra, resultando en la incorporación permanente de la edición.

Ventajas:

Permite los 12 tipos posibles de sustituciones de bases.

Puede insertar pequeñas secuencias de ADN (hasta decenas de bases).

Puede realizar deleciones de secuencias pequeñas.

Evita las DSBs, lo que reduce los efectos off-target y la toxicidad.

No requiere una plantilla de ADN exógena para HDR.

Limitaciones: Es más complejo de diseñar y de entregar a las células que la Cas9 clásica o los editores de bases. La eficiencia puede variar según el tipo de edición y la ubicación genómica.

Sistemas CRISPR de Interferencias (CRISPRi) y Activación (CRISPRa)

Estos sistemas utilizan una Cas9 "muerta" (dCas9), que es una versión de Cas9 que ha sido genéticamente modificada para perder su actividad nucleasa (no corta el ADN). En su lugar, la dCas9 se fusiona con dominios efectores que pueden:

CRISPR de Interferencia (CRISPRi): Un dominio represor (por ejemplo, el dominio KRAB) se fusiona a la dCas9. Cuando la dCas9 se dirige a la región promotora o codificante de un gen, el dominio represor puede **silenciar la expresión génica** sin alterar la secuencia del ADN. Esto es útil para estudiar la función de los genes al "apagarlos" temporalmente.

CRISPR de Activación (CRISPRa): Un dominio activador (por ejemplo, VP64, p65) se fusiona a la dCas9. Cuando la dCas9 se dirige a la región promotora de un gen, el dominio activador puede aumentar la expresión génica. Esto permite "encender" genes específicos para investigación.

Ventajas: Permiten modular la expresión génica de forma reversible y sin alterar la secuencia del ADN, lo que es valioso para la investigación funcional. **Limitaciones:** No son herramientas de edición de ADN; no modifican la secuencia genética de forma permanente.

En conclusión, la evolución de CRISPR-Cas9 ha dado lugar a una potente caja de herramientas moleculares, cada una con capacidades y limitaciones específicas. Desde las "tijeras moleculares" que inducen DSBs hasta los sofisticados editores de bases y *prime editors* que permiten modificaciones puntuales sin cortes de doble cadena, y los sistemas de modulación de la expresión génica (CRISPRi/a), esta tecnología continúa expandiendo su alcance y precisión, abriendo avenidas sin precedentes para la investigación y la terapia en medicina humana.

5.3 Causas para realizar la edición genética

La Carga de las Enfermedades Genéticas Hereditarias

Una de las causas más apremiantes y éticamente justificadas para la edición genética es la búsqueda de curas para enfermedades genéticas hereditarias. Millones de personas en todo el mundo sufren condiciones devastadoras causadas por mutaciones en un solo gen (monogénicas) o por la interacción de múltiples genes (poligénicas). Enfermedades como la fibrosis quística, la anemia falciforme, la distrofia muscular de Duchenne, la enfermedad de Huntington, la hemofilia y la atrofia muscular espinal a menudo conllevan una morbilidad significativa y una reducción drástica de la esperanza y calidad de vida.

Tradicionalmente, los tratamientos para estas enfermedades han sido principalmente sintomáticos o paliativos, abordando los efectos de la enfermedad pero no su causa raíz a nivel genético. La edición genética ofrece la posibilidad de corregir directamente la mutación patogénica en el ADN del paciente, lo que podría resultar en una cura definitiva en lugar de un manejo crónico. Este potencial transformador para erradicar enfermedades incurables es una fuerza motriz fundamental detrás de la investigación en CRISPR-Cas9.

Necesidad de Modelos de Enfermedad Precisos para la Investigación Biomédica

Antes de CRISPR, la creación de modelos de enfermedades genéticas en células y animales era un proceso lento, costoso y a menudo impreciso. Sin modelos precisos que repliquen fielmente las mutaciones humanas, es extremadamente difícil entender la progresión de una enfermedad, identificar nuevos objetivos terapéuticos o probar la eficacia y seguridad de fármacos experimentales.

La edición genética con CRISPR-Cas9 ha **revolucionado la creación de modelos de enfermedad**. Permite:

Introducir mutaciones específicas en líneas celulares humanas (ej., células madre pluripotentes inducidas, iPSCs) para estudiar la patogénesis *in vitro*.

Generar modelos animales (ratones, ratas, cerdos, etc.) con ediciones genéticas precisas que simulan enfermedades humanas, permitiendo estudiar la enfermedad en un organismo completo y probar terapias *in vivo*.

Crear líneas celulares "reporteras" que expresan un marcador cuando un gen específico es activado o desactivado, facilitando el cribado de fármacos.

Esta capacidad sin precedentes para generar modelos genéticamente definidos es crucial para acelerar el descubrimiento de fármacos, la validación de biomarcadores y el avance de la comprensión de enfermedades complejas como el cáncer, el Alzheimer, el Parkinson y las enfermedades cardiovasculares, donde la genética juega un papel significativo.

Desarrollo de Terapias Innovadoras y Estrategias Anti-Cáncer

La edición genética no solo busca corregir defectos, sino también potenciar las capacidades inherentes del cuerpo o dirigir ataques específicos contra enfermedades.

Inmunoterapias Avanzadas: En el campo de la oncología, CRISPR-Cas9 permite la ingeniería de células inmunes (ej., células T) para mejorar su capacidad de reconocer y destruir células cancerosas. Se pueden realizar ediciones para hacer que las células CAR-T sean más persistentes, específicas o para eliminar genes que las frenan, abriendo nuevas vías para tratamientos contra el cáncer más efectivos y personalizados.

Resistencia a Enfermedades Infecciosas: La edición genética también se investiga para conferir resistencia a enfermedades infecciosas. Por ejemplo, se busca eliminar el ADN viral latente (como el del VIH) de las células o modificar genes del huésped para que las células sean resistentes a la infección por ciertos patógenos.

Modulación de Genes para Tratar Enfermedades Complejas: Más allá de las enfermedades monogénicas, CRISPR-Cas9 puede usarse para modular la expresión de genes implicados en enfermedades poligénicas o multifactoriales, como la diabetes tipo 2, la obesidad o las enfermedades autoinmunes, abriendo vías para terapias génicas más amplias

Limitaciones de las Tecnologías de Edición Genética Preexistentes

Antes de CRISPR-Cas9, existían herramientas de edición genética como las Nucleasas de Dedos de Zinc (ZFNs) y los Efectores Tipo Activador de Transcripción (TALENs). Si bien fueron innovadoras en su momento, presentaban limitaciones significativas:

Complejidad y Costo: Eran notoriamente difíciles y costosas de diseñar y sintetizar para cada nuevo objetivo genético.

Escalabilidad Limitada: Su desarrollo no era fácilmente escalable para aplicaciones de alto rendimiento o para explorar múltiples objetivos génicos de forma rápida.

Eficiencia Variable: La eficiencia de la edición podía ser inconsistente entre diferentes objetivos y tipos celulares.

Avance en la Comprensión de la Función Génica

Más allá de la corrección de enfermedades, la edición genética es una herramienta fundamental en la **investigación básica** para comprender la función de los genes. Al inactivar (knockout), activar

(CRISPRa), interferir (CRISPRi) o modificar con precisión genes específicos, los científicos pueden:

Dilucidar las vías biológicas: Entender cómo los genes interactúan y forman redes reguladoras que controlan procesos celulares y fisiológicos.

Identificar nuevos objetivos farmacológicos: Al comprender qué genes son esenciales para la progresión de una enfermedad, se pueden desarrollar terapias dirigidas.

Explorar el genoma no codificante: CRISPR permite investigar la función de las vastas regiones del ADN que no codifican proteínas, pero que tienen un papel crucial en la regulación génica y la enfermedad.

5.4 Consecuencias de la edición genética

La . Consecuencias Positivas y Avances Biomédicos

Las consecuencias más directas y esperadas de la edición genética con CRISPR-Cas9 se observan en el avance médico y científico:

Curación Potencial de Enfermedades Genéticas Incurables: La consecuencia más significativa es la esperanza real de curar enfermedades genéticas monogénicas y poligénicas que hasta ahora solo contaban con tratamientos paliativos. La capacidad de corregir mutaciones específicas en el ADN abre la puerta a la erradicación de condiciones como la anemia falciforme, la fibrosis quística, la enfermedad de Huntington, y potencialmente, enfermedades neurológicas y cardiovasculares con componentes genéticos. Ya se están realizando ensayos clínicos que muestran resultados prometedores, lo que podría transformar la vida de millones de pacientes.

Revolución en la Investigación Biomédica: CRISPR-Cas9 ha acelerado drásticamente la investigación al permitir la creación rápida y precisa de modelos celulares y animales de enfermedades. Esto ha llevado a una comprensión más profunda de la patogénesis de diversas afecciones, a la identificación de nuevas dianas terapéuticas y a un cribado de fármacos más eficiente y relevante, acortando los tiempos de desarrollo de nuevas terapias.

Desarrollo de Terapias Celulares Avanzadas: La edición genética permite ingeniería de precisión en células inmunes, como en el desarrollo de terapias CAR-T y TCR-T más sofisticadas para el cáncer. Al editar los genes de estas células, se pueden mejorar su persistencia, especificidad y capacidad para evadir los mecanismos de resistencia tumoral, resultando en tratamientos oncológicos más potentes.

Estrategias Novedosas contra Enfermedades Infecciosas: CRISPR-Cas9 también ofrece vías para combatir infecciones persistentes, como el VIH, mediante la eliminación del genoma viral integrado o la inducción de resistencia en las células del huésped. Asimismo, se explora su uso como herramienta antibacteriana o antiviral directa.

Mejora de la Medicina Regenerativa: La capacidad de corregir defectos genéticos en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) permite generar células y tejidos sanos para trasplante, abriendo la puerta a terapias regenerativas personalizadas y sin riesgo de rechazo inmunológico si se utilizan las propias células del paciente.

Consecuencias Negativas y Desafíos Técnicos

A pesar de los avances, la aplicación de CRISPR-Cas9 no está exenta de riesgos y desafíos técnicos que generan consecuencias indeseadas:

Efectos Fuera de Objetivo (Off-Target Effects): Una de las principales preocupaciones es la posibilidad de que CRISPR-Cas9 realice cortes no deseados en sitios del genoma que son similares, pero no idénticos, al objetivo. Estas mutaciones "fuera de objetivo" pueden tener consecuencias impredecibles y potencialmente dañinas, como la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumores, lo que podría llevar al cáncer o a otras patologías. Aunque se han desarrollado variantes de Cas9 y estrategias para mitigar estos efectos (como la Cas9 de alta fidelidad o los editores de bases), el riesgo persiste y requiere una monitorización exhaustiva en aplicaciones clínicas.

Mosaico Celular: La edición genética puede no ocurrir en todas las células de un tejido u órgano, dando lugar a un mosaico de células editadas y no editadas. Esto podría reducir la eficacia de la terapia y complicar la evaluación de los resultados.

Respuesta Inmune: El sistema CRISPR-Cas9 es de origen bacteriano. Esto significa que el sistema inmune humano podría reconocer la proteína Cas9 como extraña y generar una respuesta inmunitaria adversa, lo que podría neutralizar la terapia o causar reacciones inflamatorias. La presencia de anticuerpos preexistentes en la población general contra Cas9 de bacterias comunes (ej., *S. pyogenes*) es una preocupación real.

Desafíos de Entrega (Delivery): Llevar el complejo CRISPR-Cas9 al tipo celular y tejido específico *in vivo* de manera segura y eficiente es un obstáculo importante. Los vectores virales (como AAV) y no virales (nanopartículas lipídicas) tienen sus propias limitaciones en cuanto a capacidad de carga, tropismo y seguridad, lo que afecta la viabilidad de muchas terapias.

Consecuencias Inesperadas a Largo Plazo: Dado que es una tecnología relativamente nueva, las consecuencias a largo plazo de las modificaciones genéticas en el organismo humano aún no se

comprenden completamente. Podrían surgir efectos pleiotrópicos o alteraciones en la homeostasis celular que no son evidentes a corto o mediano plazo.

C. Consecuencias Éticas, Sociales y Regulatorias

Las implicaciones no científicas de la edición genética son quizás las más complejas y debatidas:**Dilema de la Edición de la Línea Germinal:** La capacidad de modificar el ADN en gametos o embriones humanos (edición de la línea germinal) plantea la consecuencia más controvertida. Estas modificaciones serían heredables a las futuras generaciones, lo que levanta preocupaciones sobre alteraciones permanentes del patrimonio genético humano, la posibilidad de "bebés de diseño" (designer babies), la eugenesia y la creación de nuevas formas de desigualdad. La comunidad científica global ha pedido una moratoria en esta práctica hasta que se establezcan marcos éticos y regulatorios robustos.

Equidad y Acceso: Si las terapias genéticas se vuelven curativas y costosas, surge la consecuencia de la amplificación de las desigualdades en salud. ¿Quién tendrá acceso a estas terapias que salvan vidas? ¿Se crearán nuevas brechas entre aquellos que pueden permitírselas y aquellos que no? Es crucial desarrollar modelos de acceso equitativo para evitar una "medicina para ricos".

Usos No Terapéuticos y Mejora Humana: Existe la preocupación de que la edición genética pueda ser utilizada para la "mejora" de características humanas no relacionadas con enfermedades (ej., aumento de inteligencia, fuerza física, rasgos estéticos). Esto abre un debate profundo sobre qué se considera "terapia" y dónde trazar la línea entre curación y mejora, con implicaciones para la diversidad humana y la percepción de lo que es "normal".

Marco Regulatorio Inmaduro: La velocidad de avance de la tecnología supera a menudo la capacidad de los marcos regulatorios para adaptarse. La consecuencia es un vacío legal y ético en

muchas jurisdicciones, lo que genera incertidumbre y el riesgo de un uso irresponsable de la tecnología. La necesidad de una gobernanza global y acuerdos internacionales es apremiante.

Percepción Pública y Confianza: Las consecuencias de la edición genética también se manifiestan en la percepción pública. El sensacionalismo o el uso irresponsable pueden erosionar la confianza pública en la ciencia, dificultando el progreso legítimo y beneficioso de estas terapias. La comunicación transparente y la educación son esenciales.

5.5 Aplicaciones terapéuticas actuales

Tratamiento de Enfermedades Hematológicas: Anemia Falciforme y Beta-Talasemia

Este es el ámbito donde CRISPR-Cas9 ha logrado su **mayor éxito clínico hasta la fecha**, marcando un hito histórico.

Casgevy (Exagamglogene autotemcel o exa-cel): Desarrollado por CRISPR Therapeutics y Vertex Pharmaceuticals, Casgevy es la primera terapia basada en CRISPR-Cas9 en recibir aprobación regulatoria (en el Reino Unido en noviembre de 2023, y luego en EE. UU. en diciembre de 2023 para la enfermedad de células falciformes, y en enero de 2024 para la beta-talasemia dependiente de transfusiones).

Mecanismo de acción: Casgevy es una terapia **ex vivo y autóloga**. Esto significa que las células madre hematopoyéticas (formadoras de sangre) se extraen de la médula ósea del propio paciente. Luego, estas células se editan genéticamente fuera del cuerpo utilizando CRISPR-Cas9 para aumentar la producción de hemoglobina fetal (HbF). La HbF es una forma de hemoglobina que normalmente solo se produce antes del nacimiento, pero que puede compensar la producción defectuosa de hemoglobina adulta en la anemia falciforme y la beta-talasemia, reduciendo los

síntomas de la enfermedad. Una vez editadas, las células se reinfunden al paciente después de un régimen de acondicionamiento (quimioterapia) para hacer espacio en la médula ósea.

Resultados y Significado: Los ensayos clínicos (por ejemplo, los estudios CLIMB-111 y CLIMB-121) han mostrado que Casgevy es capaz de eliminar o reducir significativamente la necesidad de transfusiones de sangre y los eventos vaso-oclusivos dolorosos en pacientes con estas enfermedades, lo que representa una cura funcional para muchos. Su aprobación es un testimonio de la viabilidad y el potencial clínico de la edición genética.

Otras Aproximaciones: Otros ensayos clínicos están investigando enfoques similares, como el uso de CRISPR para corregir directamente la mutación en el gen de la beta-globina en pacientes con anemia falciforme, o para silenciar genes que empeoran la enfermedad.

B) Inmunoterapia contra el Cáncer (Células T Ingenierizadas)

CRISPR-Cas9 está revolucionando el campo de la **inmunoterapia adoptiva del cáncer**, particularmente en el desarrollo de **células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T)** y **células T con receptores de células T (TCR-T)**.

Edición de Células CAR-T/TCR-T:

Eliminación de Genes Inhibitorios: Los investigadores utilizan CRISPR-Cas9 para eliminar genes que suprimen la actividad de las células T, como PD-1 (inhibidor de punto de control). Al "eliminar" PD-1 de las células T, estas pueden persistir y atacar el tumor de manera más efectiva, mejorando la durabilidad y eficacia de la terapia CAR-T.

Mejora de la Seguridad y Especificidad: CRISPR-Cas9 permite editar las células T para reducir el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (GvHD) en terapias alogénicas (de donantes) o

para hacer que las células T sean más específicas contra los tumores, minimizando el daño a los tejidos sanos.

Creación de Células T Universales (Alógenas): La edición genética facilita la creación de células CAR-T que pueden usarse en cualquier paciente (alógenas o "off-the-shelf"). Esto se logra eliminando el receptor de células T endógeno (TCR) para prevenir GvHD y, en ocasiones, el gen MHC de Clase I para evitar el rechazo por parte del sistema inmune del receptor.

Ensayos Clínicos Actuales: Numerosos ensayos clínicos (fases I/II) están en curso a nivel global, investigando células T editadas con CRISPR para tratar una variedad de cánceres hematológicos (leucemias, linfomas) y tumores sólidos. Los primeros resultados han sido alentadores en términos de seguridad y viabilidad, aunque la eficacia aún se está optimizando.

Enfermedades Oculares Hereditarias

Las enfermedades oculares hereditarias son candidatas ideales para la edición genética *in vivo* debido a que el ojo es un órgano accesible y relativamente inmunoprivilegiado, lo que facilita la entrega de los componentes de CRISPR y reduce el riesgo de efectos sistémicos.

Amaurosis Congénita de Leber (LCA): Un ensayo clínico pivotal (BRILLIANCE, NCT03874272) está evaluando la edición genética *in vivo* en pacientes con LCA causada por mutaciones en el gen *CEP290*. Se utiliza un vector de virus adenoasociado (AAV) para administrar el CRISPR-Cas9 directamente en el ojo, buscando corregir la mutación. Los resultados preliminares han mostrado mejoras visuales en algunos pacientes, siendo uno de los primeros ejemplos de edición genética *in vivo* en humanos.

Otras Retinopatías Hereditarias: Se están investigando enfoques similares para otras enfermedades retinianas genéticas, aprovechando la posibilidad de la inyección directa en el ojo para entregar los componentes de edición.

Enfermedades Hepáticas Genéticas

El hígado es un órgano atractivo para la edición genética *in vivo* debido a su tamaño, su papel central en el metabolismo y la capacidad de las células hepáticas para incorporar material genético.

Amiloidosis por Transtiretina (ATTR): Un ensayo clínico (HELIOS-B) está investigando un enfoque de edición *in vivo* para reducir la producción de la proteína transtiretina mutada, que se acumula y causa daño a los órganos. Se utilizan nanopartículas lipídicas (LNP) para entregar el ARN guía y el ARN mensajero (ARNm) de Cas9 a los hepatocitos, lo que lleva a la interrupción del gen *TTR*. Resultados iniciales han mostrado una reducción significativa y sostenida de la proteína TTR, lo que sugiere un gran potencial para estas terapias.

Hipercolesterolemia Familiar: Se están explorando terapias CRISPR *in vivo* para inactivar el gen *PCSK9* en el hígado, lo que lleva a una reducción drástica de los niveles de colesterol LDL ("colesterol malo"). Esto podría ofrecer una solución de una sola vez para pacientes con esta condición genética.

Edición de Genes en VIH/SIDA

Aunque aún predominantemente en fases preclínicas o tempranas de ensayos, la edición genética con CRISPR-Cas9 se perfila como una estrategia prometedora para erradicar el VIH:

Eliminación del Genoma Viral Latente: CRISPR se está utilizando para dirigir y escindir directamente el ADN proviral del VIH que se integra en el genoma de las células del huésped, lo que es la principal causa de la persistencia y rebote del virus.

Inducción de Resistencia Celular: Otro enfoque es la edición del gen *CCR5* en las células T, un co-receptor crucial que el VIH utiliza para entrar en las células. La inactivación de *CCR5* (replicando la mutación natural delta-32 que confiere resistencia al VIH) podría hacer que las células inmunes sean resistentes a la infección.

Otros Campos en Desarrollo (Ensayos Tempranos)

Enfermedades Neuromusculares: Se están explorando terapias para la distrofia muscular de Duchenne (DMD), la miocardiopatía asociada a DMD y otras miopatías, buscando corregir las mutaciones en el gen de la distrofina o silenciar genes tóxicos.

Enfermedades Hepáticas Metabólicas: Investigaciones en fases tempranas para corregir mutaciones que causan enfermedades como la tirosinemia tipo 1 o el trastorno del ciclo de la urea.

Cáncer (Edición de Genes de Tumores): Además de la inmunoterapia, se investiga la posibilidad de editar directamente genes oncogénicos en las células tumorales o restaurar la función de genes supresores de tumores.

VI. CONCLUSION

La investigación y el análisis detallado de la edición genética con CRISPR-Cas9 para esta monografía confirman su estatus como una de las tecnologías más disruptivas y prometedoras de la medicina moderna. Lo que comenzó como una fascinante observación de un sistema de defensa bacteriano se ha transformado, en poco más de una década, en una herramienta molecular extraordinariamente versátil, precisa y accesible, redefiniendo los límites de lo que es posible en el tratamiento de enfermedades.

Hemos explorado cómo los fundamentos moleculares de CRISPR-Cas9, basados en la capacidad de una ARN guía para dirigir la nucleasa Cas9 a sitios específicos del ADN para inducir rupturas, han sentado las bases para una diversidad de enfoques de edición. Desde la edición clásica mediante rupturas de doble cadena (DSBs), que permite la inactivación génica (knockouts) o la inserción precisa de secuencias (knock-ins) a través de la reparación dirigida por homología, hasta las innovadoras herramientas de edición de bases (que posibilitan la conversión directa de nucleótidos sin DSBs) y el prime editing (que ofrece una versatilidad sin precedentes para la inserción, delección o sustitución de bases sin rupturas completas), la tecnología ha evolucionado para abordar las complejidades del genoma humano con creciente sofisticación y seguridad.

Las causas para la adopción y el desarrollo exponencial de la edición genética son profundas y multifacéticas. La principal motivación es la urgente necesidad de encontrar curas definitivas para las enfermedades genéticas hereditarias, que afectan a millones de personas sin opciones terapéuticas adecuadas. Además, la edición genética ha demostrado ser indispensable para la creación de modelos de enfermedades precisos, acelerando la investigación básica y el descubrimiento de fármacos. No menos importante ha sido su capacidad para potenciar terapias existentes y crear nuevas, como las inmunoterapias avanzadas para el cáncer, y abrir caminos

prometedores para combatir enfermedades infecciosas y fomentar la medicina regenerativa. La simplicidad y eficiencia de CRISPR-Cas9, en contraste con herramientas predecesoras como ZFNs y TALENs, han catapultado su adopción global.

Las aplicaciones terapéuticas actuales son un testimonio palpable del impacto de CRISPR-Cas9. La reciente aprobación de Casgevy (exa-cel) para la anemia falciforme y la beta-talasemia en Estados Unidos y el Reino Unido marca un hito histórico, demostrando que la edición genética puede ofrecer una cura funcional para enfermedades hematológicas graves. Este éxito pionero allana el camino para una vasta gama de tratamientos futuros. Asimismo, los prometedores resultados en inmunoterapia contra el cáncer (con células CAR-T/TCR-T genéticamente editadas), las enfermedades oculares hereditarias (con ensayos *in vivo* que muestran mejoras visuales) y las enfermedades hepáticas genéticas (con reducción de proteínas patológicas mediante edición *in vivo*) subrayan la amplitud y el dinamismo de este campo.

Sin embargo, el poder de CRISPR-Cas9 también impone una profunda responsabilidad. Las consecuencias de la edición genética no son solo de índole biomédica, sino también éticas, sociales y regulatorias. La posibilidad de efectos fuera de objetivo (off-target effects) y las respuestas inmunes adversas aún representan desafíos técnicos que exigen constante refinamiento. Más allá de la ciencia, la discusión sobre la edición de la línea germinal —con sus implicaciones hereditarias y el debate sobre la "mejora humana"— exige una deliberación global cautelosa y marcos regulatorios robustos que aseguren un uso ético y equitativo. Es imperativo que la equidad en el acceso a estas terapias de alto costo sea una prioridad, para evitar la ampliación de las brechas de salud.

En definitiva, CRISPR-Cas9 no es solo una tecnología, es un catalizador para una nueva era en la medicina genómica. Su capacidad para reescribir el código de la vida ofrece una promesa sin

precedentes para erradicar el sufrimiento causado por enfermedades genéticas. Sin embargo, su implementación requiere un equilibrio delicado entre la audacia científica y la prudencia ética. La investigación continua, la colaboración internacional y un diálogo abierto y transparente entre científicos, responsables políticos y la sociedad son esenciales para navegar este camino transformador, asegurando que el poder de la edición genética se utilice para el beneficio de toda la humanidad. La medicina del futuro, sin duda, estará profundamente moldeada por las tijeras moleculares de CRISPR-Cas9.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Frangoul, H., Altshuler, D., Cappellini, M. D., Chen, Y.-S., Domm, J., Eustace, B. K., Foell, J., de la Fuente, J., Grupp, S., Handgretinger, R., Ho, T. W., Kattamis, A., Kernysky, A., Lekstrom-Himes, J., Li, A. M., Locatelli, F., Mapara, M. Y., de Montalembert, M., Rondelli, D., ... Walters, M. C. (2021). CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *The New England Journal of Medicine*, 384(3), 252–260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054> Access: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031054>
2. Zhang, Y., & Karakikes, I. (2021). Translating genomic insights into cardiovascular medicine: Opportunities and challenges of CRISPR-Cas9. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 31(6), 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.06.008> Access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603681/>
3. Wang, J. Y., & Doudna, J. A. (2023). CRISPR technology: A decade of genome editing is only the beginning. *Science*, 379(6629), eadd8643. <https://doi.org/10.1126/science.add8643> Access: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.add8643>
4. Li, Y., Huang, K., Zapata, D., Tang, Y., & Teng, Y. (2022). In vivo delivery of CRISPR-Cas9 genome editing components for therapeutic applications. *Biomaterials*, 291, 121876. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121876> Access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36334354/>

5. Malech, H. L. (2021). Treatment by CRISPR-Cas9 gene editing – A proof of principle. *The New England Journal of Medicine*, 384(3), 286–287.
<https://doi.org/10.1056/NEJMe2034624> Access:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2034624>
6. Dunbar, C. E. (2021). A plethora of gene therapies for hemoglobinopathies. *Nature Medicine*, 27(2), 202–204. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01235-7> Access:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111111/>
7. Zhang, B. (2020). *CRISPR/Cas9: A Robust Genome-Editing Tool with Versatile Functions and Endless Application*. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 5111. <https://doi.org/10.3390/ijms21145111>
8. Cheng, Q., et al. (2020). *CRISPR-Cas9 gene editing and human diseases*. *Nature Nanotechnology*, 15, 313. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0669-6>
9. Rosenblum, D., et al. (2020). *Advances in drug delivery of CRISPR/Cas9 systems*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 176, 154–167.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.004>
10. Anzalone, A. V., Randolph, P. B., Davis, J. R., Sousa, A. A., Koblan, L. W., Levy, J. M., . & Liu, D. R. (2020). Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*, 576(7785), 149-157. doi:10.1038/s41586-019-1711-4
11. World Health Organization. (2019). Human genome editing: A framework for governance. WHO Technical Report Series. Retrieved from Barrangou, R., &

Doudna, J. A. (2016). Applications of CRISPR technologies in research and beyond. *Nature Biotechnology*, 34(9), 933-941. doi:10.1038/nbt.3659

12. van Dongen, J.E., et al. (2020). *CRISPR-Cas biosensors for diagnostics. Biosensors and Bioelectronics*, 166, 112445.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112445>

Enviar a esta revista

Reseña para esta revista

Proponer un número especial

Menú de artículos

Suscríbete a SciFeed

Enlaces de información relacionados...

Más del autor Enlaces

Vistas del artículo 4178

Citas 0

Tabla de contenido

- Conflicto de intereses
- Referencias

Solicitar reimpresiones de artículos

CRISPR/Cas9: Una robusta herramienta de edición genómica con funciones versátiles y aplicaciones ilimitadas

por Bao Hong Zhang

Departamento de Biología, Universidad de Carolina del Este, Greenville, NC 27858, EE. UU.

Int. J. Mol. Sci. **2020**, *21* (14), 5111; <https://doi.org/10.3390/ijms21145111>

Presentación recibida: 13 de julio de 2020 / Aceptado: 17 de julio de 2020 / Publicado: 20 de julio de 2020

(Este artículo pertenece al Número Especial Edición Genómica en Plantas)

Descargar Notas de versiones

Desde que en 2012 se reconoció por primera vez una posible herramienta de edición genómica [1, 2], el sistema CRISPR/Cas9 se ha convertido en una herramienta potente y robusta para el estudio de la función génica y el mejoramiento de los cultivos. Durante la última década, a medida que se han identificado nuevas enzimas Cas, se han modificado las enzimas Cas9 actuales y se han desarrollado nuevas herramientas bioinformáticas, la investigación basada en CRISPR/Cas9 se ha desarrollado de forma extremadamente rápida. En particular, la modificación de las enzimas Cas ha impulsado significativamente el potencial de aplicación de la edición genómica con CRISPR/Cas9 [3]. Aunque se han identificado y utilizado muchas otras enzimas Cas en la edición genómica, el sistema CRISPR/Cas9 actualmente se refiere a cualquier sistema CRISPR/Cas, incluyendo Cas12 y Cas13, principalmente debido a que Cas9 es la primera enzima Cas y la más utilizada en la edición genómica [4]. En la actualidad, la edición genómica CRISPR/Cas9 se ha utilizado ampliamente en muchas especies vegetales, incluyendo tanto especies modelo como cultivos de importancia agrícola, como el trigo [5], el algodón [6] y la soja [7], no solo para el estudio funcional de genes sino también para la mejora de cultivos. Para facilitar el rápido desarrollo y aplicación de la edición genómica CRISPR/Cas9, editamos este número especial de "Edición Genómica en Plantas". En un corto período de tiempo, este número especial atrajo mucha atención del campo científico y de las industrias. Finalmente, después de la revisión por pares expertos, se aceptaron un total de 15 artículos para ser publicados en este número especial de la Revista Internacional de Ciencias Moleculares.

Entre los 15 artículos publicados, tres son artículos de revisión oportunos. Jansing y colegas (2019) revisaron la consideración técnica y práctica de la edición genómica en la agricultura, centrándose particularmente en el método actual de administración del sistema CRISPR/Cas9 en células vegetales y sus métodos de regeneración. También

Acceso abierto Editorial

Compartir

Ayuda

Citar

Descubre SciProfiles

Avanzado

Buscar

Guía del usuario

Ahorrar Correo electrónico Enviar a Opciones de visualización

Comentario > Medicina natural. Febrero de 2021; 27(2):202-204.

doi: 10.1038/s41591-021-01235-7.

Una plétora de terapias genéticas para las hemoglobinopatías

Cynthia E. Dunbar

Afiliaciones + expandir

PMID: 33526930 DOI: 10.1038/s41591-021-01235-7

No hay resumen disponible

Descarga de responsabilidad de PubMed

Comentar sobre

Edición genética CRISPR-Cas9 para la enfermedad de células falciformes y la β -talasemia.

Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, Foell J, de la Fuente J, Grupp S, Handgretinger R, Ho TW, Kattamis A, Kermitsky A, Lekstrom-Himes J, U AM, Locatelli F, Mapara MY, de Montalembert M, Rondelli D, Sharma A, Sheth S, Soni S, Steinberg MH, Wall D, Yen A, Corbacioglu S.

N Engl J Med. 21 de enero de 2021; 384(3):252-260. doi: 10.1056/NEJMoa2031054. Publicación electrónica, 5 de diciembre de 2020.

PMID: 33283989 Ensayo clínico.

ENLACES DE TEXTO COMPLETO

nature portfolio

COMPORTAMIENTO

Citar

Colecciones

Enlace permanente

NAVIGACIÓN DE PÁGINA

< Título y autores

Comentar sobre

Artículos similares

Citado por

Referencias

NUMERO ACTUAL ESPECIALIDADES TEMAS MULTIMEDIA APRENDIZAJE/CME CENTRO DE AUTORES

Este contenido está disponible para suscriptores. [Suscríbete ahora.](#) ¿Ya tienes una cuenta? [Inicia sesión.](#)

EDITORIAL

Tratamiento mediante edición genética CRISPR-Cas9: una prueba de principio

Autor: Harry L. Malech, MD Información del autor y afiliaciones

Publicado el 20 de enero de 2021 | *N Engl J Med* 2021; 384: 286 - 287 | DOI: 10.1056/NEJMe2034624

VOL. 384 NUM. 3 | Derechos de autor © 2021

Abstracto

Como una herramienta muy prometedora para el tratamiento de enfermedades humanas hereditarias, el sistema de nucleasas Cas9-CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas) ha cautivado la imaginación del público, con su precisión y versatilidad comparándose con las tijeras genéticas y las capacidades de edición letra por letra de los procesadores de texto.¹ Ya no es hipotético, CRISPR-Cas9 está produciendo resultados emocionantes para los equipos médicos. Como se describe en este número de la revista, Frangoul y sus colegas² han utilizado la tecnología de edición genética para lograr un nivel notable de corrección funcional del fenotipo de la enfermedad en dos pacientes dependientes de transfusiones con β -talasemia o anemia de células falciformes al aliviar la anemia grave...

99

Ahorrar

Correo electrónico

Enviar a

Opciones de visualización

Revisar > Biomateriales.2022 Dic;291:121876. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121876.
Epub 28 de octubre de 2022.

Administración in vivo de componentes de edición genómica CRISPR-Cas9 para aplicaciones terapéuticas

Kun Huang ¹, Daniel Zapata ¹, Yan Tang ², Yong Teng ³, Yamin Li ⁴

Afiliaciones + expandir

PMID: 36334354 ID de PMC: PMC10018374 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121876

Resumen

Desde el descubrimiento de su mecanismo en 2012 y su primera aplicación para la edición genómica en mamíferos en 2013, CRISPR-Cas9 ha revolucionado el campo de la ingeniería genómica y ha generado innumerables oportunidades tanto en la ciencia básica como en la medicina traslacional. El primer ensayo clínico de terapias CRISPR se inició en 2016, empleando células T knockout para PD-1 editadas ex vivo con CRISPR-Cas9 para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

ENLACES DE TEXTO COMPLETO



COMPORTAMIENTO



NAVEGACIÓN DE PÁGINA

< Título y autores

Abstracto



Número actual
Primeros documentos publicados
Archivo
Acercar de

Enviar manuscrito

RECIBA NUESTRAS ALERTAS ELECTRÓNICAS

HOGAR
> CIENCIA
> VOL. 379, NÚM. 6629
> TECNOLOGÍA CRISPR: UNA DÉCADA DE EDICIÓN GENÓMICA ES SOLO EL COMIENZO

REVISAR
CRISPR

f
X
in

Tecnología CRISPR: una década de edición genómica es solo el comienzo

JINYI WANG
Y DUNFAN A. DOUDNA

Información y afiliaciones de los autores

CIENCIA
20 de enero de 2023
VOL. 379, NÚMERO 6629
DOI: 10.1126/science.adf8843

COMPROBAR ACCESO

Una década de CRISPR

Resumen estructurado
Abstracto
Referencias y notas
eLetters (1)

En la década transcurrida desde la publicación de CRISPR-Cas9 como tecnología de edición genómica, las herramientas CRISPR y sus aplicaciones han transformado profundamente la investigación biológica básica y aplicada. Wang y Doudna analizan ahora los orígenes y la utilidad de la edición genómica basada en CRISPR, los éxitos y las limitaciones actuales de la tecnología, y las necesidades de innovación e ingeniería. Los autores describen avances importantes en el desarrollo de la tecnología de edición genómica CRISPR y predicen el futuro de este campo. También destacan ejemplos específicos en medicina y agricultura que demuestran cómo CRISPR ya está impactando a la sociedad, con interesantes oportunidades para el futuro. —DJ

NÚMERO ACTUAL



La oncostatina M derivada de macrófagos repara la barrera epitelial pulmonar durante el daño inflamatorio.

POR DAVID A. HOAGLAND, PATRICIA RODRÍGUEZ-MORALES, Y OTROS


National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Acceso



Buscar

Avanzado

Guía del usuario

Ahorrar

Correo electrónico

Enviar a

Opciones de visualización

Revisar > Tendencias Cardiovasc Med.Agosto de 2021;31(6):341-348.
doi: 10.1016/j.tcm.2020.06.008. Epub 27 de junio de 2020.

Traduciendo los conocimientos genómicos a la medicina cardiovascular: oportunidades y desafíos de CRISPR-Cas9

Yuan Zhang ¹, Ioannis Karakikes ²

Afiliaciones + expandir

PMID: 32603681 ID de PMC: PMC7765739 DOI: 10.1016/j.tcm.2020.06.008

Resumen

La creciente apreciación de la genética y la genómica humanas en las enfermedades cardiovasculares (ECV), acompañada de los avances tecnológicos en edición genómica, en particular las tecnologías CRISPR-Cas9, ha presentado una oportunidad sin precedentes para explorar la aplicación de la edición genómica en la medicina cardiovascular. El creciente conjunto de herramientas de edición genómica incluye una variedad de sistemas CRISPR-Cas con creciente eficiencia, precisión, flexibilidad y capacidad de focalización. Durante la última década, la llegada de tecnologías de genotipado a gran escala y estudios de asociación de genoma completo (GWAS) ha proporcionado numerosas

ENLACES DE TEXTO COMPLETO



COMPORTAMIENTO



NAVEGACIÓN DE PÁGINA

< Título y autores

Abstracto

Cifras

NÚMERO ACTUAL

ESPECIALIDADES

TEMAS

MULTIMEDIA

APRENDIZAJE/CME

CENTRO DE AUTORES

ARTÍCULO ORIGINAL | INFORME BREVE

f

✕

in

Edición genética CRISPR-Cas9 para la anemia de células falciformes y la β -talasemia

Autores : Haydar Frangoul , MD , David Altshuler , MD, Ph.D. , M. Domenica Cappellini , MD , Yi-Shan Chen , Ph.D. , Jennifer Dornum , MD , Brenda K. Eustace , Ph.D. , Jürgen Foell , MD , , y Selim Corbacioglu , MD [Información del autor y afiliaciones](#)

Publicado el 5 de diciembre de 2020 | N Engl J Med 2021 ; 384 : 252 - 260 | DOI: 10.1056/NEJMoa2031054

VOL. 384 NUM. 3 | Derechos de autor © 2020

Resumen

La β -talasemia dependiente de transfusión (TDT) y la anemia de células falciformes (ACF) son enfermedades monogénicas graves con manifestaciones graves y potencialmente mortales. BCL11A es un factor de transcripción que reprime la expresión de γ -globina y la hemoglobina fetal en células eritroides. Realizamos electroporación de células madre y progenitoras hematopoyéticas CD34+ obtenidas de donantes sanos, con CRISPR-Cas9 dirigido al potenciador específico eritroide BCL11A . Aproximadamente el 80% de los alelos en este locus fueron modificados, sin evidencia de edición inespecífica. Tras someterse a mieloablación, dos pacientes, uno con TDT y el otro con ACF, recibieron células CD34+ autólogas editadas con CRISPR-Cas9 dirigido al mismo potenciador BCL11A . Más de un año después, ambos pacientes presentaron altos niveles de edición alélica en la médula ósea y la sangre, aumentos

ARTÍCULOS RELACIONADOS

CORRESPONDENCIA 9 DE JUNIO DE 2021

Edición genética CRISPR-Cas9 para la anemia de células falciformes y la β -talasemia

ARTÍCULO ORIGINAL 5 DE DICIEMBRE DE 2020

Silenciamiento genético postranscripcional de BCL11A para tratar la anemia de células falciformes

EB Esrick y otros

EDITORIAL 20 DE ENERO DE 2021

Tratamiento mediante edición genética CRISPR-Cas9: una prueba de principio

HL Malech

EDITORIAL 20 DE ENERO DE 2021