

UNIVERSIDAD NACIONAL JOSE FAUSTINO SANCHEZ CARRION

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



Título

Uso de CRISPR-Cas9 en la corrección de enfermedades genéticas fetales

Docente:

Dr. Dario Vásquez Estela

Alumna:

Maldonado Sanchez Melani

Curso:

Genética y Embriología

Carrera:

Medicina Humana

Fecha:

01/06/2025

2025

Huacho-Perú

ÍNDICE

Tabla de contenido

1.	INTRODUCCIÓN	3
1.1	Objetivos	4
1.1.1	Objetivo general	4
1.1.2	Objetivos específicos	4
1.2	Metodología	4
2.	DESARROLLO	5
2.1)	¿Qué es CRISPR-Cas9 y cómo funciona?	5
2.2)	Aplicación actual y potencial en enfermedades fetales	5
2.3)	Enfermedades fetales candidatas a terapia génica	6
2.4)	Consideraciones técnicas y métodos de entrega	7
2.5)	Riesgos, limitaciones y efectos adversos	7
2.6)	Aspectos éticos y regulatorios	7
2.7)	Viabilidad clínica desde la perspectiva médica y embriológica	8
3.	CONCLUSIÓN	9
4.	BIBLIOGRAFÍA	10

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la edición genética ha dejado de ser un anhelo para convertirse en una herramienta poderosa con un enorme potencial terapéutico. Entre todas las tecnologías emergentes, CRISPR-Cas9 ha destacado por su eficiencia, precisión y versatilidad en la modificación del ADN. Su aplicación en el tratamiento de enfermedades genéticas ha generado un profundo interés, especialmente en el contexto del desarrollo embrionario y fetal, donde las intervenciones tempranas podrían prevenir enfermedades antes incluso del nacimiento.

CRISPR-Cas9 es un sistema de defensa bacteriano adaptado como tecnología para cortar y reparar secuencias específicas del genoma. Desde 2016, múltiples investigaciones han demostrado su eficacia en modelos animales, y más recientemente en líneas celulares humanas, para corregir mutaciones que causan enfermedades hereditarias como la β -talasemia, la fibrosis quística o la distrofia muscular de Duchenne. Lo que antes parecía imposible, modificar el ADN de un embrión afectado por una enfermedad genética, hoy se encuentra en la frontera de la investigación biomédica moderna.

Este tema es de gran relevancia para la medicina, no solo por sus implicancias terapéuticas, sino también por los dilemas éticos y clínicos que conlleva. Poder corregir una mutación genética a nivel fetal permitiría evitar el sufrimiento asociado a enfermedades graves e incluso letales. Además, al intervenir en una etapa tan temprana, se podría garantizar un desarrollo embrionario más saludable y mejorar la calidad de vida desde el inicio. Como futura médica, comprender el alcance y las limitaciones de estas herramientas es fundamental para contribuir a una medicina más personalizada, preventiva y ética.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo general

- Analizar el uso actual y potencial de la tecnología CRISPR-Cas9 en la corrección de enfermedades genéticas durante el desarrollo fetal.

1.1.2 Objetivos específicos

- Describir el mecanismo de acción de la herramienta CRISPR-Cas9.
- Revisar investigaciones recientes sobre edición genética aplicada a enfermedades fetales.
- Explorar los riesgos, limitaciones y consideraciones éticas del uso de CRISPR-Cas9 en embriones humanos.
- Evaluar su viabilidad clínica en el futuro cercano desde una perspectiva embriológica y médica.

1.2 Metodología

Para el desarrollo de este trabajo se realizó una revisión narrativa de la información científica publicada entre 2017 y 2024. Se consultaron bases de datos médicas como PubMed, ScienceDirect y The New England Journal of Medicine, utilizando palabras clave como “CRISPR-Cas9”, “gene editing”, “fetal therapy”, “genetic diseases” y “embryo”.

2. DESARROLLO

2.1) ¿Qué es CRISPR-Cas9 y cómo funciona?

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) es un sistema natural de defensa bacteriana, que permite a los microorganismos reconocer y cortar ADN viral invasor. Adaptado al contexto médico, el sistema CRISPR-Cas9 se compone de dos elementos clave:

Una guía de ARN (gRNA): complementaria a la secuencia diana del ADN.

La enzima Cas9: que corta ambas hebras de ADN en la región objetivo.

Una vez generado el corte, el sistema de reparación celular entra en acción a través de:

Reparación por unión de extremos no homólogos (NHEJ): proceso propenso a errores que puede silenciar genes.

Reparación dirigida por homología (HDR): usa un molde de ADN para corregir con precisión la mutación.

Variaciones como Cas12, Cas13, y tecnologías como base editing y prime editing han permitido avanzar hacia una mayor precisión y menor tasa de errores (Anzalone et al., 2019).

2.2) Aplicación actual y potencial en enfermedades fetales

Los avances en edición génica han demostrado que es técnicamente posible modificar genes causantes de enfermedades incluso antes del nacimiento. En modelos animales, la edición génica fetal ha logrado:

- Corregir mutaciones hepáticas en ratones con tirosinemia hereditaria tipo I (Rossidis et al., 2018).

- Reactivar hemoglobina fetal en anemia falciforme (Frangoul et al., 2021).
- Restaurar el gen SMN1 en atrofia muscular espinal, mejorando la función motora (Swoboda et al., 2021).

- Nivel actual de avance:

Hasta la fecha, la mayoría de los ensayos han sido preclínicos. Sin embargo, se han logrado avances clínicos en edición genética postnatal, como el tratamiento exitoso de la anemia de células falciformes y beta-talasemia en pacientes pediátricos con CRISPR-Cas9. Aunque no se han aprobado terapias fetales en humanos, los estudios in vivo en modelos animales muestran tasas de edición de hasta el 80% en órganos como hígado, pulmón y cerebro fetal (Rossidis et al., 2018).

2.3) Enfermedades fetales candidatas a terapia génica

Las enfermedades genéticas con mutaciones bien caracterizadas, alta letalidad o discapacidad severa, y que afectan tejidos accesibles durante el desarrollo fetal, son candidatas ideales:

- Anemia de células falciformes
- Beta-talasemia
- Fibrosis quística
- Atrofia muscular espinal tipo I
- Mucopolisacaridosis (MPS I y II)
- Leucodistrofias congénitas
- Enfermedades de almacenamiento lisosomal
- Inmunodeficiencias combinadas graves (ADA-SCID)

2.4) Consideraciones técnicas y métodos de entrega

El principal desafío técnico es la entrega segura y eficiente de CRISPR-Cas9. Se han empleado diversos vectores:

- Vectores virales (AAV): eficaces pero con riesgo inmunogénico.
- Nanopartículas lipídicas: menos inmunogénicas, ideales para aplicaciones fetales.
- Microinyección directa en saco vitelino o cavidad amniótica: utilizada en modelos animales.

En el feto humano, la ventana de oportunidad terapéutica ideal se sitúa entre las semanas 10 y 20, cuando los tejidos diana están formados pero aún hay tiempo para reparar sin causar teratogénesis.

2.5) Riesgos, limitaciones y efectos adversos

Los principales desafíos son:

- Efectos off-target: cortes accidentales en genes no deseados.
- Mosaicismo: no todas las células fetales son editadas.
- Respuesta inmune: el feto puede responder a vectores o a la proteína Cas9.
- Consecuencias epigenéticas o hereditarias no previstas.

A pesar de estos riesgos, los avances en edición de precisión y detección genómica reducen significativamente los errores. Además, los modelos animales han demostrado una baja incidencia de toxicidad.

2.6) Aspectos éticos y regulatorios

Editar el genoma germinal plantea cuestionamientos bioéticos:

- ¿Qué límites existen entre terapia y mejora genética?

- ¿Qué ocurre con el consentimiento en un paciente no nacido?

La comunidad científica ha acordado prohibir la edición con fines no terapéuticos y exigir supervisión estricta para estudios clínicos. Organismos como la OMS y el Comité Internacional de Bioética recomiendan continuar solo en casos de enfermedades graves, con aprobación ética y evidencia robusta.

2.7) Viabilidad clínica desde la perspectiva médica y embriológica

Desde la embriología, la edición fetal es prometedora:

- Las células fetales tienen alta tasa de proliferación.
- Las mutaciones pueden corregirse antes de provocar daño estructural.

Desde la medicina clínica:

- Puede evitar enfermedades mortales o discapacitantes.
- Reduce la necesidad de trasplantes o tratamientos prolongados.

Futuras mejoras en tecnologías como prime editing, junto con técnicas de imagen prenatal para dirigir la entrega génica, abrirán la puerta a ensayos clínicos regulados en humanos.

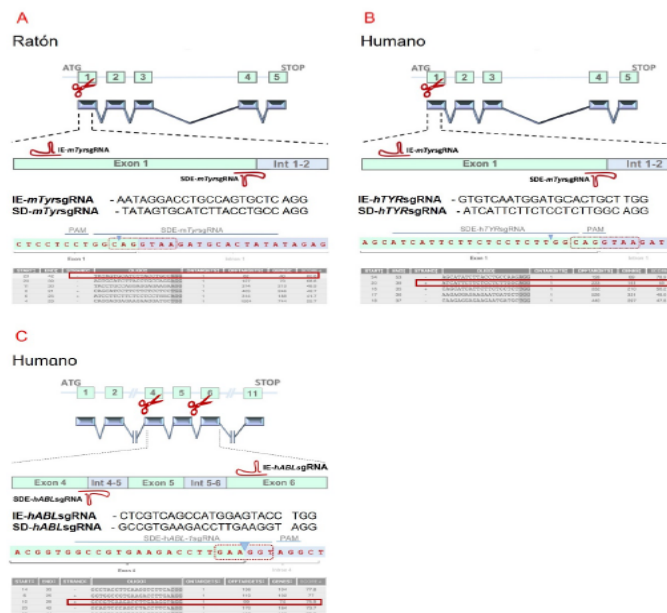


Figura 13. Diseño experimental de la edición genómica de los loci *Tyr* y *ABL* mediante el sistema CRISPR/Cas9. (A y B) Representación esquemática de los loci *Tyr* de ratón y humano. El diseño experimental CRISPR/Cas9 de las dos sgRNAs se representa en la secuencia del exón 1. Las SD-sgRNAs se dirigen al sitio de empalme entre el exón 1 y el intrón 1-2. Las IE-sgRNAs se dirigen a una posición central en la secuencia codificante del exón 1. (B) Representación esquemática del locus *ABL* humano y del diseño experimental CRISPR/Cas9 de las dos sgRNAs. Los SD-sgRNAs coinciden con el sitio de empalme entre el exón 4 y el intrón 4-5, y los IE-sgRNAs se dirigen a una secuencia codificante del exón 6. Se representan las secuencias de cada SD-sgRNA (línea azul) y su punto de corte esperado (punta de flecha azul) en la secuencia diana de empalme (caja roja de puntos). Además, se enumeran varios candidatos a SDE-sgRNAs con sus respectivas puntuaciones (el recuadro rojo corresponde a las sgRNAs seleccionadas).

3. CONCLUSIÓN

La edición genética mediante CRISPR-Cas9 representa un avance revolucionario en la medicina fetal, ofreciendo la posibilidad de tratar enfermedades antes del nacimiento. Esta herramienta ha demostrado eficacia en modelos animales y resultados prometedores en ensayos postnatales, aunque su aplicación clínica en fetos humanos aún enfrenta barreras técnicas, éticas y regulatorias.

La importancia de este tema en la práctica médica es evidente: la corrección temprana de mutaciones podría evitar el desarrollo de enfermedades incurables, mejorar la calidad de vida y reducir los costos en salud pública a largo plazo. Asimismo, el conocimiento embriológico permite identificar ventanas críticas para la intervención terapéutica.

En cuanto a futuras líneas de investigación, se anticipa:

- El desarrollo de técnicas de edición más precisas como prime editing.
- Mejores vectores de entrega, especialmente no virales.
- Modelos animales más cercanos al humano para evaluar seguridad.
- Ensayos clínicos altamente regulados en casos graves.

Con un marco ético y legal adecuado, y el avance tecnológico continuo, CRISPR-Cas9 podría convertirse en un estándar terapéutico en medicina fetal del futuro.

4. BIBLIOGRAFÍA

- Frangoul, H., et al. (2021). CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 384(3), 252–260.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>
- Rossidis, A. C., et al. (2018). In utero CRISPR-mediated therapeutic editing of metabolic genes. *Nature Medicine*, 24(10), 1513–1518. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0209-y>
- Rodríguez-Rodríguez, R., & González-Rodríguez, L. J. (2022). La edición genética mediante CRISPR/Cas9: ¿Un futuro terapéutico o una herramienta eugenésica? *Revista Bioética y Salud Pública*, (10), 45–58.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8439758>
- Vuelta Ramos, E. (2023). Leucemia infantil: una revisión desde la biología molecular. *Digitum*. <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/134723>
- Innovative Genomics Institute. (2023). Clinical trials CRISPR 2023.
<https://innovativegenomics.org/es/noticias/ensayos-cl%C3%ADnicos-crispr-2023/>
- Continental Hospitals. (2023). CRISPR cures infants' rare genetic disorder.
<https://continentalhospitals.com/es/blog/crispr-cures-infants-rare-genetic-disorder/>
- Observatorio de Bioética. (2024). CRISPR-Cas9: la revolución en el tratamiento de enfermedades genéticas.
<https://www.observatoriobioetica.org/2024/02/crispr-cas9-la-revolucion-en-el-tratamiento-de-enfermedades-geneticas/10000265>