

UNIVERSIDAD NACIONAL JOSÉ FAUSTINO SÁNCHEZ CARRIÓN

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



ASIGNATURA:

GENÉTICA Y EMBRIOLOGÍA

DOCENTES:

Dr. VASQUEZ ESTELA, DARÍO

Dra. PAREDES BOTTONI, GERALDINA

TEMA:

USO DE CRISPR-CAS9 EN LA CORRECCIÓN DE ENFERMEDADES GENÉTICAS
FETALES

ESTUDIANTE:

MEJIA ASCARRUZ, ERICK DANIEL

HUACHO-2025

INDICE

INTRODUCCIÓN	3
JUSTIFICACIÓN	4
Objetivos	4
Objetivo general:	4
Objetivos Específicos:	4
METODOLOGÍA	5
DESARROLLO	5
2.1 Definición.....	5
2.2 Funcionamiento fisiológico de CRISP-Cas9	5
Reconocimiento y unión al ADN	5
Corte del ADN.....	6
Reparación del ADN celular.....	6
Aplicaciones fisiológicas adicionales	7
2.3 Descubrimiento y Desarrollo	7
2.4 Uso en países y sus regulaciones importantes.....	7
2.5 Usos actuales de CRISPR-Cas9	8
Medicina y Terapias Génicas	8
Investigación Biomédica	9
Agricultura y Biotecnología	9
Otras Aplicaciones.....	9
2.6 Utilización en las enfermedades genéticas del CRISPR-Cas9.....	9
Trastornos sanguíneos	10
Enfermedades neuromusculares	10
Enfermedades genéticas respiratorias y metabólicas.....	10
Enfermedades hereditarias oculares	11
Enfermedades neurodegenerativas	11
Enfermedades hereditarias en investigación.....	11
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFÍAS	13

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la edición genética ha transformado ampliamente la medicina moderna, una de las herramientas más destacadas en este ámbito es CRISPR-Cas9. Este método permite modificar de manera precisa y eficiente regiones específicas del ADN, principalmente se ha utilizado para tratar enfermedades hereditarias, dando una alternativa prometedora para condiciones que anteriormente se consideraban incurables.

En lo que respecta a las enfermedades genéticas fetales, el CRISPR-Cas9 aparece como una opción diferente. La corrección genética en la etapa fetal no solo posibilita la intervención antes de que los síntomas aparezcan, sino también puede evitar la aparición de enfermedades graves que afectan el desarrollo antes y después del nacimiento. Esta opción se basa en la habilidad de CRISPR-Cas9 para localizar y reparar errores genéticos responsables de enfermedades directamente en el ADN del feto, actuando sobre la causa principal del trastorno.

En la actualidad hay obstáculos para su uso en humanos porque no son 100% seguros, eficaces y muy hablado en la cuestión ética. A pesar de estos desafíos, la edición genética prenatal mediante CRISPR-Cas9 representa una de las áreas más prometedoras de la medicina personalizada, ofreciendo nuevas oportunidades para tratar enfermedades graves desde las primeras etapas de la vida.

JUSTIFICACIÓN

El estudio acerca de la utilización de CRISPR-Cas9 en la corrección de enfermedades genéticas fetales es importante por su potencial que tiene al controlar y manejar condiciones hereditarias graves y frecuentes que causan alta mortalidad y morbilidad neonatal. Esta herramienta permite intervenir de manera precisa y temprana, corrigiendo defectos genéticos antes de que ocasionen daños irreversibles en el feto. Su alta especificidad y eficiencia posibilitan reparar mutaciones patogénicas difíciles de tratar por otros medios. Finalmente hay que mencionar que en el futuro se podrá usar de manera controlada esta técnica con aliado de la ética por un bien común y es el desarrollo del ser humano.

Objetivos

Objetivo general:

- Analizar las aplicaciones y el impacto del uso de la tecnología CRISPR-Cas9 para la corrección de enfermedades genéticas durante la etapa fetal.

Objetivos Específicos:

- Describir el mecanismo de acción de CRISPR-Cas9 y su potencial en la edición del ADN fetal para corregir mutaciones causantes de enfermedades hereditarias.
- Evaluar los avances científicos y resultados obtenidos en estudios preclínicos relacionados con la edición genética fetal mediante CRISPR-Cas9.
- Identificar los principales desafíos, riesgos y consideraciones éticas asociados con la aplicación clínica de CRISPR-Cas9 en el tratamiento de enfermedades genéticas fetales.

METODOLOGÍA

La información es recogida por medio de la revisión de artículos científicos, de revistas especializadas en genética médica, libros de textos especializados de varias universidades y sitios web como PubMed y Scielo.

DESARROLLO

2.1 Definición

CRISPR-Cas9 es una herramienta de edición genética basada en un mecanismo natural de defensa bacteriana, la cual permite modificar de manera precisa, eficaz y dirigida secuencias específicas de ADN en una gran variedad de organismos, desde bacterias y plantas hasta animales y humanos. CRISPR-Cas9 funciona principalmente a través de dos componentes: la proteína Cas9 actuando como unas tijeras moléculas que cortan el ADN en un sitio y “ARN guía” que dirige a la Cas9 hacia el lugar exacto donde se quiere hacer el corte en el genoma

2.2 Funcionamiento fisiológico de CRISP-Cas9

Reconocimiento y unión al ADN

- Guía por ARN (sgRNA): El sistema utiliza una molécula de ARN guía (single-guide RNA o sgRNA) diseñada para ser complementaria a la secuencia específica del ADN que se desea modificar.
- Complejo sgRNA-Cas9: El ARN guía se une a la proteína Cas9, formando un complejo que busca la secuencia objetivo en el genoma de la célula.

- Secuencia PAM: Cas9 solo puede cortar el ADN si este contiene una pequeña secuencia adyacente conocida como PAM (Protospacer Adjacent Motif, normalmente “NGG”), lo que asegura la especificidad y previene cortes no deseados

Corte del ADN

- Activación de Cas9: Una vez localizado el sitio diana, Cas9 induce un desenrollamiento del ADN y verifica que coincida exactamente con el ARN guía.
- Doble corte (DSB): Si hay coincidencia, la proteína Cas9 corta ambas hebras del ADN en un punto tres nucleótidos antes de la secuencia PAM. El dominio HNH de Cas9 corta la hebra complementaria, mientras que el dominio RuvC corta la hebra opuesta. Ambos cortes requieren la presencia de iones de magnesio (Mg^{2+}) para la catálisis

Reparación del ADN celular

- Mecanismos de reparación endógenos: El doble corte en el ADN dispara los mecanismos de reparación propios de la célula, principalmente:
 - Unión de extremos no homólogos (NHEJ): Une de nuevo los extremos rotos con escasa precisión, lo que puede inactivar el gen (knock-out).
 - Reparación dirigida por homología (HDR): Si se proporciona un ADN molde, la célula puede reparar la ruptura incorporando nuevas secuencias, permitiendo la corrección o inserción específica de genes.
- El resultado fisiológico depende del mecanismo de reparación que predomine, pudiendo provocar silenciamiento, modificación o corrección de genes.

Aplicaciones fisiológicas adicionales

La tecnología CRISPR-Cas9 puede ser modificada para activar o silenciar genes sin cortarlos (CRISPRa y CRISPRi), al unir factores reguladores a una Cas9 desactivada (dCas9). Esto permite controlar la expresión génica o visualizar loci específicos dentro de la célula

2.3 Descubrimiento y Desarrollo

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) fue identificado por primera vez en 1987 por Ishino et al., en *Escherichia coli*. El significado funcional de estas secuencias no se comprendió hasta décadas después: a principios de la década de 2000 se descubrió su papel como sistema inmunológico bacteriano contra virus. Este hallazgo fue fundamental para su futura adaptación en la biotecnología

En 2012, Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna lograron rediseñar este sistema bacteriano para su uso en la edición genética dirigida en células de otros organismos. Su trabajo permitió el desarrollo de la técnica conocida como CRISPR-Cas9, considerada la mayor revolución moderna en biología molecular. Por este descubrimiento, recibieron el Premio Nobel de Química en 2020, siendo la primera vez que dos mujeres compartieron este galardón en ciencias

2.4 Uso en países y sus regulaciones importantes

Las normativas sobre CRISPR varían significativamente en función de la región geográfica y del tipo de aplicación (investigación, clínica, edición somática vs. germinal):

- EE. UU: Permitida en investigación y terapias en células somáticas, ensayos clínicos en humanos con control ético. Está prohibida edición germinal con fines reproductivos.

- China: Tiene ensayos clínicos en humanos, progresos en biomedicina y agricultura.
Tiene fuertes restricciones éticas en edición germinal.
- Reino Unido: Tiene investigación en embriones autorizada bajo estrictas condiciones.
Prohibida la implantación de embriones editados.
- Unión Europea: Prohibido germinal en humanos; investigación bajo fuerte regulación.
Su regulación estricta en cultivos y ediciones germinales.
- América Latina: Normativas dispares; uso limitado principalmente a investigación.
Generalmente restringido en edición germinal.
- Japón: Su uso permitido en enfoques somáticos e investigación agrícola.
Restricciones éticas y regulatorias en humanos

2.5 Usos actuales de CRISPR-Cas9

La aplicación de CRISPR-Cas9 abarca numerosos campos y sus avances continúan expandiéndose, vamos a observar que tiene su participación en medicina, terapias génicas, investigación biomédica, agricultura y biotecnología, etc.

Medicina y Terapias Génicas

- **Tratamiento de enfermedades genéticas:** CRISPR se está usando para corregir mutaciones en enfermedades como anemia falciforme, beta-talasemia, fibrosis quística, distrofia muscular, y algunas inmunodeficiencias.
- **Cáncer:** Modificación de células inmunes (por ejemplo, CAR-T) para atacar células tumorales.
- **Control de enfermedades infecciosas:** CRISPR se explora en el desarrollo de antivirales y en la creación de nuevas pruebas diagnósticas rápidas, como las plataformas SHERLOCK y DETECTR.

Investigación Biomédica

Permite crear modelos experimentales de enfermedades humanas en animales y cultivos celulares. Por otro lado, facilita el estudio de la función de genes individuales de manera precisa y rápida.

Agricultura y Biotecnología

Hay mejoramiento genético de cultivos respecto a la obtención de plantas resistentes a enfermedades, a sequías, o con mejores valores nutricionales (arroz resistente a sequía, maíz tolerante a calor, tomates enriquecidos). En el sector de la ganadería por las ediciones de genes para resistencia a enfermedades en animales como cerdos y ganado vacuno.

Otras Aplicaciones

La conservación ambiental respecto al potencial para controlar especies invasoras o promover biodiversidad mediante edición genética. También en la industria biotecnológica por el desarrollo de microorganismos con características mejoradas para procesos industriales.

2.6 Utilización en las enfermedades genéticas del CRISPR-Cas9

CRISPR-Cas9 es una herramienta de edición genética que se está utilizando y evaluando en laboratorio y ensayos clínicos para corregir mutaciones responsables de diversas enfermedades genéticas. A continuación se presentan algunas de las principales enfermedades en las que CRISPR-Cas9 ha mostrado potencial terapéutico con resultados preclínicos y clínicos alentadores:

Trastornos sanguíneos

- Anemia falciforme (drepanocitosis): Se han realizado ensayos clínicos exitosos donde las células madre hematopoyéticas del paciente son editadas para corregir la mutación y luego reinfundidas, lo que lleva a la producción de glóbulos rojos sanos.
- Beta-talasemia: Similar a la anemia falciforme, se ha logrado corregir la mutación en el gen de la beta-globina, permitiendo a los pacientes producir hemoglobina funcional y reduciendo o eliminando la necesidad de transfusiones.
- Hemofilia A y B: Hay investigaciones en curso para corregir las mutaciones en los genes F8 y F9 responsables de la coagulación, con potencial para restaurar la función de los factores deficientes

Enfermedades neuromusculares

- Distrofia muscular de Duchenne: Estudios en modelos animales, y en fase de investigación avanzada, han demostrado recuperación parcial de la expresión de distrofina al corregir mutaciones en el gen DMD, lo que podría mejorar la función muscular

Enfermedades genéticas respiratorias y metabólicas

- Fibrosis quística: Se han realizado correcciones de las mutaciones en el gen CFTR en células humanas y en modelos animales usando CRISPR-Cas9, lo que restaura la función proteica anómala responsable de la enfermedad.
- Tirosinemia: Investigaciones en animales han demostrado la corrección efectiva de defectos metabólicos hereditarios usando edición genética en el hígado

Enfermedades hereditarias oculares

- Amaurosis congénita de Leber (LCA): Se llevó a cabo el primer ensayo clínico in vivo en humanos para corregir la mutación en el gen CEP290, produciendo mejoras visuales en algunos participantes.
- Retinitis pigmentosa: En experimentos con células madre y organoides retinianos, CRISPR-Cas9 ha permitido restaurar la función de proteínas esenciales para la visión

Enfermedades neurodegenerativas

- Enfermedad de Huntington y Alzheimer: Se explora la edición de genes responsables en células y modelos animales con el objetivo de frenar el avance de estas afecciones.
- Esclerosis lateral amiotrófica (ELA): Experimentos en animales han logrado prolongar la vida y reducir síntomas al eliminar genes mutados causantes de la enfermedad

Enfermedades hereditarias en investigación

- Tay-Sachs y síndrome de X frágil: CRISPR-Cas9 se estudia para corregir mutaciones responsables de estas enfermedades en líneas celulares y modelos preclínicos.
- Diabetes tipo 1 (por autoinmunidad): Investigaciones buscan modificar la respuesta autoinmune para preservar células beta pancreáticas e incluso corregir mutaciones monogénicas asociadas

CONCLUSIONES

- ✓ CRISPR-Cas9 es una tecnología revolucionaria para la edición genética
Permite modificar secuencias específicas de ADN de manera precisa y eficiente en una gran variedad de organismos, utilizando la proteína Cas9 como "tijeras moleculares" y un ARN guía para dirigir el corte donde se requiere.
- ✓ El funcionamiento de CRISPR-Cas9 imita mecanismos naturales bacterianos
Emplea componentes derivados de sistemas inmunológicos de bacterias, reconociendo y cortando ADN en lugares muy específicos gracias a la complementariedad del ARN guía y la necesidad de la secuencia PAM, lo que garantiza alta selectividad y versatilidad.
- ✓ Las aplicaciones son amplias y en rápido crecimiento
CRISPR-Cas9 se utiliza en medicina y terapias génicas para tratar enfermedades hereditarias y cáncer, en investigación biomédica para crear modelos celulares y animales, así como en agricultura para mejorar cultivos y ganado. Además, tiene potencial para conservación ambiental y biotecnología industrial.
- ✓ Las regulaciones difieren según el país y el tipo de edición
Mientras algunos países permiten la investigación y terapias somáticas bajo control estricto, la edición de líneas germinales humanas suele estar prohibida o fuertemente regulada por razones éticas. En agricultura y biomedicina, el uso varía ampliamente, reflejando factores científicos y sociales.
- ✓ CRISPR-Cas9 ofrece oportunidades terapéuticas prometedoras
Se ha demostrado su eficacia en la corrección de mutaciones responsables de enfermedades como anemia falciforme, beta-talasemia, distrofia muscular,

fibrosis quística, y algunas patologías oculares y neurodegenerativas, logrando avances significativos tanto a nivel preclínico como en ensayos clínicos recientes.

BIBLIOGRAFÍAS

- Lu, C., Tang, D., Zhang, J., Zhou, Y., Jiang, Y., Wang. (2023). CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), Article 109. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7>
- Kolanu, N. D. (2024). *CRISPR–Cas9 gene editing: Curing genetic diseases by inherited epigenetic modifications*. *Global Medical Genetics*, 11(1), 113–122. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1785234>
- Li, T., Yang, Y., & Qi, T. (2023). **CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects**. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7>
- Asmamaw, M., & Zawdie, B. (2021). *Mechanism and Applications of CRISPR/Cas-9-Mediated Genome Editing*. *Biologics: Targets & Therapy*, 15, 353–361. <https://doi.org/10.2147/BTT.S326422>
- Vaglio-Cedeño, C., Rodríguez, E. J., & Morales, F. (2023). Clinical Applications of the CRISPR-Cas Tool. *Acta Médica Costarricense*, 65(3), 113–123. Recuperado el 13 de julio de 2025, de https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022023000300113
- Gostimskaya, I. (2022). *CRISPR-Cas9: A history of its discovery and ethical considerations of its use in genome editing*. *Biochemistry (Moscow)*, 87(8), 777–788. <https://doi.org/10.1134/S0006297922080090>