



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MEDICINA HUMANA

8° SEMESTRE

BIOLOGIA MOLECULAR

DOCENTE:

DR.JOSE MIGUEL CULEBRO RICARLDI

ALUMNO:

MARIO FREDY RUIZ ALFARO

TUXTLA GUTIERREZ CHIAPAS , NOVIEMBRE DE 2020.

Técnica CRISPR-Cas9

La novedosa técnica está revolucionando la ingeniería genética.

La ingeniería genética está experimentando un impulso renovador. Una década después del Proyecto del Genoma Humano, que no rindió todos los frutos esperados, ha irrumpido una técnica cuyas posibilidades parecen infinitas. CRISPR/Cas9, unas tijeras moleculares que modifican el ADN en puntos escogidos con una precisión sin precedentes, está generando nuevas esperanzas. No obstante, el método no se halla exento de problemas. Los efectos no deseados que puede provocar, las limitaciones técnicas y las objeciones éticas representan importantes obstáculos de la edición genética.

Como funciona

La técnica de edición genética CRISPR/Cas9 se basa en un complejo sistema inmunitario de las bacterias que les protege contra los virus. Se trata de una inmunidad adquirida, o adaptativa, que recuerda las secuencias de ADN de los patógenos de ataques anteriores y corta su ADN en caso de una nueva infección.

Es precisamente esta combinación de reconocimiento y corte la que utiliza la técnica CRISPR/Cas9. En la variante más simple, se inyecta en la célula ARN que codifica una proteína llamada Cas9 y una secuencia de reconocimiento. La célula emplea el ARN para sintetizar la proteína, la cual se pone a trabajar junto con el ARN de reconocimiento añadido: Cas9 corta el ADN de doble cadena exactamente donde el fragmento de ARN asociado le indica que lo haga. Dado que es posible sintetizar artificialmente cualquier secuencia de ARN, tal combinación permite cortar cualquier genoma en cualquier lugar, al menos teóricamente.

Las llamadas secuencias CRISPR, presentes en el material genético de las bacterias, se conocen desde la década de 1980. El microbiólogo Francisco J. M. Mojica, de la Universidad de Alicante, contribuyó en una parte fundamental a su descubrimiento y denominación. La abreviatura significa repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas, es decir, secuencias palindrómicas cortas repetidas que están separadas por otro material genético y que con frecuencia aparecen en el genoma en ubicaciones específicas. Resultó que el material genético que había entre las secuencias repetidas a menudo procedía de virus, lo que permitió deducir que CRISPR correspondía a un sistema que permitía a las bacterias defenderse de ellos.

El sistema CRISPR de la bacteria cosecha ADN vírico e integra partes de él entre las secuencias repetidas del genoma bacteriano. Como resultado, la célula produce ARN complementario del ADN vírico y lo ensambla con proteínas Cas. Si un virus intenta infectar de nuevo la célula con este ADN, el ARN reconoce el genoma del virus y, a continuación, las proteínas Cas lo cortan para que no vuelva a causar daños.

El origen de la técnica de edición genética se basa en el descubrimiento de que las proteínas Cas cortan cualquier ADN siempre que se les proporcione un ARN de reconocimiento adecuado, y esto es lo que hace CRISPR/Cas9. Después del corte, se confía en los mecanismos naturales de reparación de la célula, los cuales se ponen en marcha de forma espontánea.

Si en ese momento solo las dos partes del genoma se hallan separadas, interviene un mecanismo de reparación celular que las vuelve a conectar, aunque a menudo resulta impreciso y produce los llamados indeles, pequeños fragmentos de ADN que se insertan o eliminan en el punto de corte y que pueden inutilizar los genes implicados. Sin embargo, cuando el ADN flota libremente en la célula con los dos cabos sueltos, interviene otro sistema más preciso, denominado reparación por recombinación homóloga (HDR), que los vuelve a conectar y da lugar a cambios específicos en el genoma.

¿Cuáles son los problemas éticos?

Los expertos han estado debatiendo desde hace tiempo sobre los problemas éticos fundamentales asociados a la modificación genética en los seres humanos. Pero hasta ahora el debate había sido puramente hipotético, ya que los procedimientos eran demasiado burdos e imprecisos como para poderlos trasladar en serio en ensayos con humanos. Pero la edición genética permite en principio introducir cambios en el genoma con una elevada precisión. De hecho, ya en 2015, varios grupos de trabajo chinos informaron de que, mediante el método CRISPR/Cas9, habían intentado eliminar de embriones humanos ciertas enfermedades hereditarias. Reparar genes que provocan dolencias es actualmente la aplicación más obvia en los humanos, puesto que nadie puede objetar en contra de sus fines terapéuticos.

¿O en realidad sí? Los críticos temen que tales procedimientos hagan posponer aún más la definición de «defecto genético» hasta que todas las variantes genéticas, excepto las más necesarias, se consideren defectuosas y, por tanto, necesiten ser reparadas. El bebé de diseño, hecho a medida, el tema de muchas consideraciones más o menos útiles sobre la ética de las modificaciones en la línea germinal, aparecería así bajo el pretexto de la curación.

Sin embargo, el problema más urgente no son las posibles consecuencias de los bebés de diseño, sino, en primer lugar, las consecuencias que tales experimentos tendrán en vista del conocimiento extraordinariamente incompleto que se tiene de los efectos genéticos reales. Las investigaciones para crear un bebé a medida pueden conllevar décadas, pero no está claro si tal espera disuadirá a todo el mundo. Quizás tales experimentos simplemente se prohíban, como sucedió con unos experimentos de 2015 en los que se aumentaba la capacidad infecciosa de ciertos virus.

Por el contrario, la eliminación de enfermedades hereditarias ya se halla en la agenda. En algunos casos, la corrección de un solo un gen, o tal vez un solo alelo, probablemente será factible pronto. La mayoría de los expertos consideran que esta opción es éticamente justificable. Sin embargo, incluso en este caso existe el riesgo de que la intervención pueda tener consecuencias imprevisibles a largo plazo si, por ejemplo, el gen corregido se transmite a los descendientes y tiene en ellos efectos que nadie había previsto. En tiempo reciente, el sorprendente anuncio de un investigador chino de que había ayudado a nacer dos gemelas con el genoma editado para protegerlas del VIH despertó una enorme controversia.

En la actualidad, CRISPR/Cas9 y otros métodos relacionados ya están revolucionando todos los ámbitos en los que pueda tener interés la modificación genética. La edición genética resulta más fácil y más precisa que cualquier otra técnica diseñada hasta ahora.

¿Cuáles son las limitaciones de CRISPR/Cas9?

En su origen biológico, CRISPR/Cas9 es un instrumento de destrucción: una rotura en una doble hebra representa una intervención bastante drástica del genoma y, a menudo, no puede repararse sin dejar un daño permanente. Esta propiedad puede resultar útil cuando se pretende incapacitar un gen mediante los denominados indeles: pares de bases que se eliminan o se añaden y hacen que la sección del genoma resulta ilegible. Desafortunadamente, a veces también se producen indeles cuando se incorpora ADN adicional a través del sistema de reparación HDR.

Si se necesita practicar una modificación genética de alta precisión, como en las terapias génicas, las roturas de doble cadena del sistema CRISPR original son, por lo tanto, un problema fundamental que uno desea evitar. Las nuevas variantes de CRISPR/Cas9, por ejemplo, cortan solo una hebra, lo que reduce notablemente los indeles en lugares no deseados del genoma y mejoran mucho la precisión de la técnica.