

**Nombre del alumno:**

Rudy Ángel Osvaldo Vázquez  
Zamorano

**Nombre del profesor:**

Dr. Diego Ronaldo Martínez Guillen.

**Nombre del trabajo:**

“RESEÑA”

**Grado:** 4-º. Semestre.

**Grupo:** “A”

# CRISPR/CAS y el futuro de la edición de genes en enfermedades alérgicas e inmunológicas...

El sistema CRISPR/CAS utiliza un ARN químerico de guía única (sgRNA) para dirigir el S. pyogenes endonucleasa Cas9 (SpCas9) a una secuencia de ADN objetivo, se induce una rotura de doble cadena (DSB) usando sus dominios de nucleasa RuvC y HMC.

El sgRNA es una fusión de una parte de ARN dirigido de CRISPR (crRNA), que contiene una secuencia guía con repetitivos y una repetición directa corta, y una crRNA transactivadora auxiliar (tracrRNA).

Además del SpCas9 descrito originalmente, ortólogos Cas9 adicionales de otras bacterias (por ejemplo, S. aureus Cas9 [SaCas9] [1] y Cpf1 [5]) tienen una eficiencia de edición comparable y una mayor especificidad que SpCas9.

Una limitación del sistema CRISPR/Cas9 son las mutaciones fuera del objetivo causadas por SpCas9 en regiones de complementariedad parcial de ARN. Para superar esto, Cas9 nichase (Ecas9) [6] y dCas9 se fusiona con el dominio de nucleasa FokI dependiente de la dimerización [7, 8] mediante la introducción de mutaciones D10A y H840A en o ambos dominios de nucleasa de SpCas9, respectivamente.



CRISPR/Cas9

Se requiere ARNq dirigidos a cadenas diferentes para crear un DSB, lo que requiere la especificidad. En este contexto se ha generado una SP Cas9 modificada, una SP Cas9 de especificidad mejorada, con una escisión fuera del objetivo sustancialmente reducida y una actividad sólida de escisión en el objetivo.

El sistema CRISPR/Cas9 se ha utilizado ampliamente para la edición en el objetivo de genes de modelos animales y en terapias humanas, incluyendo la distrofia muscular por Duchenne (DMD), la fibrosis quística,  $\beta$  talasemia, catarata y fibrosis hereditaria tipo I.

El sistema CRISPR/Cas9 también se han utilizado con éxito para intervenir los virus del ADN, como el virus del Herpes simple 1 (HSV-1) [el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis B (VHB)].

Se puede utilizar como una plataforma flexible de unión a ADN para ARN para un control transcripcional preciso o para inducir un cambio epigenético represor/activador. Aunque la unión de Cas9 a las regiones promotoras puede



# CRISPR/CAS9

impedir moderadamente la transcripción y al intervenir la actividad de la ARN polimerasa, varios grupos de investigadores una notable excepción al fusión de dominios represivos transcripcionales, incluida la 1919 asociada a *Hydrophaga*.

En 2012, el grupo de Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier descubrió que el sistema CRISPR-Cas9 de *Streptococcus pyogenes* podía ser utilizado para editar genomas de células eucariotas y procariontes, lo que permitió la creación de un sistema de edición genómica (CRISPR-Cas9).

El sistema CRISPR-Cas9 funciona de la siguiente manera: el Cas9, una endonuclease, corta el ADN diana guiado por un ARN guía (gRNA) que se ha diseñado para ser complementario a una secuencia específica del ADN diana.

Una vez que el sistema CRISPR-Cas9 ha cortado el ADN diana, se puede introducir un nuevo fragmento de ADN que se integrará en el sistema CRISPR, lo que permitirá que el sistema sea utilizado para editar otros genes en el futuro. Este sistema de edición genómica ha revolucionado la biología molecular y tiene aplicaciones en medicina, agricultura y biotecnología.