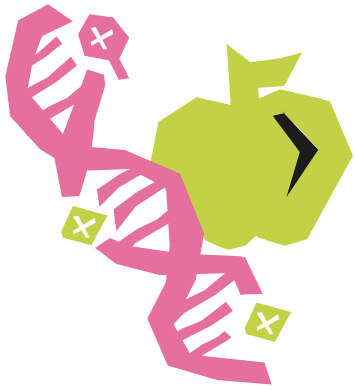
¿Qué es la edición génica?



Del uso de las "tijeras genéticas" a la incertidumbre de la modificación.

ELIZABETH BRAVO *

Se conoce como **edición génica** a un tipo de ingeniería genética que produce cambios específicos en el ADN de una célula u organismo en condiciones de laboratorio. Al resultado se le llama un **organismo genéticamente editado** (OGE). Esta técnica se llama también **edición genética** o **edición genómica** porque altera la función de sus genes y por tanto su genoma.

Existen distintas técnicas de edición genómica, entre ellas las llamadas CRISPR-Cas9, TALEN, ODM, pero una abrumadora mayoría de investigaciones trabajan con CRISPR/Cas9.

Cuando se usa CRISPR-Cas9, la edición genética empieza con una ruptura en la doble cadena de ADN en una ubicación específica del genoma.

La ruptura se produce por la acción de dos moléculas que se construyen en laboratorio: una es la proteína Cas9, que actúa como una especie de «tijera» genética, cortando las dos hebras del ADN en zonas específicas. La otra es un segmento de ARN (que se llama también ARN guía) prediseñada para conducir a la proteína Cas9 para que aplique el corte en el lugar elegido dentro del genoma.

Esta ruptura desencadena distintos mecanismos de reparación del ADN, porque el corte activa señales de alarma en la célula, ya que el ADN roto es peligroso para el organismo. Por lo tanto, la célula inicia una "reparación" de ADN.

Con esto se originan cambios en la secuencia 'editada': se puede adicionar, quitar, reordenar o cambiar nucleótidos en dicha ubicación del genoma, dependiendo de la configuración del experimento.

Debido a la naturaleza específica de la ruptura de la doble cadena de ADN y la modificación genética resultante, los promotores a estas nuevas tecnologías moleculares afirman que la edición genética es precisa, pues capacidad de la edición genética para determinar la ubicación de la modificación contrasta con las técnicas de modificación genética más antiguas, en las que el o los genes modificados genéticamente se insertan en ubicaciones del genoma de forma semi aleatoria.

Sin embargo, si bien la rotura inicial del ADN puede dirigirse a un punto específico del genoma, la "reparación" posterior se lleva a cabo por mecanismos de reparación propios de la célula y no puede ser controlada por el ingeniero genético. La reparación a menudo no es precisa. Puede provocar un "desorden cromosómico" en el genoma.[1]

* **Elizabeth Bravo Velásquez es ecuatoriana, bióloga y autora de numerosos artículos y libros sobre modificación genética. Es integrante de Acción Ecológica y coordinadora de la red por una América Libre de Transgénicos. ebravo@rallt.org**

[1] The Greens/EFA in the European Parllament (2022). Gene Editing, Myths and Realities. A guide through the smokescreen.

El proceso de reparación del ADN tras la creación de la rotura de doble cadena de ADN mediante la herramienta de edición genética (como CRISPR/Cas9) es inherentemente impreciso.

Esta imprecisión en la reparación del ADN se puede aprovechar intencionalmente para destruir la función de un gen nativo en un sitio previsto. Pero por otro lado, puede provocar daños no deseados en el ADN; esto es, mutaciones en ubicaciones genómicas distintas a las que se quería manipular, a las que se las llama **mutaciones fuera de objetivo.** Se pueden también producir además mutaciones no deseadas en el sitio de edición previsto, llamadas **mutaciones en el objetivo.**

Estas mutaciones no intencionadas, abarcan desde grandes deleciones, inserciones y reordenamientos del ADN, incluyendo fragmentaciones o reunificación aleatoria en los cromosomas, e incluso la pérdida de secuencias completas

LA EDICIÓN GÉNICA ES SIEMPRE UNA TÉCNICA DE MODIFICACIÓN GENÉTICA

Las tecnologías de edición génica son una forma de ***manipulación genética,*** por lo tanto, los organismos resultantes son ***genéticamente modificados.***

Se afirma comúnmente que la edición genética no implica la introducción de ADN extraño en el genoma y que la edición genética simplemente produce cambios que son similares a los que podrían suceder en la naturaleza, pero esto no es así. Aunque la modificación genética y el mejoramiento convencional dan lugar a la creación de nuevas variedades, son métodos distintos y no son intercambiables. La edición genética es claramente una técnica de modificación genética, con ingeniería genética y consecuencias en el genoma que no se darían en la naturaleza.

Como mencionamos antes, la edición genómica es un tipo de ingeniería genética a través de la cual se hacen cambios específicos en el ADN de una célula u organismo in vivo.

En este sentido, se pueden hacer algunas clarificaciones sobre estas nuevas tecnologías moleculares:

1. Las semillas "genéticamente editadas", son organismos genéticamente modificados, y por lo mismo no pueden considerarse como "semillas convencionales". Aunque las y los campesinos están mejorando y adaptando continuamente sus semillas en sus fincas, nunca son semillas genéticamente editadas. Estas técnicas tampoco las puede hacer un gran empresario agrario en sus campos.

2. Son tecnologías experimentales porque empezaron a investigarse hace poco tiempo, y hasta el momento no existe una producción masiva a nivel comercial hecha con semillas genéticamente editadas. Por lo tanto, son inherentemente experimentales. Al ser experimentales, son muchos los aspectos sobre su seguridad que no se conocen.

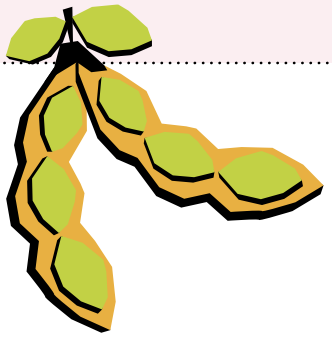
3. Estas nuevas tecnologías moleculares, llamadas en muchas regulaciones latinoamericanas "técnicas de mejoramiento de precisión", en realidad no son tan precisas y pueden ser peligrosas, ya que en el proceso de edición génica pueden ocurrir mutaciones y desarreglos genómicos, que entrañan riesgos para el medio ambiente, la salud humana y los ecosistemas. También pueden contaminar las semillas nativas y criollas, poniendo en riesgo el patrimonio genético agrícola.

4. En la aplicación de estas tecnologías a veces se añade al organismo manipulado, ADN foráneo, de manera intencional o no. Por lo que se trata entonces de organismos genéticamente modificados transgénicos, con todos los impactos graves en la biodiversidad y la salud humana, propios de los transgénicos. La edición génica comprende un conjunto de tecnologías que deben ser hechas en condiciones muy específicas y en laboratorios especializados, generalmente controlados por corporaciones biotecnológicas.

En la técnica de edición génica llamada SDN-3, se introducen secuencias de ADN recombinante de origen ajeno en el genoma de las plantas; es decir que aunque sea editado, el organismo resultante es un transgénico.

Pero aún si no se insertan secuencias genéticas ajenas, todos los organismos genéticamente editados son producto de ingeniería genética y como tales, genéticamente modificados, porque en todos se interviene la base material de la herencia que es el ADN, usando herramientas moleculares para producir inserciones, supresiones o alteraciones del material genético; y en todos se alteran las barreras fisiológicas naturales de reproducción o mutaciones naturales.

Todos estos nuevos organismos entrañan peligros a la salud y el ambiente, y están controlados por corporaciones biotecnológicas transnacionales.



INCERTIDUMBRES Y RIESGOS DE LA EDICIÓN GÉNICA

Estas nuevas tecnologías moleculares tienen sus propios ***riesgos e incertidumbres.*** Algunas de ellas incluyen las mismas técnicas de ingeniería genética previas (con sus propios impactos), pero además existen algunas preocupaciones adicionales graves.

Los procesos de edición genética ***introducen material genético*** extraño en las células, que ***puede integrarse inadvertidamente*** en el genoma. El ADN que se introduce en las células para realizar la edición genética se produce y se aísla de microorganismos (bacterias). El ADN de los microorganismos puede acabar integrándose, sin querer, en el genoma del organismo que se está editando genéticamente.

En la actualidad, la gran mayoría de la edición de genes vegetales mediada por CRISPR se lleva a cabo mediante técnicas de transgénesis "antigua", introduciendo plásmidos en células vegetales, que codifican la herramienta de edición genética.

Se pueden insertar intencionalmente genes o ADN extraños. Un tipo de organismos editados genéticamente (a los que a veces se hace referencia como SDN-3), son el resultado de la inserción intencional de un nuevo gen y por tanto son transgénicos.

Esto se consigue de la siguiente manera:

1. La herramienta de edición de genes identifica el sitio específico a cortar y realiza un corte de doble hebra en el ADN con la "tijera genética" (nucleasa).

2. Se inserta un gran fragmento de ADN extraño en el genoma del organismo objetivo en el lugar de la rotura del ADN de doble hebra. Este fragmento de ADN puede contener un gen completo u otros elementos genéticos (por ejemplo, secuencias reguladoras de genes) y actúa como plantilla para la reparación de la rotura del ADN de doble hebra, provocada por la "tijera genética".

De esta manera, el gen extraño u otros tipos de material genético de ADN se integran intencionalmente en el genoma de la planta para conferir un nuevo rasgo.

Esto significa que en el plásmido hay genes que codifican la enzima nucleasa y guían los elementos del ARN del complejo CRISPR/Cas. Una vez dentro de las células vegetales, estos genes se expresan, lo que da como resultado el ensamblaje de la herramienta de edición CRISPR/Cas, que luego puede continuar con su trabajo.

En estas circunstancias, el plásmido introducido en las células vegetales puede fragmentarse, insertándose estos fragmentos aleatoriamente en el genoma de la célula vegetal.[2]

Quienes desarrollan las semillas genéticamente editadas, a menudo pasan por alto la presencia del ADN extraño, y utilizan métodos de detección inadecuados. Como resultado, es fácil que haya ADN cromosómico o plásmido extraño en las semillas resultantes de edición génica, la que contiene material genético extraño.

Ese ADN extraño puede ser funcional, es decir, que codifica genes, lo que significa que puede producir una o más proteínas nuevas, con consecuencias desconocidas para el ambiente, la salud humana y los sistemas productivos.

LA EDICIÓN GÉNICA PUEDE PRODUCIR LOS MISMOS IMPACTOS QUE LOS TRANSGÉNICOS Y GENERAR PELIGROS ADICIONALES

LOS RIESGOS NO SE LIMITAN AL ADN AJENO

Los organismos genéticamente editados plantean riesgos que no se limitan a la presencia de ADN extraño. Las plantas y animales editados genéticamente pueden contener, y de hecho contienen, material genético extraño en sus genomas, ya sea intencionalmente o inadvertidamente debido a la imprecisión y debido a las limitaciones del proceso de edición genética.

Un conjunto de riesgos surge del cultivo de tejidos vegetales, que es una parte necesaria del proceso de elaboración de todos los transgénicos de estilo antiguo y de la gran mayoría de las plantas editadas genéticamente.

Se sabe que la técnica de cultivo de tejidos puede causar muchas mutaciones (daño al ADN). Un estudio separado encontró que la edición de genes CRISPR en arroz causó un gran número de mutaciones dentro y fuera del gen objetivo, aunque no se sabe si estas surgieron del cultivo de tejidos o de la transformación genética hecha a través de edición de genes o por otros elementos del proceso de edición de genes. Los investigadores advirtieron que "la comprensión de las incertidumbres y los riesgos relacionados con la edición del genoma es necesaria y crítica antes de que se establezca una nueva política global para la nueva biotecnología".[2]

CAMBIOS EN EL GENOMA

Otros estudios han demostrado que la tecnología de edición génica con CRISPR/Cas puede producir cambios estructurales en el genoma. Los cambios estructurales relacionados con la tecnología CRISPR/Cas, ocurre en los cromosomas con mucha más frecuencia en las regiones genómicas a las que se dirigen las «tijeras genéticas» de lo que ocurriría en condiciones naturales.[3]

[2] Ver por ejemplo, Kim J. Kim J.S. (2016). Bypassing GMO regulations with CRISPR gene editing. Nature Biotechnology 34:1014–1015. https://www.nature.com/articles/nbt.3680

[3] Biswas S. et al (2020). Investigation of CRISPR/Cas9-induced SD1 rice mutants highlights the importance of molecular characterization in plant molecular breeding. *Journal of Genetics and Genomics.* May 21. doi:10.1016/j.jgg.2020.04.004

MUTACIONES NO DESEADAS PROVOCADAS POR EDICIÓN GENÓMICA

Todos los métodos utilizados en edición genómica son propensos a cometer errores. Estos radican en la acción de las nucleasas sobre secuencias distintas a las que se pretenden editar.

Cada vez hay más estudios científicos en células humanas, animales y vegetales que demuestran que la edición genética no es precisa, sino que da lugar a numerosos errores genéticos, conocidos también como mutaciones no intencionales, que de hecho son daño al ADN). Estas se producen:

- en sitios no deseados del genoma (ubicaciones distintas a las identificadas para la edición)
- en el sitio deseado (en el sitio de edición previsto).
- Estas mutaciones incluyen grandes deleciones, inserciones y reordenamientos del ADN.[4]

DELECIÓN	INSERCIÓN	REORDENAMIENTOS DEL ADN
Es una mutación génica que se produce cuando se pierde un segmento de ADN. Puede ser tan pequeña como la eliminación de una sola base o tan grande como la pérdida de un cromosoma completo.	Es un tipo de mutación que consiste en agregar uno o más nucleótidos en una secuencia de ADN. Esto puede suceder en cualquier parte del ADN, y afectar desde un solo nucleótido o a una parte de un cromosoma.	Es un cambio en la estructura del ADN dentro de una célula. Puede ocurrir por la ruptura y reunión de segmentos de material cromosómico.

Estas mutaciones pueden conducir a la creación de nuevas secuencias genéticas que producen nuevas proteínas mutantes, con efectos no conocidos para los trabajadores agrícolas, que están en contacto directo con la planta manipulada, así como los trabajadores que participan en toda la cadena de valor (transporte, transformación, empacado, etc.). Se pone en peligro además la salud de los consumidores del organismo genéticamente editado.

Estas mutaciones pueden ocurrir en varias etapas del proceso de modificación genética ligada a la edición génica.

Las semillas editadas genéticamente, que pueden contener ADN extraño, incluso si no ha sido detectado, pueden cruzarse con variedades no transgénicas convencionales, criollas o nativas, produciendo una contaminación masiva de nuestro patrimonio genético.



[4] Agapito-Tenfen S.F. et al (2018). Revisiting risk governance of GM plants: The need to consider new and emerging gene-editing techniques.
Front Plant Sci. 2018;9. doi:10.3389/fpls.2018.01874