

---

Alumna: Laura Creus

Tutores: Jus López i Montserrat de Rocafiguera

# Édition génétique CRISPR: où en sommes-nous et où pouvons-nous arriver?

---

## Presentació

D'una banda, la principal motivació en triar el tema del treball és el meu interès cap a la biologia, i més concretament cap a la genètica. A més, com que tinc clar que vull estudiar alguna carrera relacionada amb aquests àmbits, vaig pensar que aquesta era una bona oportunitat per començar-me a endinsar en el tema. El factor que em va decantar cap a les CRISPR va ser la novetat d'aquesta tècnica i la seva versatilitat en els diferents sectors.

D'altra banda, vaig decidir redactar el treball en francès perquè faig Batxibac i vaig trobar que era una bona oportunitat per millorar la meua escriptura de cara a les proves externes franceses i per adquirir vocabulari de l'àmbit que més m'agrada. Els objectius del treball són principalment conèixer molt a fons aquesta nova tecnologia per poder definir en quin punt estem en relació amb ella i fins on podem arribar, tenint en compte els beneficis i els inconvenients que pot presentar.

## Metodologia

La metodologia que he seguit per tal d'assolir els objectius es basa en dues grans parts: la part teòrica i la pràctica. La part teòrica es basa sobretot en una recerca bibliogràfica dels conceptes bàsics d'aquesta tècnica, com són el seu funcionament,

---



---

els avantatges, els inconvenients, la seva història, etc. Pel que fa a la part més pràctica, està formada per la recerca de les aplicacions de les CRISPR que ja s'han posat en pràctica i d'aquelles que podran realitzar-se en un futur. Per organitzar aquesta part, l'he dividit en els diferents sectors on es pot aplicar, com la investigació, la medicina, l'agricultura, la ramaderia i el medi ambient. Per finalitzar la part pràctica he fet una anàlisi de tota la informació recollida en les aplicacions.

Pel que fa a les fonts que he consultat, aquestes són principalment articles científics, és a dir, fonts completament digitals, ja que els descobriments d'aquesta tècnica s'actualitzen molt ràpidament, de manera que les fonts analògiques es veien antiquades. Aquesta ha estat també la dificultat més important del treball, ja que era molt difícil estar al dia de les informacions; de manera que el treball reflecteix la informació que els investigadors saben en el moment de la seva redacció.

### **Cos del treball**

La tècnica CRISPR és una tècnica molt innovadora d'edició genètica capaç d'editar el genoma de qualsevol cèl·lula d'una manera molt precisa. Es basa en un sistema de defensa que presenten alguns bacteris i funciona de la manera següent: quan un virus infecta un bacteri, aquest últim incorpora una part de la informació genètica del virus dins el seu ADN, de manera que si el virus entra en el bacteri per segon cop, el bacteri ho detecta i fa una seqüència d'ARN complementària a la part d'ADN que havia copiat del virus. Aquesta seqüència s'uneix al complex cas9 (proteïna capaç de tallar) i l'ARN s'ajunta a la part complementària de la seva seqüència del genoma del virus, fet que activa la proteïna cas9 i aquesta talla.

Alguns dels avantatges que presenta són la seva simplicitat, el baix cost, la capacitat d'editar més d'una part del genoma alhora i la seva versatilitat.

Tot i així, encara presenta grans inconvenients, com la baixa especificitat, els problemes que produeix amb el gen p53, les al·lèrgies que pot causar, la poca eficàcia, les controvèrsies ètiques que hi ha encara i la guerra de patents.

### *Investigació*

Aquesta tècnica ja s'ha començat a aplicar en àmbits com el de la recerca, on s'ha utilitzat per crear models animals per fer investigació (com ara ratolins) i per causar mutacions per avaluar determinats gens, el que coneixem com a mutagènesi. Pel que fa a les perspectives de futur en la investigació, es preveu l'aplicació de les CRISPR com a monitor genètic.

### *Medicina*

Pel que fa a les fites aconseguides, els científics han aconseguit curar o millorar la situació d'algunes malalties de manera *ex vivo*. Alguns exemples són la distròfia

---

---

muscular de Duchenne, la miocardiopatia hipertròfica o la millora de la situació de cèl·lules canceroses. D'altra banda, els investigadors han curat malalties en ratolins, com ara l'hemofília A, la fenilcetonúria o malalties pulmonars.

Altres èxits, a part de la cura de malalties, són el transplantament d'òrgans animals en humans i la creació de cèl·lules pluripotents universals que no causen rebuig. Pel que fa les perspectives de futur, hi trobem la millora de la teràpia gènica i la cel·lular per tal de poder-les posar en pràctica en pacients; millorar les tècniques que ja s'han posat en pràctica en pacients, com el transplantament d'òrgans animals, i posar en pràctica en humans la cura de malalties que fins ara només s'ha aplicat en animals. En relació amb els bacteris resistents als antibiòtics, una perspectiva és l'elaboració d'un mètode per aplicar els descobriments de l'epístasi negativa per poder eliminar-los. Un cas molt similar a aquest és la plataforma de diagnòstics SHERLOCK, la qual ha d'acabar de desenvolupar-se per tal de ser fiable.

En relació amb les perspectives de futur, que inclouen l'edició d'embrions humans, són encara incertes a causa de les restriccions ètiques. Tot i que He Jiankui ho ha ignorat, treballar amb embrions humans és encara il·legal.

### *Agricultura i ramaderia*

Pel que fa als èxits en aquest sector, són més nombrosos que els de la medicina, ja que les restriccions ètiques no són tan estrictes. És per aquesta raó que els científics ja han aconseguit curar completament infeccions com el virus de la síndrome reproductora i respiratòria porcina, han aconseguit fer vaques resistents a la tuberculosi i han generat arròs resistent a la radioactivitat i plantes resistents a la sequera.

En relació amb les perspectives de futur, encara que les restriccions ètiques amb els animals i les plantes no siguin tan estrictes com les dels humans quan es tracta de productes que seran consumits per nosaltres aquestes restriccions esdevenen molt més rígides. De manera que les perspectives de futur dins d'aquest sector són incertes. Un exemple d'aquest fet és el blat sense gluten, el qual ha estat creat amb èxit, però encara falta analitzar-lo bé per poder assegurar que no ens pot provocar problemes de salut. Així doncs, els objectius en un futur aniran lligats a l'anàlisi d'aquests productes per al consum humà, per tal de poder-los incloure dins la nostra vida quotidiana al més aviat possible.

Una altra perspectiva seria unificar les regulacions de la circulació d'aquests productes en els diferents països, ja que de moment hi ha regulacions diferents per a cada país, fet que retarda molt la seva comercialització.

### *Medi ambient i altres*

En aquest sector les aplicacions són molt més reduïdes, de manera que encara no podem considerar que hi hagi èxits.

---

---

La principal perspectiva de futur en el medi ambient és l'erradicació de malalties que es propaguen mitjançant vectors, com és el cas dels mosquits de la malària. Aquest fet podria evitar molts morts; tot i així, introduir una nova espècies dins un ecosistema pot tenir conseqüències molt greus. De manera que l'ambició per al futur és sobretot l'estudi de les conseqüències d'aquest mètode per poder posar-lo en pràctica al més aviat possible.

Una altra possibilitat d'aquesta tècnica en un futur seria ressuscitar espècies extingides, tot i així això encara és ciència-ficció, ja que la majoria dels científics creuen que hi ha problemes més urgents.

### **Conclusió**

Fa pocs anys, la tecnologia CRISPR només era coneguda per una petita part dels científics, mentre que actualment és un dels descobriments més importants dels últims anys, ja que ha canviat completament l'edició genètica i està previst que continuï evolucionant en un futur, fins al punt que serà present en la nostra vida quotidiana per resoldre molts dels problemes que avui en dia són una gran preocupació per als científics.

Les seves ambiciosos perspectives de futur són degudes a la gran quantitat d'avantatges que presenta respecte a altres tècniques. Tot i així, encara té importants inconvenients que retarden i compliquen la seva aplicació en pacients.

En el moment actual estem en un punt en què els científics han començat a utilitzar aquesta tècnica en diferents àmbits lligats sobretot amb la recerca, l'agricultura i la ramaderia. Tot i així, pel que fa a la medicina i als productes destinats al consum humà, els científics encara han d'experimentar i analitzar més els possibles riscos que hi pot haver, ja que abans d'aplicar-la en humans ha de passar un seguit de proves que garanteixin la seva seguretat i eficàcia.

En tot cas, el que està clar és que la tècnica CRISPR ja ha aconseguit canviar la nostra percepció d'edició genètica actual i ho farà encara més, ja que les oportunitats que obre aquesta tècnica són inimaginables, i de ben segur que els científics només en coneixen una petita part.

### **Webgrafia**

Alberto Morán (2015). *¿Qué es la tecnología CRISPR/Cas9 y cómo nos cambiará la vida?* [en línia]. [Consulta: 25 agost 2019]. Disponible a: <<http://www.dciencia.es/que-es-la-tecnologia-crispr-cas9/>> – Alberto Morán (2018). *Nuevos usos de la tecnología CRISPR: El diagnóstico* [en línia]. [Consulta: 19 setembre 2019]. Disponible a: <<http://www.dciencia.es/novedades-sobre-crispr/>> – Alejandra Folgarait (2017). *Corrigen gen de la miocardiopatia hipertròfica en embriones humanos* [en línia]. [Consulta: 8 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.sac.org.ar/actualidad/corri->

---

---

gen-gen-de-la-miocardiopatia-hipertrofica-en-embriones-humanos/> – América Valenzuela (2018). *El fin de la guerra por la patente de CRISPR, el invento del siglo* [en línea]. [Consulta: 22 agost 2019]. Disponible a: <<https://www.elindependiente.com/futuro/2018/09/14/golpe-a-berkeley-en-la-guerra-de-patentes-por-el-invento-cientifico-del-siglo/>> – Amparo Tolosa (2018). *El Instituto Broad gana la batalla por las patentes CRISPR en EEUU* [en línea]. [Consulta: 20 agost 2019]. Disponible a: <[https://genotopia.com/genetica\\_medica\\_news/crispr-patente/](https://genotopia.com/genetica_medica_news/crispr-patente/)> – Ana María Belinchon (2017). *Tecnología CRISPR: aplicaciones y límites de la edición genómica en humanos* [en línea]. [Consulta: 1 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.efesalud.com/edicion-genomica-humanos/>> – Ana Solteras (2018). *CAR T contra el cáncer hematológico: esperanza para algunos casos irreversibles* [en línea]. [Consulta: 6 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.efesalud.com/car-t-cancer-hematologia-leucemia>> – Antonio Álvarez Rodríguez (2019). «*El CRISPR ha revolucionado la agricultura y la ganadería*», *Lluís Montoliú* [en línea]. [Consulta: 9 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.agronewscastillayleon.com/el-crispr-ha-revolucionado-la-agricultura-y-la-ganaderia-lluis-montoliu>> – Arancha Martínez (2019). *CRISPR-Cas, ni unicornios ni dinosaurios* [en línea]. [Consulta: 10 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.innovagri.es/actualidad/crispr-cas-ni-unicornios-ni-dinosaurios.html>> – Barangou, R.; Fremaux, C.; Deveau, H.; Richards, M.; Boyaval, P.; Moineau, S.; Romero, D. A.; Horvath, P. (2007). CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. 23;315(5819):1709-12. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379808>> – Bernardo Álvarez (2017). *The CRISPR-Cas9 Revolution: an Approximation of Genome Editing from a Bioethical and Human Rights Perspective* [en línea]. [Consulta:29 agost 2019]. Disponible a: <<https://revistas.comillas.edu/index.php/bioetica-revista-iberoamericana/article/view/7653/8462>> – Bolotin, A.; Quinquis, B.; Renault, P.; Sorokin, A.; Ehrlich, S. D.; Kulakauskas, S.; Lapidus, A.; Goltsman, E. *et al.* (2004). Complete sequence and comparative genome analysis of the dairy bacterium *Streptococcus thermophilus*. 22(12):1554-8. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543133>> – Bruno Martín. *La edición genética elimina una población de mosquitos transmisores de malaria* [en línea]. [Consulta: 2 octubre 2019]. Disponible a: <[https://elpais.com/elpais/2018/09/21/ciencia/1537540615\\_787739.html](https://elpais.com/elpais/2018/09/21/ciencia/1537540615_787739.html)> – Burkard, C.; Opriessnig, T.; Mileham, A. J.; Stadejek, T.; Ait-Ali, T.; Lillo, S. G.; Whitelaw, C. B. A.; Archibald, A. L. (2018). Pigs Lacking the Scavenger Receptor Cysteine-Rich Domain 5 of CD163 Are Resistant to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus 1 Infection. 92(16). pii: e00415-18. doi: 10.1128/JVI.00415-18. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29925651>> – Chilebio (2018). *Edición genética para luchar contra las «super bacterias» resistentes a antibióticos* [en línea]. [Consulta: 7 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.chilebio.cl/2018/09/27/edicion-genetica-para-luchar-con>

---

---

tra-las-super-bacterias-resistentes-a-antibioticos/> – Colleen M. Courtney, Samuel M. Goodman, Toni A. Nagy, Max Levy, Pallavi Bhusal, Nancy E. Madinger, Corrella S. Detweiler, Prashant Nagpal, and Anushree Chatterjee (2017). Potentiating antibiotics in drug-resistant clinical isolates via stimuli-activated superoxide generation. Vol. 3, no. 10, e1701776. Disponible a: <<https://advances.sciencemag.org/content/3/10/e1701776?intcmp=trendmd-adv>> – Deuse, T.; Hu, X.; Gravina, A. *et al.* Hypoimmunogenic derivatives of induced pluripotent stem cells evade immune rejection in fully immunocompetent allogeneic recipients. *Nat Biotechnol* 37, 252-258 (2019) doi:10.1038/s41587-019-0016-3. Disponible a: <<https://www.nature.com/articles/s41587-019-0016-3>> – DIARIO VASCO (2017). *CRISPR ayuda a prevenir enfermedades degenerativas de la retina* [en línea]. [Consulta: 3 setiembre]. Disponible a: <<http://www.begisare.org/el-crispr-ayuda-a-prevenir-enfermedades-degenerativas-de-la-retina/>> – Elitza Deltcheva, Krzysztof Chylinski, Cynthia M. Sharma, Karine Gonzales, Yanjie Chao, Zaid A. Pirzada, Maria R. Eckert, Jörg Vogel, Emmanuelle Charpentier (2011). CRISPR RNA maturation by *trans*-encoded small RNA and host factor RNase III. 471(7340): 602-607. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070239/>> – Emal Leshia, Gang Wang, Yonglun Luo, Yubo Qing, Deling Jiao, Heng Zhao, Xiaoyang Zhou, Shouqi Wang, Hong Wei, Marc Güell, George M. Church, Luhan Yang *et Al.* (2017). Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. Vol. 357, Issue 6357, p. 1303-1307. Disponible a: <<https://science.sciencemag.org/content/357/6357/1303>> – EUROPA PRESS (2018). *La técnica CRISPR/Cas9 suprime la infección de malaria en mosquitos* [en línea]. [Consulta: 3 octubre 2019]. Disponible a: <<https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-tecnica-crispr-cas9-suprime-infeccion-malaria-mosquitos-20180309072935.html>> – F. Ann Ran, Patrick D. Hsu, Jason Wright, Vineeta Agarwala, David A. Scott, Feng Zhang (2013). Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nature Protocols* volume 8, p. 2281-2308. Disponible a: <<https://www.nature.com/articles/nprot.2013.143>> – F. Antama (2017). *Conceptos básicos sobre el CRISPR, la nueva herramienta de edición genética* [en línea]. [Consulta: 1 octubre 2019]. Disponible a: <<http://fundacion-antama.org/investigadores-presentan-aplicaciones-de-crispr-cas-en-cultivos-hortícolas/>> – Francis Mojica (2018). *Aplicaciones y regulaciones del CRISPR* [en línea]. [Consulta: 19 agosto 2019]. Disponible a: <<http://fundacion-antama.org/aplicaciones-y-regulacion-del-crispr-por-francis-mojica/>> – Futurizable (2017). *Qué es CRISPR y por qué es tan importante para nuestro futuro?* [en línea]. [Consulta: 19 agosto 2019]. Disponible a: <<https://futurizable.com/crispr/>> – George M. Church, Luhan Yang (2017). Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science*, 357 (6357), 1303-1307. [Consulta: 6 setiembre 2019]. Disponible a: <<https://science.sciencemag.org/content/357/6357/1303>> – Gero Hütter, M. D.; Daniel Nowak, M. D.; Maximilian Mossner, B. S.; Susanne Ganepola *et al.* (2009).

---

---

Long-Term Control of HIV by *CCR5* Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. *The new England Journal of Medicine*. 360:692-698 DOI: 10.1056/NEJMoa0802905. Disponible a: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0802905>> – Heidi Ledford (2018). *Los errores de la técnica CRISPR* [en línea]. [Consulta: 22 agost 2019]. Disponible a: <<https://www.investigacionyciencia.es/noticias/los-errores-de-la-technica-crispr-16618>> – Huaqiang Yang & Zhenfang Wu (2018). Genome Editing of Pigs for Agriculture and Biomedicine. 9: 360. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131568/>> – Ishino, Y.; Shinagawa, H.; Makino, K.; Amemura, M.; Nakata, A. (1987). Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. 169(12):5429-33. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3316184>> – Jackson Bryan (2019). *Using CRISPR to resurrect the dead* [en línea]. [Consulta: 7 octubre]. Disponible a: <<https://www.cnet.com/features/using-crispr-to-resurrect-the-dead/>> – Janice, S. Chen; Enbo, M. A.; Lucas, B. Harrington; Maria Da Costa; Xinran Tian; Joel M. Palefsky; Jennifer A. Doudna (2018). CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science*. Disponible a: <<https://science.sciencemag.org/content/360/6387/436>> – Javier Jiménez (2017). *Problemas en el paraíso genómico: el uso de CRISPR puede causar mutaciones no deseadas* [en línea]. [Consulta: 23 agost 2019]. Disponible a: <<https://www.xataka.com/medicina-y-salud/problemas-en-el-paraíso-genómico-el-uso-de-crispr-puede-causar-cientos-de-mutaciones-no-deseadas>> – Javier Jiménez (2018). *CRISPR se topa con un nuevo problema: dos estudios asocian la herramienta de edición genética con mayor riesgo de cáncer* [en línea]. [Consulta: 25 agost 2019]. Disponible a: <<https://www.xataka.com/medicina-y-salud/batallas-secretas-crispr-dentro-cada-celula-qui-za-mayor-reto-actual-sea-no-ir-demasiado-deprisa>> – Jinek, M.; Chylinski, K.; Fonfara, I.; Hauer, M.; Doudna, J. A.; Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. 337(6096):816-21. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745249>> – Joana Oliveira (2019). *Las maneras más innovadoras de utilizar CRISPR* [en línea]. [Consulta: 6 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/biociencias/las-maneras-mas-innovadoras-de-utilizar-el-crispr/>> – Jonathan S. Gootenberg; Omar O. Abudayyeh; Jeong Wook Lee; Patrick Essletzbichler; Aaron J. Dy; Julia Joung; Vanessa Verdine; Nina Donghia; Nichole M. Daringer; Catherine A. Freije; Cameron Myhrvold; Roby P. Bhattacharyya; Jonathan Livny; Aviv Regev; Eugene V. Koonin; Deborah T. Hung; Pardis C. Sabeti; James J. Collins; Feng Zhang. *Science*. Author manuscript; available in PMC 2017 Jul 25. – Jonathan S. Gootenberg; Omar O. Abudayyeh; Max J. Kellner; Julia Joung; James J. Collins; Feng Zhang (2018). Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6. *Science*. Disponible a: <<https://science.sciencemag.org/content/360/6387/439>> – Jorge G. De Opazo (2017).

---



---

*CRISPR, el futuro de la biotecnología agrícola* [en línea]. [Consulta: 8 setembre 2018]. Disponible a: <<https://lahuertadigital.es/crispr-biotecnologia-agricola/>> – José Joaquín Serrano (2015). *CRISPR/ cas9: la enésima revolución* [en línea]. [Consulta: 7 setembre 2019]. Disponible a: <<http://www.encuentros.uma.es/encuentros152/crispr.pdf>> – Karen Weintraub (2019). *Los órganos de cerdo CRISPR ya se están trasplantando en monos* [en línea]. [Consulta: 6 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.technologyreview.es/s/11233/los-organos-de-cerdos-crispr-ya-se-estan-trasplantando-en-monos>> – Kyros Kyrou; Andrew M. Hammond; Roberto Galizi; Nace Kranjc; Austin Burt; Andrea K. Beaghton; Tony Nolan; Andrea Crisanti (2018). A CRISPR-Cas9 gene drive targeting *doublesex* causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nature Biotechnology* volume36, pages1062-1066. Disponible a: <<https://www.nature.com/articles/nbt.4245>> – LARONDA, M.; RUTZ, A.; XIAO, S. *et al.* A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. *Nat Commun* 8, 15261 (2017) doi:10.1038/ncomms15261. Disponible a: <<https://www.nature.com/articles/ncomms15261>> – Leslie K. Ferrarelli (2018). CRISPR, cancer, and p53. *Science Signaling* 17 Jul 2018: Vol. 11, Issue 539, eaau7344 DOI: 10.1126/scisignal.aau7344. Disponible a: <<https://stke.sciencemag.org/content/11/539/eaau7344>> – Li Tang; Bigang Mao; Yaokui Li; Qiming Lv; Liping Zhang; Caiyan Chen; Hanjie He; Weiping Wang; Xiongfeng Zeng; Ye Shao; Yinlin Pan; Yuanyi Hu; Yan Peng; Xiqin Fu; Hongqing Li; Shitou Xia; Bingran Zhao (2017). Knockout of *OsNramp5* using the CRISPR/Cas9 system produces low Cd-accumulating *indica* rice without compromising yield. 7: 14438. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5663754/>> – Lluís Montoliu (2018). *Del deseo a la realidad: la edición genética (aún) no está preparada para tratar con pacientes* [en línea]. [Consulta: 25 agost 2019]. Disponible a: <<https://www.agenciasinc.es/Opinion/Del-deseo-a-la-realidad-la-edicion-genetica-aun-no-esta-preparada-para-tratar-a-pacientes>> – LLUÍS MONTOLIU (2018). *El penúltimo problema para las CRISPR se llama p53* [en línea]. [Consulta: 25 agost 2019]. Disponible a: <<https://naukas.com/2018/06/12/penultimo-problema-las-crispr-se-llama-p53/>> – Lluís Montoliu (2018). *Ha surgido un problema con CRISPR, però es un acicate para descubrir nuevas proteínas para la edición de genes* [en línea]. [Consulta: 26 agost 2019]. Disponible a: <<http://www.dicyt.com/noticias/lluis-montoliu-ha-surgido-un-problema-con-crispr-pero-es-un-acicate-para-descubrir-nuevas-proteinas-para-la-edicion-de-genes>> – Luciano A. Marraffini & Erik J. Sontheimer (2011). CRISPR interference: RNA-directed adaptive immunity in bacteria and archaea. 11(3): 181-190. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928866/>> – Makarova, K. S.; Grishin, N. V.; Shabalina, S. A.; Wolf, Y. I.; Koonin, E. V. (2006). A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery,

---

---

functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. 16;1:7. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545108>> – Makarova, K. S.; Haft, D. H.; Barrangou, R.; Brouns, S. J.; Charpentier, E.; Horvath, P.; Moineau, S.; Mojica, F. J.; Wolf, Y. I.; Yakunin, A. F.; Van Der Oost, J.; Koonin E. V. (2011). Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems. 9(6):467-77. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552286>> – Manuel Nieves-Cordones (2017). *La técnica CRISPR permite obtener cultivos resistentes a la contaminación radioactiva* [en línea]. [Consulta: 3 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/la-red-de-la-memoria-712/la-technica-crispr-permite-obtener-cultivos-resistentes-a-la-contaminacion-radioactiva-15541>> – María Fernanda Lammoglia-Cobo; Ricardo Lozano-Reyes; César Daniel García-Sandoval; Cynthia Michelle Avilez-Bahena; Violeta Trejo-Reveles; Rodrigo Balam Muñoz-Soto; César López-Camacho (2018). *La revolución en ingeniería genética: sistema CRISPR/Cas*. 5 (2), 116-128. Disponible a: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/invd/ir-2016/ir162e.pdf>> – Martín Bonfil Olivera (2015). *Editar el genoma* [en línea]. [Consulta: 20 agosto 2019]. Disponible a: <<https://www.milenio.com/opinion/martin-bonfil-olivera/la-ciencia-por-gusto/editar-el-genoma>> – Mojica, F. J.; Díez-Villaseñor, C.; Soria, E.; Juez, G. (2000). Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. 36(1):244-6. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10760181>> – Mojica, F. J.; Juez, G.; Rodríguez-Valera, F. (1993). Transcription at different salinities of *Haloflex mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. 9(3):613-21. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8412707>> – Niu, D.; Wei, H. J.; Lin, L.; George, H.; Wang, T.; Lee, I. H.; Zhao, H. Y.; Wang, Y.; Kan, Y.; Shrock, E.; Lesha, E.; Wang, G.; Luo, Y.; Qing, Y.; Jiao, D.; Zhao, H.; Zhou, X.; Wang, S.; Wei, H.; Güell, M.; Church, G. M.; Yang, L. (2017). Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. 357(6357):1303-1307. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28798043>> – Nuño Domínguez (2017). *Científicos de varios países corrigen una enfermedad hereditaria en embriones humanos* [en línea]. [Consulta: 4 setembre 2019]. Disponible a: <[https://elpais.com/elpais/2017/08/02/ciencia/1501686268\\_317282.html](https://elpais.com/elpais/2017/08/02/ciencia/1501686268_317282.html)> – Observatorio De Bioética (2015). *Utilizar combinadamente las técnicas del impulso genético y las CRISPR cas9 podría afectar al ecosistema* [en línea]. [Consulta: 7 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.observatoriobioetica.org/2015/12/crispr-cas9-e-impulso-genetico/11234>> – Observatorio De Bioética (2018). *La segunda cumbre internacional sobre la edición del genoma humano recomienda trazar el camino hacia la edición genética germinal* [en línea]. [Consulta: 7 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.observatoriobioetica.org/2018/12/la-segunda-cumbre-internacional-sobre-edicion-del-genoma-humano-recomienda-trazar-el-camino-hacia-la-edicion-genetica-germinal/29214>> – Ob-

---

---

servatorio de Bioética Ucv (2015). *La edición genómica denominada CRISPR: consideraciones biomédicas y éticas* [en línea]. [Consulta: 27 agost 2019]. Disponible a: <<http://www.observatoriobioetica.org/2015/10/la-edicion-genomica-denomian-da-crispr-cas9-consideraciones-biomedicas-y-eticas/10075>> – Observatorio de Bioética Ucv (2019). *Promesas de CRISPR: últimos avances en terapia génica* [en línea]. [Consulta: 5 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.observatoriobioetica.org/2019/04/promesas-de-crispr-ultimos-avances-en-terapia-genica/30257>> – Otoupal, P.b.; Cordell, W.t.; Bachu, V. *et al.* Multiplexed deactivated CRISPR-Cas9 gene expression perturbations deter bacterial adaptation by inducing negative epistasis. *Commun Biol* 1, 129 (2018) doi:10.1038/s42003-018-0135-2. Disponible a: <<https://www.nature.com/articles/s42003-018-0135-2>> – Park, C. Y.; Kim, D. H.; Son, J. S.; Sung, J. J.; Lee, J.; Bae, S.; Kim, J. H.; Kim, D. W.; Kim, J. S. (2015). Functional Correction of Large Factor VIII Gene Chromosomal Inversions in Hemophilia A Patient-Derived iPSCs Using CRISPR-Cas9. *17(2)*:213-20. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26212079>> – Partridge, E.; Davey, M.; Hornick, M. *et al.* An extra-uterine system to physiologically support the extreme premature lamb. *Nat Commun* 8, 15112 (2017) doi:10.1038/ncomms15112. Disponible a: <<https://www.nature.com/articles/ncomms15112>> – Pilar González (2018). *CRISPR, ¿en qué punto estamos?* [en línea]. [Consulta: 3 setembre]. Disponible a: <<https://www.efesalud.com/crispr-enfermedades-geneticas/>> – Published in final edited form as: Science. 2017 Apr 28; 356(6336): 438-442. Published online 2017 Apr 13. doi: 10.1126/science.aam9321. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5526198/>> – rasmus o. bak; daniel p. dever & matthew h. porteus (2018). CRISPR/Cas9 genome editing in human hematopoietic stem cells. *Nature Protocols* volume 13, p. 358-376. Disponible a: <<https://www.nature.com/articles/nprot.2017.143>> – RTVE (2017). *Científicos chinos desarrollan vacas resistentes a la tuberculosis* [en línea]. [Consulta: 10 setembre 2019]. Disponible a: <<http://www.rtve.es/noticias/20170201/cientificos-chinos-desarrollan-vacas-resistentes-tuberculosis/1483760.shtml>> – SAMUEL H. STERNBERG (2018). *La revolución biológica de la edición genética con tecnología CRISPR* [en línea]. [Consulta: 10 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.bbvaopenmind.com/articulos/la-revolucion-biologica-de-la-edicion-genetica-con-tecnologia-crispr/>> – Sánchez-León, S.; Gil-Humanes, J.; Ozuna, C. V.; Giménez, M. J.; Sousa, C.; Voytas, D. F.; Barro, F. (2018). Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *16(4)*:902-910. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28921815>> – SARA REARDON (2015). *Gene-editing record smashed in pigs* [en línea]. [Consulta: 7 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.nature.com/news/gene-editing-record-smashed-in-pigs-1.18525>> – Shan, Q.; Wang, Y.; Li, J.; Gao, C. (2014). Genome editing in rice and wheat using the CRISPR/Cas system. *9(10)*:2395-410. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232936>> – Smithies, O.;

---

---

Gregg, R.; Boggs, S. *et al.* Insertion of DNA sequences into the human chromosomal -globin locus by homologous recombination. *Nature* 317, 230-234 (1985) doi:10.1038/317230a0. Disponible a: <<https://www.nature.com/articles/317230a0>> – Sociedad Argentina de Cardiología (2019). *La técnica de edición genética CRISPR llega a la cardiología* [en línea]. [Consulta: 4 setembre 2019]. Disponible a: <<https://www.sac.org.ar/actualidad/la-tecnica-de-edicion-genetica-crispr-llega-a-la-cardiologia/>> – Sociedad Española de Terapia Génica y Celular (2017). *Introducción a la terapia génica y celular* [en línea]. [Consulta: 4 setembre]. Disponible a: <<https://www.setgyc.es/informaci%C3%B3n-de-inter%C3%A9s/introducci%C3%B3n-a-la-terapia-g%C3%A9nica-y-la-terapia-celular.aspx>> – Stan J. J. Brouns; Matthijs M. Jore; Magnus Lundgren; Edze R. Westra; Rik J. H. Slijkhuis; Ambrosius P. L. Snijders; Mark J. Dickman; Kira S. Makarova; Eugene V. Koonin & John Van Der Oost (2018). Small CRISPR RNAs Guide Antiviral Defense in Prokaryotes. (5891): 960-964. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5898235/>> – TENDENCIAS TECNOLÓGICAS (2019) *La edición del genoma llega a la agricultura* [en línea]. [Consulta: 9 setembre 2019]. Disponible a: <[https://www.tendencias21.net/La-edicion-del-genoma-llega-a-la-agricultura\\_a45172.html](https://www.tendencias21.net/La-edicion-del-genoma-llega-a-la-agricultura_a45172.html)> – Universidad Complutense. *Edición genómica: la tecnología crispr /cas9 y su aplicación en enfermedades humanas* [en línea]. [Consulta: 15 agost 2019]. Disponible a: <<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PATRICIA%20HINOJAR%20MERIN.pdf>> – Wang, D.; Samsulrizal, N. H.; Yan, C.; Allcock, N. S.; Craigon, J.; Blanco-Ulate, B.; Ortega-Salazar, I.; Marcus, S. E.; Bagheri, H. M.; Perez Fons, L.; Fraser, P. D.; Foster, T.; Fray, R.; Knox, J. P.; Seymour, G. B. (2019). Characterization of CRISPR Mutants Targeting Genes Modulating Pectin Degradation in Ripening Tomato. 179(2):544-557. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30459263>> – Xuemei Zhang; Wenrong Li; Chenxi Liu; Xinrong Peng; Jiapeng Lin; Sangang He; Xuejiao Li; Bing Han; Ning Zhang; Yangsheng Wu; Lei Chen; Liqin Wang; Mayila; Juncheng Huang; Mingjun Liu. Alteration of sheep coat color pattern by disruption of *ASIP* gene via CRISPR Cas9. 7: 8149. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5557758/>> – Yasemin Saplakoglu (2018). *¿Trigo sin gluten?* [en línea]. [Consulta: 25 setembre]. Disponible a: <<https://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/es-mensurable-la-consciencia-724/trigo-sin-gluten-15927>> – Ye, L.; Wang, J.; Beyer, A. I.; Teque, F.; Cradick, T. J.; Qi, Z.; Chang, J. C.; Bao, G.; Muench, M. O.; Yu, J.; Levy, J. A.; Kan, Y. W. (2014). Seamless modification of wild-type induced pluripotent stem cells to the natural CCR5 32 mutation confers resistance to HIV infection. 111(26):9591-6. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927590>> – YI-LI MIN; RHONDA BASSEL-DUBY; ERIC N. OLSON (2019). CRISPR Correction of Duchenne Muscular Dystrophy. 70: 239-255. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6415693/>>

---