



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE CIENCIAS

Divulgación científica en México de la  
Edición Genética Mediante la Técnica de CRISPR-Cas9:  
Mecanismo y Aplicaciones

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGO

P R E S E N T A :

Agustín Ulises Contreras Olea

TUTORA

Dra. Rosa Inés González Torres

2022



FACULTAD DE CIENCIAS  
UNAM



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimientos**

- ❖ A la UNAM y la Facultad de Ciencias  
Por darme un lugar donde convivir con la ciencia
  
- ❖ Al excelente grupo de profesores del Taller  
de Bioseguridad de OGMs por guiarme en mis últimos años  
de la carrera y ayudar en la creación de este trabajo
  
- ❖ A mi tutora la Doctora Rosa Inés Gonzales Torres  
por su inmensurable apoyo y guía, sin los cuales  
este trabajo no hubiera podido ser.
  
- ❖ A mis padres, mi hermana y mis abuelos por todo por lo que una persona  
pueda estar agradecida.

## Tabla de contenido

	<b>Página</b>
Tabla de acrónimos	.....4
Resumen	.....5
Introducción	.....6
Objetivos	.....8
Pregunta de investigación	.....9
Justificación	.....10
Hipótesis	.....11
1 Edición genética	.....12
1.1 Antecedentes de la ingeniería genética	.....12
1.2 Ejemplos de métodos de transformación genética utilizados en la ingeniería genética	.....13
1.3 Tecnologías de edición genética recientes	.....19
2 Secuencias CRISPR	.....22
2.1 Descubrimiento	.....22
2.2 Función de las secuencias CRISPR	.....22
2.3 Funcionamiento del sistema CRISPR/Cas9	.....23
2.4 Descubrimiento del potencial de CRISPR/Cas9 en el campo de la modificación genética	.....25
3 Aplicaciones de la edición genética con CRISPR/Cas9	.....26
3.1 Agricultura	.....26
3.2 Ganadería	.....27
3.3 Salud humana	.....29

4	Divulgación de la técnica de CRISPR/Cas9	.....30
	4.1 Comunicación de la ciencia	.....30
	4.2 Comunicación de la ciencia en el tema de CRISPR/Cas9 en México	.....32
5	Metodología	.....35
6	Resultados	.....36
7	Discusión y Conclusiones	.....38
8	Recomendaciones	.....38
9	Referencias	.....39

## Tabla de acrónimos

**AAV:** *Adeno-associated virus* (Virus adenoasociado)

**CRISPR:** *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente inter espaciadas)

**Cas-9:** *CRISPR associated protein 9* (Proteína asociada a CRISPR 9)

**DSB:** *Double Strand Break* (rotura de doble cadena)

**HEPES:** *(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid)*

**IPSC:** *Induced pluripotent stem cells* (células madre pluripotentes inducidas)

**OGM** u **OGMs:** Organismo u Organismos Genéticamente Modificados

**SOMEDICYT:** Sociedad Mexicana para la Divulgación de la Ciencia y la Técnica

**TALEN:** *transcription activator-like effector nuclease* (nucleasa de actividad similar a activador de transcripción)

**ZFN:** *zinc-finger nucleases* (Nucleasas de dedos de Zinc)

## Resumen

Conforme el tiempo avanza la idea de usar organismos genéticamente modificados se vuelve más atractiva a la hora de intentar encontrar solución a problemas cotidianos como plagas en cultivos, baja producción de alimentos por condiciones climáticas o ciclos de producción largos que son superados por la demanda de una creciente población. Usando técnicas de modificación genética estos problemas pueden ser (y en algunos lugares ya están siendo) resueltos, no obstante, las técnicas de modificación genética tradicionales suelen tener un costo considerable debido al tiempo requerido para su desarrollo y los diferentes porcentajes de efectividad para obtener las modificaciones deseadas en el genoma del organismo receptor (*CRISPR 101*, 2019). Es aquí donde entra CRISPR/Cas9, una técnica edición genética relativamente nueva que está teniendo mucha aceptación entre la comunidad científica por su efectividad, facilidad de uso y bajo costo.

Este trabajo está hecho mediante la revisión de bibliografía, materiales de divulgación científica y artículos científicos que han contribuido de gran manera a difundir lo que es esta técnica hoy en día, para hacer un compilado de la información más esencial sobre el funcionamiento, aplicaciones y utilidad de CRISPR/Cas9, abarcando desde los orígenes de CRISPR cuando solo se le conocía como un grupo de secuencias sin una aparente función, hasta el descubrimiento de su potencial como herramienta para la manipulación genética.

De igual manera se explica de forma sencilla y fácil de entender el mecanismo por el que se lleva a cabo la edición de genomas, sus aplicaciones, potencial y ayudar en la divulgación de esta técnica, lo que de cierta medida contribuirá para combatir los falsos conceptos que puedan tener las personas sobre los organismos genéticamente modificados u organismos editados. Finalizando con la situación actual de desarrollo de organismos editados genéticamente y algunas recomendaciones en México.

## Introducción

El trabajo en modificación genética no es algo reciente como algunas personas pudieran llegar a creer, en realidad lleva existiendo desde antes del siglo XXI. Hace ya medio siglo que el primer evento de modificación genética tuvo lugar en 1972 a manos de Jackson D.A. y colaboradores cuando lograron modificar el virus SV40 con moléculas de ADN recombinante. Desde entonces se han hecho un gran número de avances en este campo los cuales han repercutido de manera importante en la vida del ser humano en más de un aspecto; desde beneficios en el ámbito médico, como la modificación de bacterias para producir insulina humana, hasta el sector agrícola con la creación de plantas resistentes a plagas, tolerantes a herbicidas, biofortificadas o con características nutrimentales adaptadas a las necesidades humanas. Desde luego en casi cincuenta años se han desarrollado y han evolucionado las técnicas, más recientemente se ha descubierto la posibilidad de realizar edición genética (diferente a la modificación genética) siendo CRISPR/Cas9 una de las más recientemente desarrolladas.

La capacidad de editar el genoma de los organismos ha abierto nuevos caminos para la ciencia, en donde antes se dependía de otras técnicas como transgénesis, o previo a eso, la selección humana esperando al tiempo y el azar para que surgiera un cambio notable después de una mutación genética natural que se considerara beneficiosa en cualquiera de los organismos que el ser humano utiliza; dígase plantas, bacterias o animales. Hoy en día es posible simplemente identificar en el genoma las secuencias que expresan rasgos de interés y con ayuda de herramientas de edición genética eliminar o potenciar dichos rasgos. No obstante, un gran poder conlleva una gran responsabilidad y es que junto con el descubrimiento de la modificación genética también surgió la preocupación de efectos secundarios o consecuencias no previstas, por lo que frecuentemente se puede oír hablar de normativa y regulaciones de OGMs.

Estas precauciones han hecho que haya surgido el temor hacia estos organismos por parte de las personas que no conocen la ciencia detrás de ellos, llegando hasta el punto de rechazarlos por completo. Esta problemática se resume con el ejemplo siguiente:

Con el continuo aumento de la población mundial la demanda de alimento se incrementa de manera equivalente, lo que hace surgir la duda de si se podría producir alimentos en mayor cantidad y en menor tiempo para poder suplir con la demanda. Esta titánica tarea está obstaculizada por las acciones de la naturaleza, así como la disponibilidad de recursos en el área de cultivo. Una de las herramientas para darle solución a estos problemas podría ser la implementación del uso de OGMs, los cuales



debido a sus características actuales son resistentes a las plagas, insecticidas, herbicidas y tolerantes a sequías. Aunque desde un punto de vista científico estos cambios en los organismos son enteramente benéficos, lo cierto es que para las personas sin formación en el ámbito científico este tipo de tecnología causa una gran desconfianza. Ya sea por apearse a lo que conocen o por que han escuchado que estas modificaciones no son saludables. Cabe destacar que estos temores se basan enteramente en cosas que han escuchado o leído en medios que no tienen relación con la materia científica y que muy frecuentemente están llenos de falacias y en los peores casos se basan en argumentos que solo buscan desinformar.

En este punto la pregunta pertinente sería: ¿cómo se podría evitar que la gente caiga en la falsa información? una pregunta complicada con una respuesta incluso aún más compleja. Erradicar completamente la desinformación es imposible, pero se puede atenuar el impacto que esta tiene mediante la divulgación de información objetiva y fácil de entender. Lo anterior es más fácil decirlo que hacerlo ya que además de producir información “fácil de comprender” también se tiene que tener en cuenta los diferentes niveles de entendimiento de la ciencia que poseen las personas ya que una falta de conocimiento suficiente o adecuado puede resultar en falta de respuesta positiva por parte del público receptor, confusión o malas percepciones de riesgo por parte de los mismos.

El presente trabajo se presenta como una forma de contribuir a la reducción de la desinformación abarcando temas clave como los orígenes de la modificación genética y ejemplos de su uso; siguiendo con el tema principal que son las secuencias CRISPR, su origen y relación con la proteína Cas9 como editores genéticos y sus aplicaciones. Finalmente se analiza el uso y divulgación que se la ha dado a esta técnica en México.

## **Objetivos**

- Compilar información sobre la técnica de CRISPR/Cas9 desde su origen hasta las actuales aplicaciones en agricultura y salud, particularmente en terapia genética, mostrando sus beneficios actuales y potenciales en la vida diaria.
- Analizar acciones hasta la fecha de divulgación de la ciencia y comunicación pública en CRISPR/Cas9 en México.
- Establecer recomendaciones de divulgación de CRISPR/Cas9 conforme al análisis realizado para favorecer la calidad de la información que se presenta a la audiencia en los diferentes medios usados para el análisis.

## **Pregunta de Investigación**

¿La técnica de CRISPR/Cas9 cuenta con la divulgación suficiente dentro de los medios de comunicación mexicanos tanto científicos como populares con respecto a su funcionamiento, aplicaciones y beneficios que ha introducido en la agricultura y los posibles beneficios que podría introducir tanto en el ámbito científico como en la vida diaria en áreas como la salud y tratamiento de enfermedades genéticas?

## Justificación

Siendo CRISPR/Cas9 una herramienta de alta precisión relativamente nueva, surgiendo en el 2012 cuando se usó por primera vez (Jinek *et al.*, 2012), esta técnica posee una gran importancia por su capacidad de poder editar secuencias específicas en el genoma y por ser más fácil de realizar que otras técnicas de biotecnología moderna, lo que conlleva un impacto inherente en los diversos campos de la ciencia ergo afectando también a la calidad de vida humana. Al menos entre la población en general hoy en día esta técnica no goza de divulgación, al igual que los otros métodos de modificación genética o incluso conocimientos básicos de biotecnología, más que alguna pequeña mención en algunos sitios web y publicaciones académicas especializadas, en las cuales las segundas van más dirigidas a científicos que personas comunes.

El presente trabajo, es una compilación de información sobre la herramienta CRISPR, a modo de estado del arte a fin de facilitar la comprensión de la misma y su potencial en terapia génica. Además de servir como aporte de divulgación sobre la técnica, esta Tesis también pretende servir como un medio para exponer los pros y contras del procedimiento, con el objetivo de resolver algunas inquietudes que el lector pueda tener de la misma.

## **Hipótesis**

La técnica de CRISPR/Cas9 cuenta con la divulgación suficiente en México con respecto a su funcionamiento, aplicaciones y beneficios que ha introducido además de los posibles beneficios que podría introducir tanto en el ámbito científico como en la vida diaria en áreas como la salud y tratamiento de enfermedades genéticas.

## 1. Edición genética

La edición genética es un proceso que se lleva a cabo mediante técnicas especialmente diseñadas, las cuales permiten agregar, eliminar o alterar material genético en ubicaciones específicas del genoma. El principal objetivo al cambiar el genoma de un organismo es mejorar las cualidades que ya posee, otorgarle nuevas, o suprimir rasgos que no se quieren en el producto final.

Cambiar parte de un genoma tiene muchas aplicaciones en diferentes campos, por ejemplo en la agricultura se hacen cambios genéticos para hacer que las plantas adquieran resistencias a plagas y sean tolerantes a herbicidas; que el ciclo de vida de las plantas se reduzca, lo que se traduce en una rápida cosecha; modular la producción de ciertos nutrientes y metabolitos que el consumidor necesita. De la misma manera en animales de uso acuícola como el salmón, donde se ha modificado el metabolismo para crear especímenes de mayor tamaño e incluso en el campo de la medicina se empieza a trabajar con terapias génicas para tratar enfermedades hereditarias (Perise *et al.*, 2021).

### 1.1 Antecedentes de la Ingeniería Genética

El primer evento de modificación genética en laboratorio tiene lugar en 1971 cuando Paul Berg crea las primeras moléculas de ADN recombinante, insertando al ADN del virus de simios (SV40), ADN del virus Lambda y el operón de galactosa de *E.coli* (Jackson, Symons y Berg, 1972). Tres años después en 1974 Rudolf Jaenisch creó el primer animal genéticamente modificado, mediante la introducción de células de mamífero infectadas con SV40 en un embrión de ratón y que al utilizar sondas radioactivas descubrió que el virus se había integrado al genoma del ratón (Jaenisch y Mintz, 1974). Una década después de los experimentos de Paul Berg el primer animal transgénico se creó en 1981 por Thomas Wagner y su equipo, los cuales transfirieron el gen que codifica la beta globina de un conejo a un ratón utilizando el método que ahora se conoce como microinyección de ADN (Wagner *et al.*, 1981).

La insulina fue la primera hormona humana genéticamente sintetizada, creada en 1979 y salió al mercado en 1982. Esto se logró mediante la inserción de los genes que codifican para la producción de insulina A y B humana en la bacteria *E. Coli*. Este avance permitió suplir a pacientes de diabetes con insulina 100% compatible con humanos en lugar de insulina extraída de animales como se había venido haciendo (Goeddel *et al.*, 1979).

La primera planta modificada fue creada en 1983 mediante la inserción de un gen quimérico utilizando bacterias *Agrobacterium tumefaciens* como agentes de transformación en plantas de tabaco para otorgarles propiedades antibióticas (Bevan *et al.*, 1983).

En 1986 se aprueba la primera vacuna recombinante para tratar hepatitis B en humanos. Pablo Valenzuela logró expresar el antígeno dentro de *Saccharomyces cerevisiae*, inventando la primera vacuna recombinante del mundo. La vacuna recombinante se desarrolló insertando el gen HBV que codifica la proteína de superficie del virus en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Esto permite que la levadura produzca sólo la proteína de superficie no infecciosa, sin ningún peligro de introducir ADN viral real en el producto final, ni en los pacientes (Valenzuela *et al.*, 1982).

## **1.2 Ejemplos de métodos de transformación genética utilizados en la ingeniería genética**

La biotecnología moderna utiliza diferentes métodos para llevar a cabo el cambio genético deseado, en los siguientes párrafos se expondrán formas de transformación para determinados organismos.

### **Levadura**

La mayoría de las especies de levadura tienen la capacidad de modificarse por integración de ADN que encuentran en el entorno, existiendo varios métodos de laboratorio para aumentar la frecuencia de modificación (Kawai *et al.*, 2010).

Las células de levadura pueden ser tratadas con enzimas (Fig. 1) para degradar sus paredes convirtiéndose en esferoplastos, los cuales absorben ADN en grandes proporciones (Hinnen *et al.*, 1978).

Exponer células de levadura intactas a cationes álcali como cesio o litio permite que las células capten el ADN del plásmido (Ito *et al.*, 1983).

Electroporación (Fig. 1), las células son sometidas a un breve choque eléctrico de 10-20 kV / cm, con el que se crean agujeros en la membrana celular a través de los cuales puede entrar el ADN plasmídico. Después de la descarga eléctrica, los orificios se cierran rápidamente por los mecanismos de reparación de la membrana celular (Schiestl *et al.*, 1993).

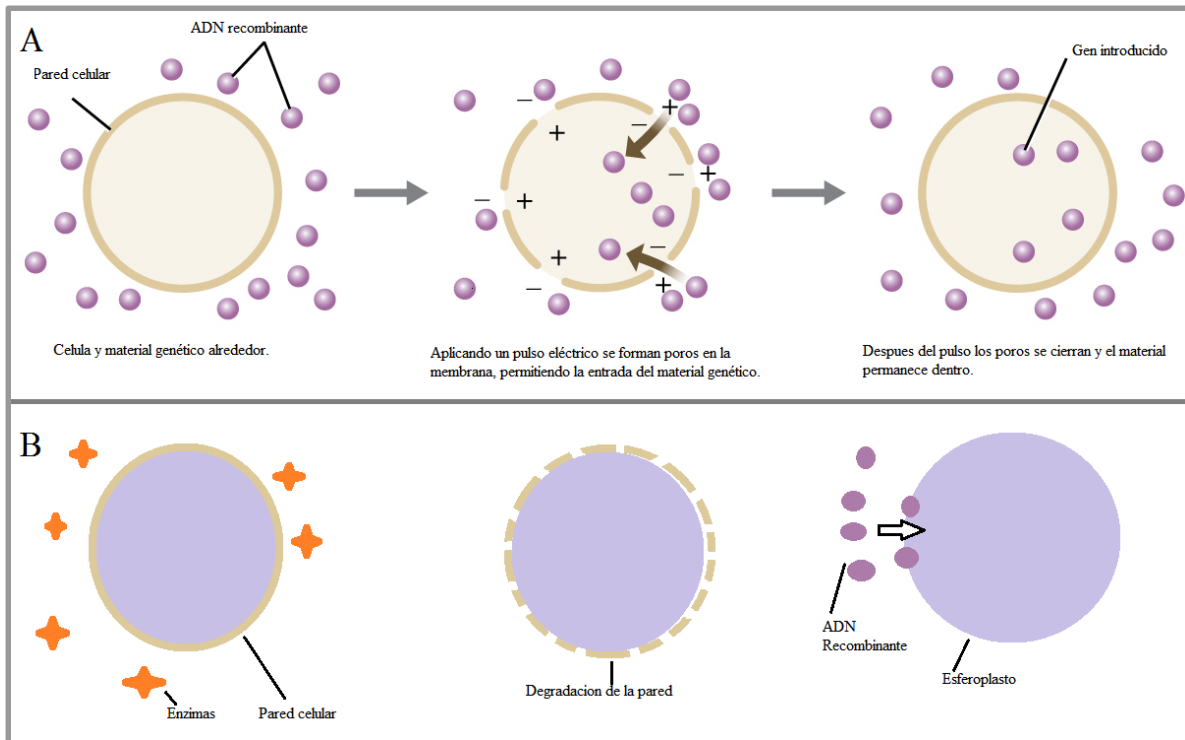


Figura 1. A) Electroporación. B) Tratamiento con enzimas.

## Bacteria

**Choque térmico:** Este método se basa en hacer a la célula permeable al ADN mediante su exposición a condiciones térmicas que no ocurren en la naturaleza. Las células son incubadas a temperaturas frías en soluciones que contienen cationes divalentes para después ser expuestas a un pulso caliente creando un choque térmico. Esto fragmenta parcialmente la membrana celular, lo que permite que el ADN recombinante entre a la célula (Donahue y Bloom, 1998).

**Electroporación:** se aplica el mismo proceso descrito para levadura.

## Plantas

**Modificación por *Agrobacterium* (Fig. 2):** *Agrobacterium tumefaciens* es una bacteria patógena de plantas que contiene un plásmido inductor de tumores (plásmido Ti), parte del cual (el ADN-T) se integra en los cromosomas de la planta hospedero. Para la transformación los genes que inducen tumores se eliminan para hacer un plásmido "desarmado". El gen de interés se coloca entre los bordes izquierdo y derecho del ADN-T que luego se reintroduce en *Agrobacterium*. Este *Agrobacterium* luego se co-cultiva con células objetivo adecuadas (suspensiones embriogénicas o



callos) para permitir que el T-ADN modificado se integre en las células aprovechando el mecanismo del plásmido Ti. Después de la eliminación de *Agrobacterium* por lavado, las células transformadas se cultivan bajo selección hasta que sean plantas modificadas (Tzozos *et al*, 2009).

Biobalística, como se puede observar en la Figura 2, partículas de oro o tungsteno se recubren con ADN y luego se disparan en células de plantas jóvenes o en embriones de plantas. Aleatoriamente alguna porción del material genético se quedará en las células y las transformará (Segelken, 1987).

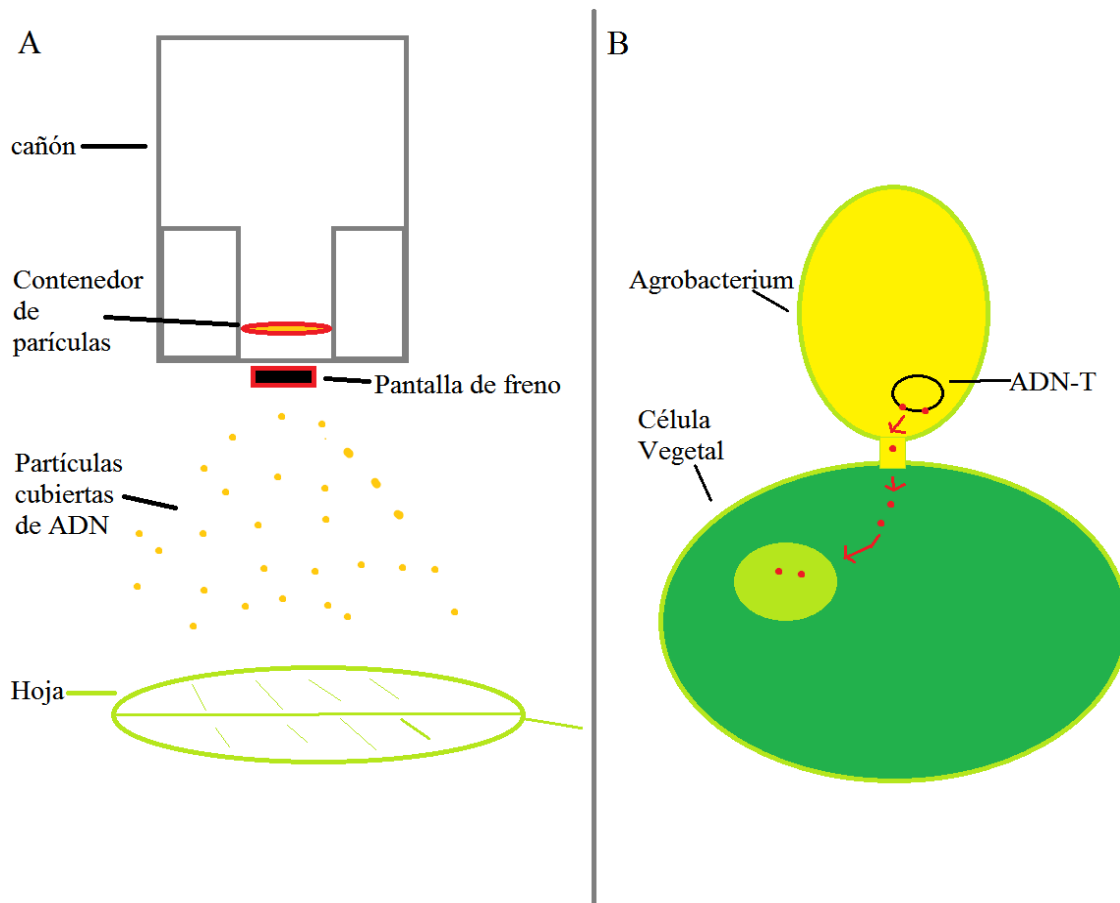


Figura 2. A) Biobalística B) Transformación por *agrobacterium* elaboración propia

## Animales

-Microinyección (Fig. 3): Es la técnica para insertar ADN ajeno al interior de una célula mediante una microaguja. La célula que se quiere transformar es mantenida en su lugar mediante succión por una

pipeta. Luego la aguja de calibre microscópico perfora la membrana y el núcleo, depositando el nuevo material genético dentro de este.

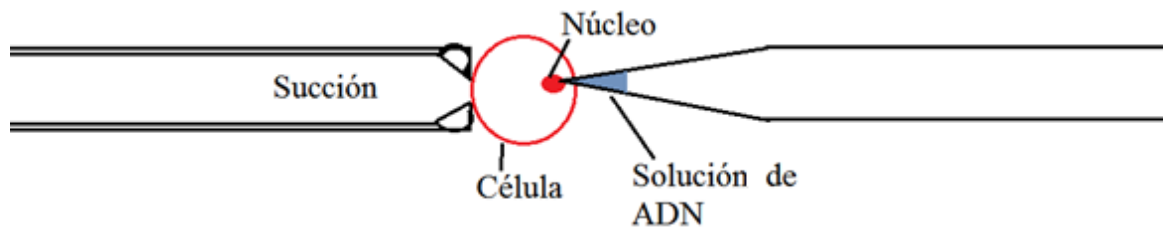


Figura 3. Microinyección

-Transfección con Fosfato de calcio: se utiliza un buffer de solución salina y HEPES (HeBS) que contiene iones de fosfato, este se combina con una solución de cloruro de calcio que contiene el ADN que se va a transfectar. Cuando los dos se combinan, se forma un fino precipitado del calcio cargado positivamente y el fosfato cargado negativamente, uniendo el ADN que se va a transfectar en su superficie. La suspensión del precipitado se agrega luego a las células a transfectar. Las células absorben algo del precipitado y junto con él, el ADN (Graham y Van der Eb, 1973).

-Lipofección: esta técnica funciona inyectando material genético en una célula por medio de liposomas, que como se aprecia en la figura 4, son vesículas que pueden fusionarse fácilmente con la membrana celular ya que ambas están hechas de una bicapa de fosfolípidos. La lipofección generalmente utiliza un lípido cargado positivamente para formar un agregado con el material genético cargado negativamente (Felgner *et al.*, 1987).

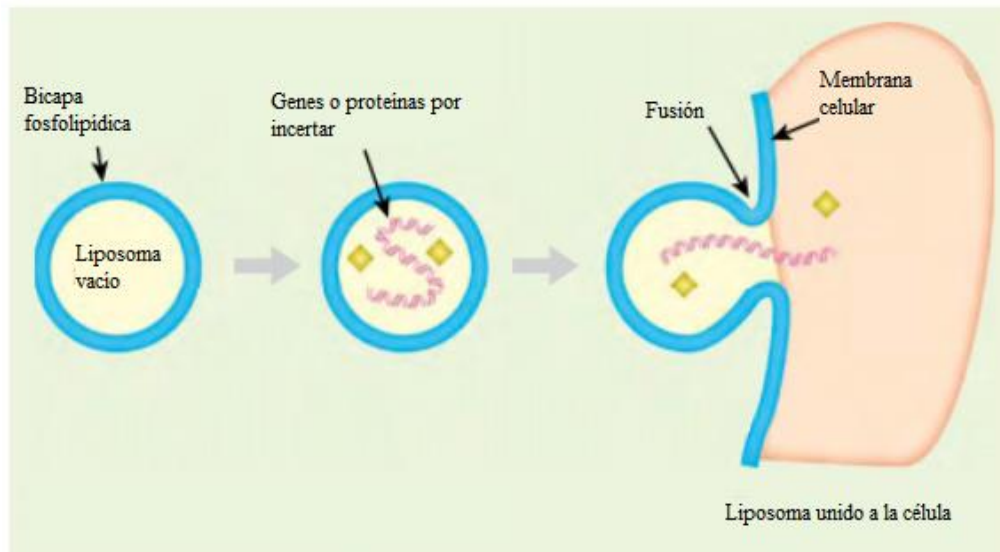


Figura 4. Lipofección. Modificado de Clark y Pazadernik, 2009.

--Aplastamiento celular (Cell squeeze) (Fig. 5): las células se deforman mecánicamente haciéndolas pasar a través de una constricción 30 a 80% más pequeña que el diámetro de la célula. La aplicación controlada de la compresión y fuerza dan como resultado la formación de orificios transitorios en la pared celular que permiten la difusión del material desde el buffer circundante hacia el citosol (Sharei *et al.*, 2013).

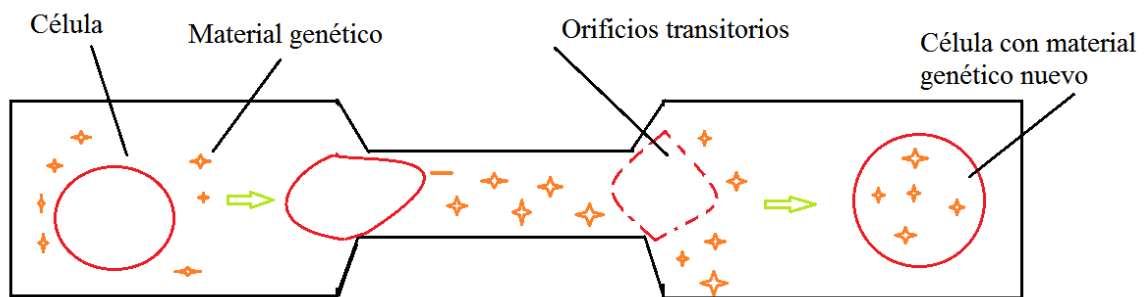


Figura 5. Aplastamiento celular

--Transfección óptica (Fig. 6): es un método en el que se genera de forma transitoria un pequeño orificio de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  de diámetro en la membrana plasmática de una célula mediante un láser altamente enfocado (Tsukakoshi *et al.*, 1984).

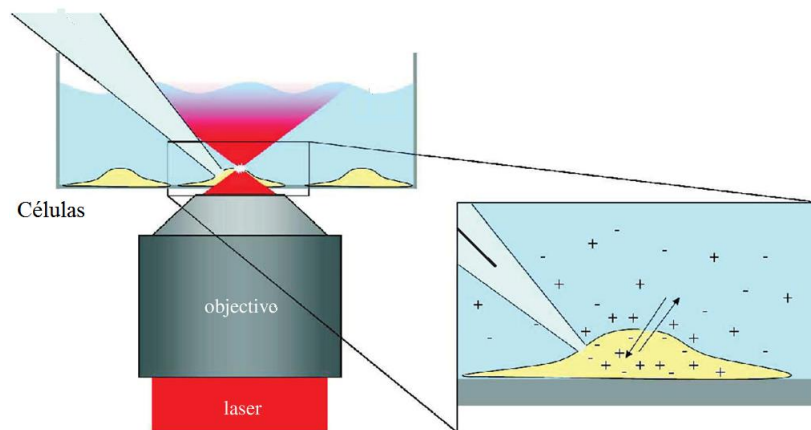


Figura 6. Transfección óptica. Modificado de Stevenson *et al.*, 2010

### 1.3 Tecnologías de Edición Genética Recientes

#### Antes de CRISPR/Cas9

Con el hecho de que CRISPR es el método que ahora todos relacionan con la edición genética es fácil olvidar que no es el primer método para editar genes. El primer método que permitió la edición de genes con precisión fueron las nucleasas con dedos de zinc (ZFNs, por sus siglas en inglés). Después surgió el método de las nucleasas de actividad similar a activador de transcripción, conocido por sus siglas en inglés como TALENs. La última de las técnicas más usadas es AAV que significa adeno-associated viruses, Virus adeno asociados en español. Es importante notar que contrario a lo que el título pudiera sugerir, estos métodos se siguen usando hoy en día.

ZFNs: Descubiertas en 1985, las nucleasas con dedos de zinc tienen afinidad por el ADN y ayudan a “identificar” secuencias específicas (Fig 7). Cada ZFN se une a un set de tres pares de bases específicas y pueden ser programadas para que corten ambas cadenas de ADN y reemplacen la región deseada con otra secuencia (Klug, 2010). Las ZFN son nucleasas quiméricas compuestas por dominios de unión a ADN específicos a una secuencia y dominios de escisión de ADN no específicos de la endonucleasa de restricción FokI. En su contra tenemos que es muy complicado diseñar el sitio de unión para obtener un corte eficiente, el diseño puede tardar meses sin alguna garantía de éxito.

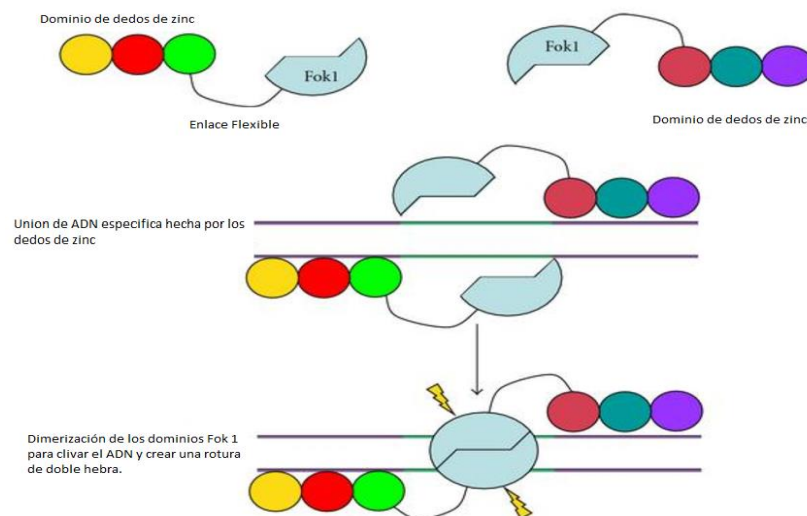


Figura 7. Principio básico de la edición genética utilizando ZFN. Los ZFN se utilizan normalmente para eliminar funciones de los genes mediante las inserciones y deleciones que estos motivos pueden crear, lo que provoca la interrupción de los marcos de codificación. Modificado de Papaioannou (2012).

TALENs: Consisten en un dominio de unión de ADN-TALEN diseñado específicamente y un dominio de escisión (Fig. 8). El dominio de unión de ADN-TALEN es personalizable, compuesto por varias matrices de repetición en tándem casi idénticas, puede apuntar a cualquier secuencia dada de acuerdo con un código de reconocimiento de nucleótidos de di-residuo variable repetido (Chen y Gao, 2013).

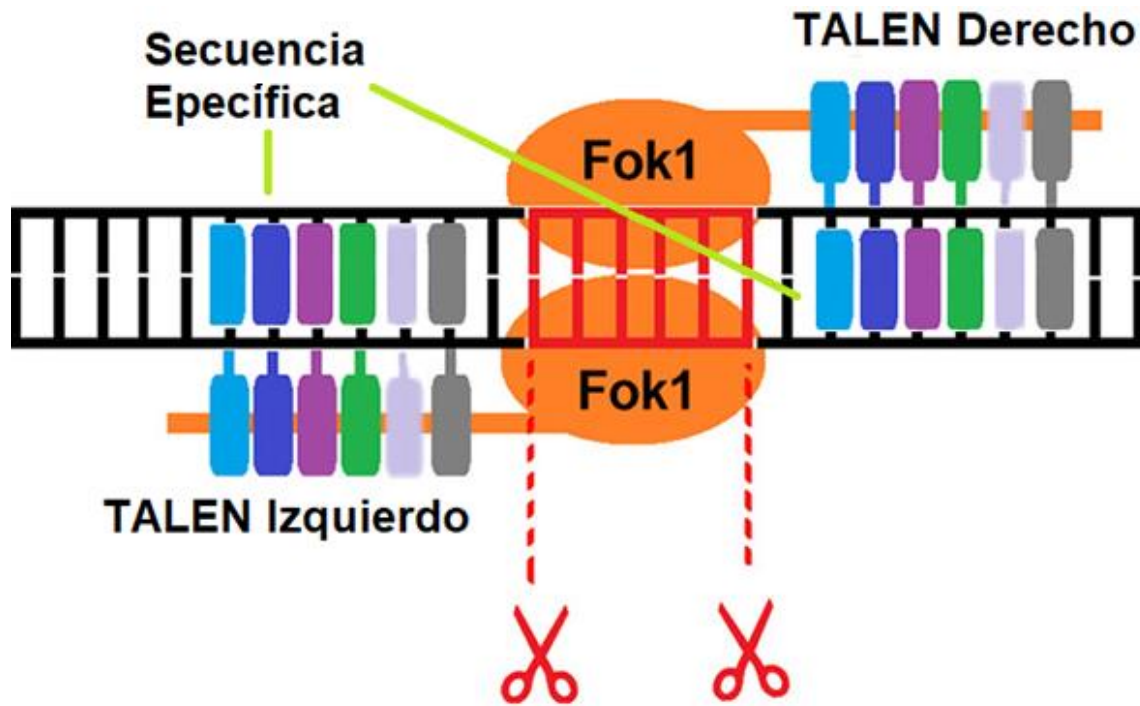


Figura 8. Funcionamiento básico de la edición genética utilizando TALENS. Es una herramienta de edición de genes que se basa en nucleasas quiméricas similares a ZFN. TALENS induce la modificación de genes al inducir roturas de doble hebra en el ADN. La enzima se compone de dominios de unión a ADN específicos fusionados a un módulo de escisión de ADN no específico. Por lo tanto, tiene dominios de escisión de FokI y dominios de unión a ADN derivados de las proteínas TALE.

AAV: El AAV recombinante (rAAV), que carece de ADN viral, es esencialmente una nanopartícula basada en proteínas, diseñada para atravesar la membrana celular, donde finalmente puede entregar su carga de ADN en el núcleo de una célula (Fig 9). Por estas características los rAAV son ideales para ciertas terapias genéticas (Naso *et al.*, 2017). Existen importantes beneficios al usar AAV, ya que son virus que no se sabe que provoquen una enfermedad humana y debido a que no puede hacer más copias de sí mismos sin ayuda externa, por lo que no se replicará en el cuerpo como lo hacen los virus normales, permite controlar con precisión la cantidad de AAV que se administrará en el procedimiento.

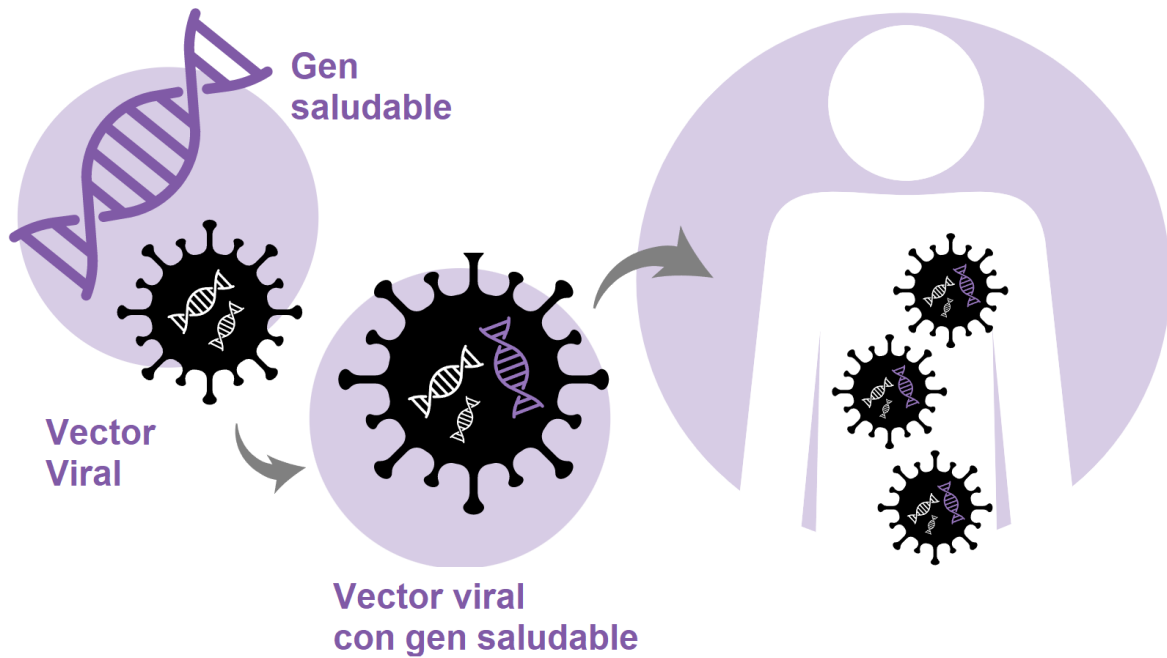


Figura 9. Principio del vector viral. Modificado de: *Adeno-Associate Virus (AAV) for Gene Therapy*. (2020)

Cada una de estas técnicas presentan diferentes valores en cuanto a costo monetario, complejidad de realización y la cantidad de ediciones que pueden realizarse. Un resumen se puede apreciar en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de los métodos de edición (*CRISPR 101*, 2019)

	ZFNs	TALENs	AAV	CRISPR
Costo	Alto	Alto	Moderado	Bajo
Complejidad	Difícil	Difícil	Difícil	Fácil
Ediciones múltiples	Difícil	Difícil	Difícil	Fácil

## 2.- Secuencias CRISPR

Las secuencias que posteriormente se conocerían como CRISPR fueron identificadas hace más de treinta años de manera general (Ishino *et al.*, 1987) y algunos años después de manera individual (Mojica *et al.*, 1993). No fue hasta el año 2005 que se descubrió el papel que estas secuencias tienen en el mecanismo inmune de procariontes contra los fagos (Mojica *et al.*, 2005).

Para el año 2012 se descubrió la relación de CRISPR con la proteína Cas9. Mediante la modificación de la proteína, se encontró que esta podía identificar segmentos de ADN, cortarlos y modificarlos según se deseara (Jinek *et al.*, 2012).

A partir de este punto las posibles aplicaciones de esta técnica empiezan a surgir abarcando ámbitos de todo tipo, como mejoramiento de cultivos (Surender *et al.*, 2016), aplicaciones en la neurociencia (Heidenreich y Zhang, 2015), estudios médicos contra el cáncer (Sánchez y Jacks, 2015) y corrección de enfermedades genéticas.

### 2.1 Descubrimiento

El primer reporte acerca de estas secuencias data de 1987 cuando se encontraron cinco secuencias altamente homólogas con 29 nucleótidos en el gen *iap* de *E.coli* (Ishino *et al.*, 1987). A medida que pasaban los años, más de estas secuencias repetidas se fueron encontrando en diferentes especies de bacterias y arqueas hasta que en el año 2000 Mojica y colaboradores clasificaron estas secuencias como una familia única de elementos de repetición agrupados, presentes en más de 40% de bacterias secuenciadas y 90% de arqueas (Mojica *et al.*, 2000). Para el 2002 Mojica junto con Jansen acuñaron el acrónimo CRISPR para unificar la descripción de loci microbiales con este tipo de arreglo de repetición interespaciado. En este mismo trabajo se identificaron varios grupos de genes bien conservados y asociados a CRISPR (Cas) (Jansen *et al.*, 2002).

### 2.2 Función de las secuencias CRISPR

En 2005 el análisis de las secuencias espaciadoras sugiere un origen extracromosomal y asociado a fagos. Además, el equipo de Mojica encontró que los virus no pueden infectar células de arqueas que llevan espaciadores correspondientes a sus propios genomas. Estos hallazgos llevan a la especulación de que CRISPR sirve de memoria inmune y mecanismo de defensa (Mojica *et al.*, 2005., Pourcel *et al.*, 2005., Bolotin *et al.*, 2005).



En el 2007 estas teorías se confirmaron cuando la primera evidencia experimental del papel de CRISPR como sistema de inmunidad adaptativo demuestra un sistema inmunitario basado en ácidos nucleicos en el que los espaciadores de CRISPR dictan especificidad del objetivo, mientras que las enzimas Cas controlan la adquisición del espaciador y la defensa contra el fago (Barrangou *et al.*, 2007).

### 2.3 Funcionamiento del sistema CRISPR/Cas9

El hábitat de los virus suele ser inhóspito e incluso ellos tienen que cuidarse de los virus que en su caso son denominados bacteriófagos. Estos virus actúan inyectando su ADN dentro de las bacterias con el objetivo de tomar control de la maquinaria de replicación de éstas para reproducirse, lo que en el proceso significa la muerte bacteriana. El sistema CRISPR/Cas es la herramienta que las bacterias usan para defenderse de estos ataques, ya que utilizándola no solo pueden interferir el ADN viral, sino que también puede almacenar su información en caso de futuras infecciones.

El sistema de inmunidad adaptativa de CRISPR funciona en diferentes fases:

Adaptación; Es el reconocimiento del proto-espaciador e integración de espaciadores entre dos repeticiones en el locus de CRISPR, lo cual se logra mediante la inserción de ADN viral obtenido gracias a la acción del complejo Cas1/Cas2 como se ve en la figura 10.

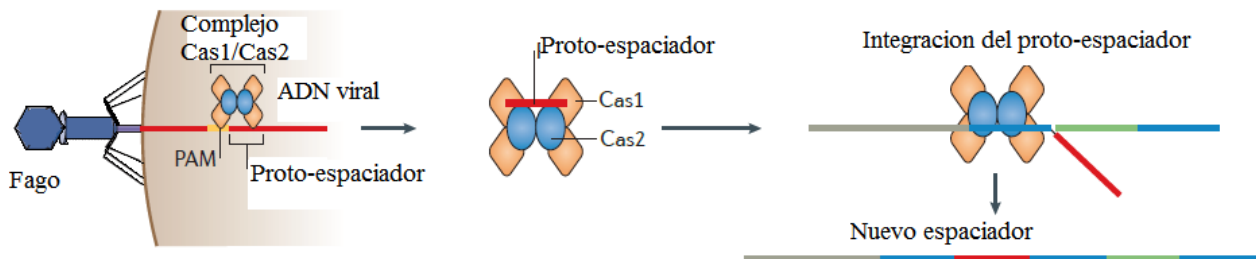


Figura 10. Adquisición del proto-espaciador e integración de un espaciador nuevo.

Expresión; Para obtener la secuencia que Cas9 usará para identificar el ADN viral primero es necesaria la transcripción de un transcrito primario llamado pre-crARN, el cual es transcrito del locus CRISPR mediante la ARN polimerasa. Después se le une un pequeño fragmento de ARN llamado tracrRNA formando un ARN duplex. El nuevo producto es reducido por la ribonucleasa III para formar un híbrido crRNA/tracrRNA, este híbrido guiará a Cas9 a la secuencia invasora, ejemplificado en la figura 11 (Deltcheva *et al.*, 2011).

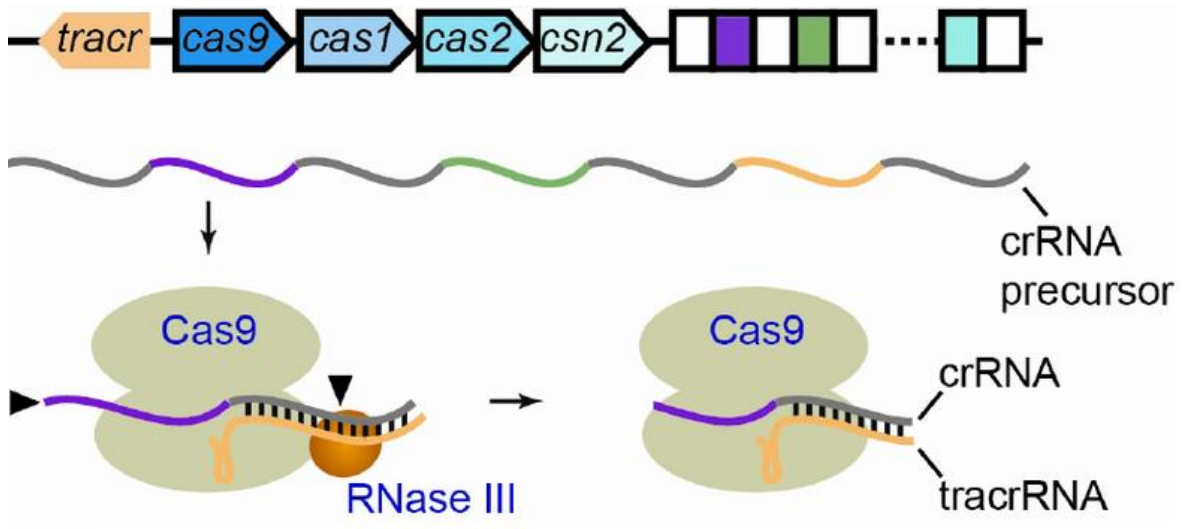


Figura 11. Etapa de expresión. Modificado de Bikard y Marraffini (2013)

Interferencia; La proteína Cas9 llega al ADN invasor y crea una rotura de doble cadena (DSB) en él. La rotura del ADN interfiere con la replicación viral y proporciona inmunidad al hospedero.

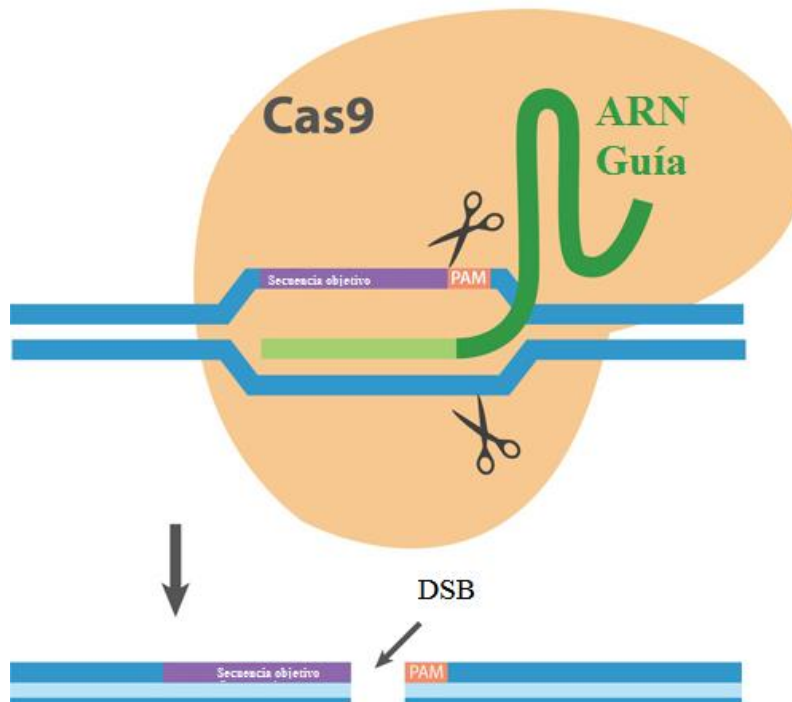


Figura 12. Etapa de Interferencia.

## 2.4 Descubrimiento del potencial de CRISPR/Cas9 en el campo de la modificación genética

En el año 2010 las funciones básicas y mecanismos de CRISPR se comenzaban a entender, sin embargo, aún no se conocía su utilidad en el campo de la modificación genética. En este mismo año, estudios genéticos con *Streptococcus thermophilus* demostraron que Cas9 es la única enzima con el grupo de genes Cas que media el clivaje del ADN objetivo (Garneau *et al.*, 2010). El año siguiente se reveló un componente clave en la biogénesis y el procesamiento de crRNA en los sistemas CRISPR de tipo II: un crRNA trans-activante no codificante (tracrRNA) que se hibrida con el crRNA para facilitar la obtención del objetivo, guiado por ARN de Cas9. Este híbrido de ARN dual, junto con Cas9 y RNasa III endógena, se requiere para procesar el arreglo de transcripción de CRISPR en crRNAs maduros (Deltcheva *et al.*, 2011). Estos dos estudios sugieren que hay al menos tres componentes (Cas9, el crRNA maduro y el tracrRNA) que son esenciales para reconstituir el sistema de nucleasa de CRISPR tipo II. Se comenzó a pensar que tal vez Cas9 podría convertirse en un sistema de edición de genoma guiado por ARN (Hsu *et al.*, 2014).

Poco más adelante en 2011 se demostró por primera vez que el sistema CRISPR tipo II es transferible, ya que el trasplante del locus CRISPR tipo II de *Streptococcus thermophilus* en *Escherichia coli* es capaz de reconstituir la interferencia CRISPR en una cepa bacteriana diferente (Sapranauskas *et al.*, 2011). Para el 2012, se demostró que Cas9 purificado de *Streptococcus thermophilus* o *Streptococcus pyogenes* puede ser guiado por los crRNA para escindir el ADN objetivo *in vitro* (Gasiunas *et al.*, 2012). Además, se puede construir un ARN guía simple (sgRNA) fusionando un crRNA que contiene la secuencia guía a un tracrRNA que facilita la escisión del ADN por Cas9 *in vitro* (Jinek *et al.*, 2012). Estudios demostraron en 2013 cómo crear sistemas CRISPR tipo II a base de *Streptococcus thermophilus* y *Streptococcus pyogenes* para editar el genoma de células de mamífero (Cong *et al.*, 2013; Mali *et al.*, 2013).

### 3. Aplicaciones de la edición genética con CRISPR/Cas9

Desde los orígenes de CRISPR/Cas9 como herramienta de edición genética en el 2012 se han logrado realizar varias aplicaciones de esta técnica en las áreas como en la agricultura, ganadería y salud humana.

En agricultura, la tecnología CRISPR se ha utilizado para aplicaciones en ciencias de las plantas que van desde el estudio de la función genética y la localización de proteínas hasta la introducción de características deseadas como la tolerancia a la sequía y el aumento del tamaño y número de granos (Zaidi *et al.*, 2020). En ganadería el reciente desarrollo de edición genética aunado a las tecnologías de producción animal otorga el potencial para acelerar el mejoramiento genético en el ganado, incluyendo la alteración de rasgos de producción, mejorar la resistencia a enfermedades, reducir el riesgo de transmisión de enfermedades zoonóticas y mejoras en el bienestar del ganado (Tan *et al.*, 2013). Por otro lado, en medicina se han desarrollado terapias para tratar enfermedades genéticas e inclusive el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). En los siguientes párrafos se expondrán algunos ejemplos de estas aplicaciones.

#### 3.1. Agricultura

Debido al bajo grado de dificultad y su alta efectividad, esta técnica se ha vuelto un elemento importante en la modificación de cultivos ya que tradicionalmente los cultivos son mejorados con técnicas de modificación convencionales, las cuales están siendo restringidas por el declive de la variación genética en las plantas, obstaculizando la producción para la alimentación futura (Chen y Gao, 2014). Actualmente ya existen varios avances:

- Se ha usado para otorgar resistencia a cultivos que sufren de geminivirus, virus de ADN transmitidos por insectos. (Chaparro-García *et al.*, 2015).

- Mediante deleciones en su genoma se han otorgado mejoras de rendimiento al arroz ssp. *Indica* tales como como panículas densas y erectas y altura reducida de la planta (Wang *et al.*, 2017).

- Se indujeron mutaciones en GmFT2a, un integrador en la ruta de floración en el fotoperíodo de la soya. Las plantas resultantes mostraron floración tardía, lo que resultó en un mayor tamaño

vegetativo. También se descubrió que la mutación se hereda de manera estable a la siguiente generación (Cai *et al.*, 2017).

-Se crearon plantas resistentes al chancro cítrico mediante la intervención del promotor del gen CsLOB1, el cual promueve el desarrollo del chancro en los cítricos. Las líneas desarrolladas mostraron una mayor resistencia a la enfermedad en comparación con los tipos silvestres (Peng *et al.*, 2017).

-Mediante mutaciones en el supresor de floración SP5G en tomate se modificó la respuesta al fotoperíodo. El resultado fue una floración rápida y mejora en el hábito de crecimiento compacto de los tomates de campo, lo que resultó en una rápida producción de flores y una cosecha temprana (Soyk *et al.*, 2017).

### **3.2. Ganadería**

Las áreas de interés clave en mejoras en el ganado incluyen producción de carne y fibra, mejoras en la calidad de la leche, desempeño reproductivo y resistencia a enfermedad (Fig. 13). Para lograr un aumento en la masa muscular usualmente se trabaja con reguladores de masa muscular esquelética como la miostatina, ya que un knock out de esta ayuda a promover el crecimiento muscular.

En la leche existe la presencia de la proteína  $\beta$ -lactoglobulina la cual es un alérgeno mayor que no se encuentra presente en la leche humana. Con el uso de CRISPR/Cas9 y microinyección en cigoto se han logrado producir cabras y vacas con KO para  $\beta$ -lactoglobulina (Tan *et al.*, 2013).

Además de mejorar la calidad de los productos que se obtienen de estos animales y mejorar su calidad de vida, los estudios que se les hacen a estos tienen impacto en las investigaciones de enfermedades humanas. Los modelos generados a partir de ganado modificado juegan un papel importante para el avance de nuestro entendimiento en los mecanismos de las enfermedades debido a su similitud anatómica y fisiológica a la de los seres humanos, y por lo tanto, son capaces de llevar a nuevas medidas de prevención y tratamiento de numerosas enfermedades.

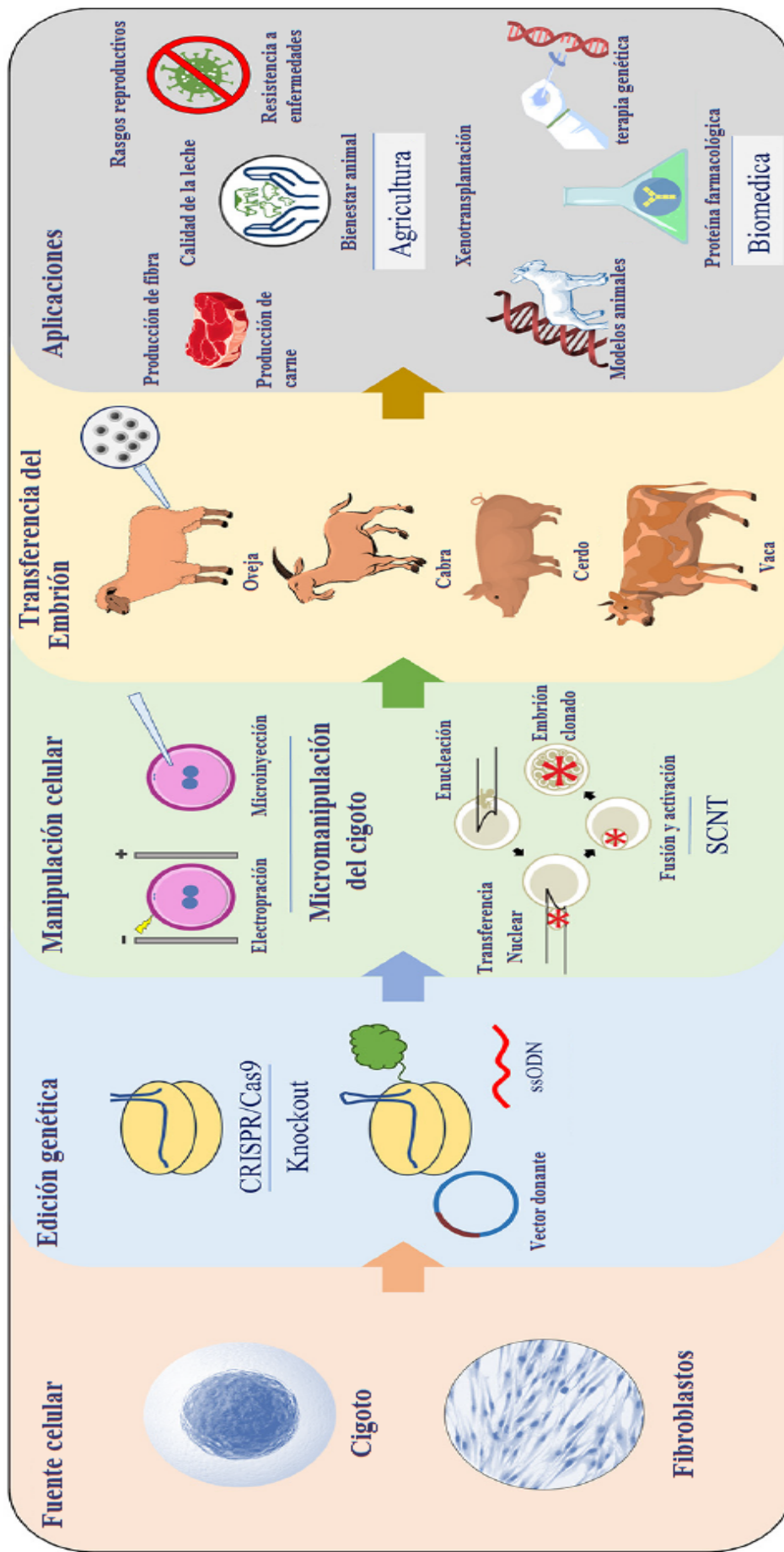


Figura 13. Proceso y beneficios de ingeniería genética en ganado. modificado de (Tan et al., 2013)

### 3.3. Salud Humana

Desde las primeras etapas de desarrollo de esta técnica se ha tratado de implementar en la resolución de otros problemas más allá de crear OGMs, esto ha llevado a que se desarrollaran varios descubrimientos en el campo de la medicina como los siguientes ejemplos.

- En busca de crear un tratamiento contra el VIH se ha llegado a una técnica en la que utilizando la capacidad de edición genética de CRISPR/Cas9 lograron cortar el ADN viral dentro de las células del hospedero, después estas secuencias cortadas fueron ligadas por los mecanismos de reparación naturales, lo que resultó en un tejido que prevenía la funcionalidad del virus (Zhu *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016).

- Se corrigieron las mutaciones asociadas con la  $\beta$ -talasemia, enfermedad genética hereditaria, mediante la creación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) en los pacientes con  $\beta$ -talasemia. CRISPR/Cas9 se aplicó para corregir mutaciones en la hemoglobina beta (HBB) de las iPSC de los pacientes, lo que resultó en iPSC con corrección genética, con expresión restaurada del gen HBB, que puede usarse para terapia génica (Xie *et al.*, 2014).

- Se teoriza que esta técnica pueda ser usada para crear tratamientos personalizados. Mediante la utilización de células madre embrionarias, las cuales son modificadas con CRISPR y luego re-inyectadas al paciente. Con este enfoque cada persona es tratada de acuerdo a su arreglo genético, por lo que los genes dañados son modificados directamente (Driehuis y Clevers, 2017).

## 4. Divulgación de la técnica de CRISPR/Cas9

### 4.1 Comunicación de la ciencia

Se le llama comunicación de la ciencia al conjunto de acciones utilizadas para transmitir los procesos, conocimientos y resultados de la labor científica. Este proceso puede encontrarse dirigido a una comunidad de especialistas o a segmentos (públicos) específicos de la sociedad. La comunicación de la ciencia puede ser realizada por el mismo personal científico-investigador o por otras personas, tales como periodistas científicos, divulgadores o gestores de comunicación (Castillo, 2017).

Como principales procesos de comunicación científica, se pueden mencionar la difusión y la divulgación, los cuales a su vez, pueden subdividirse en otros procesos de acuerdo con la especificidad del público (Martínez, 2008).

La difusión y la divulgación de la ciencia podrían definirse de la siguiente forma:

- Difusión: es el proceso de comunicación de la ciencia dirigido a los miembros de una comunidad de especialistas, es decir a profesionales que producen, practican y validan el conocimiento científico.
- Divulgación: es el proceso de comunicación científica dirigido a que diversos públicos o segmentos específicos de la sociedad posean un acceso fácil, rápido y veraz a información científica de primera mano. La divulgación puede darse de muchas maneras, entre ellas: el periodismo científico, la educación científica (campamentos científicos, ferias de ciencia, museología), la transferencia de conocimiento (sector industrial y productivo)

La principal dificultad para acercarse actualmente a la ciencia radica en que se trata de un campo enorme, diverso y muy especializado. Las publicaciones y otros medios encargados de la difusión de la investigación científica generalmente son incomprensibles para un público no especializado, lo que hace que sea casi imposible saber lo que sucede en el mundo de la ciencia (Rivera, 2002), por lo que la comunicación tendría que hacerse de una manera fácil de entender para el público no especializado. Lo anterior es más fácil decirlo que hacerlo ya que en pos de hacer posible el acceso a la literatura científica y el paradigma PUS (People Understanding of Science; entendimiento de la gente sobre ciencia), asumen un estado público de deficiencia en el cual los ciudadanos carecen del suficiente o adecuado conocimiento, por lo que fallan en demostrar actitudes positivas o percepciones de riesgo “razonables” (Bauer *et al.*, 2007).



Investigaciones recientes han mostrado que personas con opiniones ya formadas no son propensas a cambiar de parecer basándose solo en hechos (Lewandowsky *et al.*, 2012; Carter *et al.*, 2016). De hecho, las opiniones con base en la intuición pueden ser reforzadas por el contrario-argumentos basados en evidencia; formando un efecto contraproducente. Adicionalmente, aquellas personas que se consideran las mejor informadas son las más propensas a rechazar evidencias científicas que desafían su opinión ya formada, que aquellas que son conscientes de su ignorancia en un tema en particular (Fleischmann, 2019).

Para la popularización de la ciencia se asume un modelo de 2 niveles. En el primero los científicos generan conocimiento científico genuino (artículos científicos; publicaciones en revistas especializadas), subsecuentemente los divulgadores y medios popularizadores (periódicos, noticieros, revistas, blogs) diseminan una versión simplificada al público (Hilgartner, 1990).

La popularización en el mejor de los casos es una “simplificación apropiada”; una necesaria actividad educativa de simplificar la ciencia a los no especialistas. En el peor de los casos la popularización es “contaminación”, la distorsión de la ciencia por aquellos ajenos, como periodistas y un público que malentiende mucho de lo que lee (Hilgartner, 1990).

La comunicación ineficaz puede ser costosa tanto para la ciencia como para la sociedad. La ciencia requiere el apoyo del público. El hecho de que se produzca la adecuada recepción del mensaje depende de cuánto confíe y valore el público la ciencia. ¿Vale la pena la inversión en la investigación? ¿Produce los empleos y la salud que promete? ¿Los científicos ponen el bienestar del público por encima de sus intereses? ¿Les importa si su trabajo se usa bien o se usa mal? Aquí, también, las ciencias de la comunicación pueden ayudar a los científicos a aprender y abordar las preguntas que hacen sus audiencias. Retroalimentar al especialista con ese proceso puede incluso redirigir parte de su investigación en direcciones nuevas e interesantes. La comunicación eficaz entre la ciencia y el público depende, en parte, de los cimientos establecidos años antes. Cuanto más hayan absorbido las personas en clases de ciencias y la educación científica informal, más posibilidades tendrán de comprender aspectos relevantes de la ciencia para las decisiones que enfrentan. Cuanto más efectivamente hayan tendido puentes los científicos con el resto de la sociedad, mayores posibilidades tendrán estos de ser escuchados por su trabajo. Cuanto más fuertes sean las redes entre otras partes interesadas, más posibilidades tendrán de plantear sus preguntas a los científicos y resolver las implicaciones sociales de las respuestas que buscan (Frischhoff, 2013).

## 4.2 Comunicación de la ciencia en el tema de CRISPR/Cas9 en México

Actualmente en México no se habla de este método de edición genética, existe poca o nula difusión sobre este tema tanto en el ámbito científico como en el ámbito popular. Es un hecho que en México esta técnica es utilizada en laboratorios de instituciones como la UNAM, el CINVESTAV e INMEGEN. Pero la mayoría de la información que se genera a partir de estos trabajos no está destinada para ser divulgada al público en general, ya sea porque el enfoque es enteramente científico, o porque la divulgación se hace en inglés, haciendo que automáticamente sea menos accesible a una gran parte de la población en el país que solo maneja el español.

Esta clara falta de divulgación en el público en general es muy notable al tratar de buscar información de una fuente confiable en español dentro de los medios mexicanos. Un ejemplo de esto puede verse en el análisis de resultados obtenidos en este trabajo, los cuales mostraron que entre publicaciones académicas y notas periodísticas publicadas en México entre los años 2012, año del surgimiento de la técnica CRISPR y 2020, solo se identificó un total de treinta y tres artículos, los cuales solo empezaron a surgir a principios del 2016. Para poner en perspectiva este hecho, basta con decir que tan solo en Estados Unidos en un periodo de un año (de Octubre de 2018 a Septiembre de 2019), fueron publicados 173 artículos de divulgación. Se puede entonces apreciar que en México existe un déficit de comunicación científica, lo que hace surgir la interrogante: ¿Es por falta de organismos o instituciones de divulgación? ¿O puede que haya otras causas?

### Divulgación científica en México

Como se mencionó, la divulgación de esta técnica no se extiende más allá de círculos científicos. Podría entonces hacerse la pregunta ¿si de verdad México cuenta con divulgación científica propiamente dicha?

Para responder a la pregunta anterior tenemos que hablar de la historia de la era moderna de la comunicación científica en México y de las herramientas con las que actualmente se cuenta para la divulgación científica. El inicio de esta era se le atribuye a un grupo de científicos y estudiantes de la UNAM bajo el liderazgo del físico Luis Estrada, los cuales lanzaron en 1968 la revista *física*, después llamada *Naturaleza*, la cual tenía el objetivo de abarcar un amplio rango de temas científicos y que sirvió como un espacio para los comunicadores de la ciencia. Después en 1980 Estrada creo el programa experimental para la comunicación científica el cual un año después se convirtió en el Centro Universitario para la Comunicación de la Ciencia, la primera unidad universitaria dedicada a la divulgación científica. De esta misma unidad tienen sus orígenes el museo Universum y el Museo

de la Luz, inaugurados en 1992 y 1996 respectivamente (Nepote y Reynoso, 2017). Actualmente ambos museos se encuentran bajo la Dirección General de Divulgación de la Ciencia, la cual además de los museos usa la radio, televisión e internet para promover la comunicación de la ciencia, además de contar con diversos programas como pláticas, demostraciones, teatro, ferias científicas y la revista científica *¿Cómo ves?* Dirigida a un público más joven y por la cual ganó el Premio Latinoamericano por la Popularización de la Ciencia y Tecnología en 2002 (Sánchez *et al.*, 2015).

Otras instituciones que fueron clave para que la comunicación de la ciencia tenga el nivel que tiene hoy en día son:

- El CONACyT, fundado en 1970 y el cual desde el inicio tenía la comunicación de la ciencia al público como uno de sus deberes. El consejo produjo dos revistas *Ciencia y desarrollo* dirigida a un público académico e *Información científica y tecnológica*, con un acercamiento más público.
- La Academia Mexicana de Ciencias lleva varios años con programas de divulgación científica, el más famoso de ellos inicio en 1982 con el nombre *Domingos en la ciencia*, proporcionando una serie de pláticas informativas de científicos y comunicadores de la ciencia para el público en general.
- SOMEDICyT, una red de comunicadores de la ciencia profesionales fundada en 1986. Actualmente tiene presencia en 24 de los 32 estados del país. Algunos de sus productos y actividades incluyen libros con temática científica para niños, desarrollo de exhibiciones y museos de ciencia. Ha organizado numerosas conferencias nacionales e internacionales y contribuye a la expansión de este campo mediante seminarios, cursos y talleres (Reynoso *et al.*, 2020).

Teniendo tales herramientas para facilitar la divulgación científica se podría pensar que la tarea no tendría mayor dificultad, pero a pesar del beneficio que aportan estas instituciones, Alvarado (2017) nos muestra porque es complicada la situación de la divulgación en México:

*“La tarea de divulgar la ciencia es una empresa de proporciones incommensurables, teniendo en cuenta que en México al 2014, según la OCDE, sólo el 19 por ciento de la población había alcanzado la educación terciaria (educación superior o universitaria). Ahora bien, las cifras de la OCDE también muestran que sólo el uno por ciento de la población cuenta con estudios de doctorado. La persona que quiera mostrar los avances de la ciencia, no solo tiene la tarea de especializarse en el fenómeno que quiere dar a conocer, sino, más importante aún debe lograr que el 99 por ciento de la población pueda entender el lenguaje técnico, la metodología, la función de los problemas algebraicos y aritméticos complejos, la importancia de las ecuaciones, etc.*

*La tarea no es fácil, entre las labores de investigación, docencia, asesorías, tramitología y labores administrativas, el tiempo destinado a la divulgación queda reducido a unas horas por semana, aunado a que es muy común que un congreso importante se realice al otro lado del país, entonces el investigador debe viajar miles de kilómetros para presentar los avances de su investigación, y si el foro es interdisciplinario, cabe la posibilidad de que su público no sea experto en el tema.*

*Ante esta necesidad de divulgación científica en nuestro país, han surgido en los últimos años organismos interesados en acercar la ciencia a la población. Por ejemplo, la Sociedad Mexicana para la Divulgación de la Ciencia y la Técnica (SOMEDICYT), un organismo sin fines de lucro, auspiciado por instituciones como la UNAM, el IPN, la Academia Mexicana de la Ciencia, entre otros*

*Sin embargo, y aunque los esfuerzos sean grandes, aún estamos lejos de acercar la ciencia a todos los sectores del país. En parte debido a la dificultad de simplificar el lenguaje al entendimiento de una población mayoritaria que desconoce términos y conceptos especializados, que frente a una ponencia de cualquier área del conocer tendría que portar su diccionario especializado.”*

Podemos darnos cuenta que para que haya una buena divulgación científica en México se tendrían que atender aspectos educativos más profundos en la población, en contra de solo enfocarse a la cantidad de trabajos de divulgación como se podría llegar a pensar.

## **Metodología**

Para la realización del análisis propuesto se utilizó como base el procedimiento utilizado por Rafal Grochala en el 2019 en su artículo "*Science communication in online media: influence of press releases on coverage of genetics and CRISPR*" y se modificó para acoplarse a los objetivos de este trabajo.

Se hizo un recopilado de los artículos científicos, periodísticos e independientes disponibles en internet utilizando la mención de CRISPR en el buscador google, acotando los resultados a aquellos que se publican en español y en México a partir del año 2012 hasta el año 2020. Los resultados se organizaron por año y se contabilizó cuántas publicaciones había por año.

### **Método estadístico:**

Para determinar la correlación de los artículos que existen en México en base al tiempo transcurrido se efectuaron dos análisis de correlación en R, uno por el método de Pearson y otro por el de Spearman. La razón del doble análisis es debido a que el tamaño de la muestra identificada para el periodo 2012-2020 no permite determinar si la correlación es lo suficientemente lineal como para solo usar el método de Pearson.

Tomando en cuenta de que el nacimiento de CRISPR fue en el año 2012 se planteó la hipótesis de que entre más años transcurrieran más artículos relacionados con esta técnica serían publicados.

## Resultados

En la Tabla 1 se presentan los hallazgos identificados a partir de la revisión bibliográfica descrita en la metodología y a continuación se muestran los índices de correlación obtenidos del análisis.

Año	Artículos encontrados
2015	1
2016	3
2017	8
2018	10
2019	7
2020	4
Total	33

Tabla 1. Total de artículos encontrados por año en español y publicados en México

### Correlación de Pearson

$t = 1.0279$ ,  $df = 4$ , valor de  $p = 0.3621$

hipótesis alternativa: correlación verdadera no es igual a 0

intervalo de confianza al 95%:

-0.5634963 0.9253793

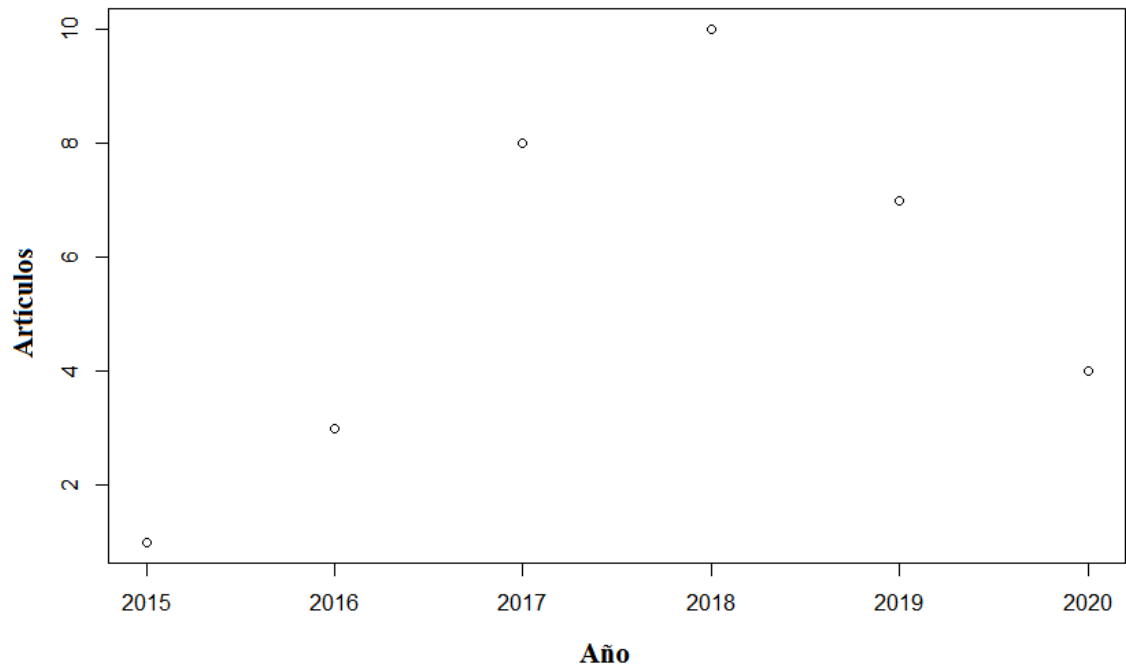
$cor = 0.457104$

### Correlación de Spearman

$S = 18$ , valor de  $p = 0.3556$

hipótesis alternativa:  $\rho$  no es igual a 0

$\rho = 0.4857143$



Grafica 1. Representación de los artículos de divulgación científica acerca de la edición genética utilizando la herramienta CRISPR, encontrados por año en español y distribuidos en México

## Discusión y Conclusiones

En los artículos de divulgación encontrados, los más recientes datan de 2015, por lo que hay un retraso de información de al menos 3 años.

Los resultados obtenidos en ambos análisis fueron similares con una correlación de 0.46 para Pearson y de 0.49 para Spearman. Ambos resultados nos permiten determinar que existe una baja correlación positiva. Lo que significa que el avance en la divulgación de esta técnica es mínimo y deficiente en comparación a países como EU que consiguen en un año cifras que en México toman 7 años. Por lo tanto, es evidente que no ha habido la suficiente transmisión de información con origen en México tanto en nivel científico como a nivel de población en general sobre las recientes aplicaciones científicas que permite llevar a cabo el sistema CRISPR/Cas.

Hay que tener en cuenta que ambos análisis están atados a valores extremos, tal es el caso del año 2020 en el que la cantidad de artículos publicados en México cae drásticamente en comparación a los años anteriores. Esta falta de cobertura podría atribuirse a la situación global actual con la pandemia del COVID.

La técnica de CRISPR/Cas9 requiere de mucha más divulgación en México, tanto en el medio científico como fuera de él. Aunque el análisis haya mostrado que existe una correlación positiva, significando efectivamente hay cierta divulgación, lo cierto es que el hecho de que no se hayan encontrado los suficientes artículos para poder tener un análisis de correlación más robusto nos dice que aún falta mucho en lo que concierne a la divulgación de esta técnica.

## Recomendaciones

- Establecer mecanismos para que las instituciones que trabajen con CRISPR puedan permitirse un mayor acompañamiento en la comunicación de la técnica, sus aplicaciones y utilidad. Sin requerir intermediarios.
- Exhortar a la comunidad científica y académica a involucrarse más en actividades de divulgación de la ciencia.
- Intentar generar mayor circulación de información en un nivel académico de preparatoria o incluso secundaria.
- Tomar conciencia de la importancia que posee la comunicación de la ciencia, ya que esta es esencial para la toma de decisiones, no solo del público, sino también de los organismos reguladores.



## Referencias

- Adeno-Associate Virus (AAV) for Gene Therapy. (2020). AskBio. Recuperado 10 de diciembre de 2021, de <https://www.askbio.com/aav-gene-therapy/>
- Alvarado, M. (2017). Divulgación científica en México Alcanzando la sociedad del conocimiento. *CienciAcierta*, 49. Recduperado el 12 de Diciembre de 2021 De <http://www.cienciacierta.uadec.mx/2017/03/27/divulgacion-cientifica-en-mexico/>
- Barrangou, R., Fremaux, C., Deveau, H., Richards, M., Boyaval, P., Moineau, S., Romero, D.A., y Horvath, P. (2007). CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science* 315, 1709–1712.
- Bauer, M. Allum, N. y Miller, S. (2007) What can we learn from 25 years of PUS survey research? Liberating and expanding the agenda. *Public Understanding of Science* (16), 79-95.
- Bevan, M. W.; Flavell, R. B.; Chilton, M. D. (1983). "A chimaeric antibiotic resistance gene as a selectable marker for plant cell transformation". *Nature*. 304 (5922): 184–87.
- Bikard, David y Marraffini, Luciano. (2013). Control of gene expression by CRISPR-Cas systems.. *F1000prime reports*. 5. 47. 10.12703/P5-47.
- Bolotin, A., Quinquis, B., Sorokin, A., y Ehrlich, S.D. (2005). Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin. *Microbiology* 151, 2551–2561.
- Cai, Y., Chen, L., Liu, X., Guo, C., Sun, S., Wu, C., y Hou, W. (2018). CRISPR/Cas9- mediated targeted mutagenesis of GmFT2a delays flowering time in soya bean. *Plant biotechnology journal*, 16(1), 176-185.
- Carter, B. E.; Conn, C. C. y Wiles, J. R. (2016). Concern About Hunger May Increase Receptivity to GMOs. *Trends in Plant Science*, 21(7), 539-541.
- Castillo, A. (2017). Importancia de la divulgación en la comunicación científica académica. Universidad de Costa Rica. Recuperado el 15 de Mayo de 2022 de Sitio web: [http://www.ebci.ucr.ac.cr/sites/default/files/descargables/castillo\\_vargas\\_andres\\_importancia\\_de\\_la\\_divulgacion\\_en\\_la\\_comunicacion\\_cientifica\\_academica.pdf](http://www.ebci.ucr.ac.cr/sites/default/files/descargables/castillo_vargas_andres_importancia_de_la_divulgacion_en_la_comunicacion_cientifica_academica.pdf)
- Chaparro-Garcia, A.; Kamoun, S. y Nekrasov, V. (2015). Boosting plant immunity with CRISPR/Cas. *Genome Biol.* 16, 254.

Chen, K y Gao,C. (2013). TALENs: Customizable Molecular DNA Scissors for Genome Engineering of Plants. *Journal of Genetics and Genomics*, 40, 271-279.

Chen, K y Gao,C.(2014).Targeted genome modification technologies and their applications in crop improvements. *Plant CellRep.* 33, 575–583.

Cong, L., Ran, F.A., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, N., Hsu, P.D., Wu, X.,Jiang, W., Marraffini, L.A., and Zhang, F. (2013). Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science* 339, 819–823.

CRISPR 101 your guide to understand CRISPR. (2019). Recuperado de <https://www.synthego.com/resources/crispr-101-ebook>

Deltcheva, E., Chylinski, K., Sharma, C.M., Gonzales, K., Chao, Y., Pirzada,Z.A., Eckert, M.R., Vogel, J., and Charpentier, E. (2011). CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. *Nature* 471,602–607.

Donahue, R. y Bloom, F. (1998). Large-volume transformation with high-throughput efficiency chemically competent cells. *Focus*, 20 (2), 54-56.

Driehuis, E y Clevers, H. (2017). CRISPR/Cas 9 genome editing and its applications in organoids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 312(3): G257–G265.

Felgner PL, Gadek TR, Holm M, Roman R, Chan HW, Wenz M, Northrop JP, Ringold GM, Danielsen M. (1987). "Lipofection: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 84 (21): 7413–7.

Fischhoff, B Y Scheufele, D. A. (2013). The science of science communication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 14031 – 14032.

Fleischmann, Sarah, "Scientific Communication and CRISPR" (2019). Creative Commons. 171.

Garneau, J.E., Dupuis, M.E., Villion, M., Romero, D.A., Barrangou, R., Boyaval,P., Fremaux, C., Horvath, P., Magada´n, A.H., and Moineau, S. (2010). The CRISPR/Cas bacterial immune system cleaves bacteriophage and plasmid DNA. *Nature* 468, 67–71.

Gasiunas, G., Barrangou, R., Horvath, P., and Siksnys, V. (2012). Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 2579–2586

Graham, F. y Van der Eb, A. (1973). "A new technique for the assay of infectivity of human adenovirus 5 DNA". *Virology*. 52 (2): 456–67.

Grochala, R. (2019). Science communication in online media: influence of press releases on coverage of genetics and CRISPR. *BioRxiv*.

Goeddel, Dave; Kleid, D.G.; Bolivar, F; Heyneker, H.L.; Yansura, D.G.; Hirose, T; Kraszewski, Adam; Itakura, Keiichi y Riggs, A. (1979). Expression in *Escherichia coli* of chemically synthesized genes for human insulin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 76. 106-10.

Heidenreich, M. y Zhang, F. (2015). Applications of CRISPR–Cas systems in neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 17, 36.

Hilgartner, S. (1990). The dominant view of popularization: Conceptual problems Political Uses. *Social Studies of Science*, 20 (3), 519-539.

Hinnen A, Hicks JB, Fink GR (1978). "Transformation of yeast". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 75 (4): 1929–33.

Hsu, P.; Lander, E. y Zhang, F. (2014). Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. *Cell*. 157 (6): 1262-1278.

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". *Journal of Bacteriology*. 169 (12): 5429–33.

Ito H, Fukuda Y, Murata K, Kimura A (1983). "Transformation of intact yeast cells treated with alkali cations". *Journal of Bacteriology*. 153 (1): 163–8.

Jackson, D. A.; Symons, R. H.; Berg, P. (1972). "Biochemical Method for Inserting New Genetic Information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA Molecules Containing Lambda Phage Genes and the Galactose Operon of *Escherichia coli*". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 69(10): 2904–09.

Jaenisch, R.; Mintz, B. (1974). "Simian virus 40 DNA sequences in DNA of healthy adult mice derived from preimplantation blastocysts injected with viral DNA". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 71 (4): 1250–54.

Jansen, R., Embden, J.D., Gaastra, W., y Schouls, L.M. (2002). Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Mol. Microbiol.*43, 1565–1575.

Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E (2012). "A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity". *Science*. 337 (6096): 816–21.

Kawai S, Hashimoto W, Murata K (2010). "Transformation of *Saccharomyces cerevisiae* and other fungi: methods and possible underlying mechanism". *Bioengineered Bugs*. 1 (6): 395–403.

Khatodia Surender, Bhatotia Kirti, Passricha Nishat, Khurana S. M. P., Tuteja Narendra. (2016). The CRISPR/Cas Genome-Editing Tool: Application in Improvement of Crops. *Frontiers in Plant Science*, 7, 506.

Klug, A. (2010). The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 43(1), 1-21.

Lewandowsky, S.; Ecker, U. K.; Seifert, C. M.; Schwarz, N. y Cook, J. (2012). Misinformation and Its Correction. *Psychological Science in the Public Interest*,13(3), 106-131.

Mali, P., Yang, L., Esvelt, K.M., Aach, J., Guell, M., DiCarlo, J.E., Norville, J.E.,and Church, G.M. (2013). RNA-guided human genome engineering via Cas9.*Science* 339, 823–826.

Martínez, M. (2008). La responsabilidad del investigador en la divulgación de la ciencia. *Revista de Divulgación Científica y Tecnológica de la Universidad Veracruzana*, 21(1). Recuperado el 15 de Mayo de 2022 de <http://www.uv.mx/cienciahumana/revistae/vol21num1/articulos/responsabilidad/index.html>

Mojica, F. J.; Juez, G.; Rodríguez-Valera, F. (1993). «Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites». *Molecular Microbiology* 9 (3): 613-621.

Mojica, F.J., Díez-Villaseñor, C., Soria, E., y Juez, G. (2000). Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Mol. Microbiol.*36, 244–246.

Mojica FJ, Díez-Villaseñor C, García-Martínez J, Soria E (2005). "Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements". *Journal of Molecular Evolution*. 60 (2): 174–82.

Naso, M. F.; Tomkowicz, B.; Perry, W. L., 3rd y Strohl, W. R. (2017). Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 31(4), 317–334.

Nepote, A. C. and Reynoso-Haynes, E. (2017). 'Science communication practices at the National Autonomous University of Mexico'. *JCOM* 16 (05), C05.

Papaioannou, I., Simons, J y Owen, J. (2012). Targeted in situ gene correction of dysfunctional APOE alleles to produce atheroprotective plasma ApoE3 protein. *Cardiology research and practice*.

Peng, A.; Chen, S.; Lei, T.; Xu, L.; He, Y.; Wu, L.; Yao, L. y Zou, X. (2017). Engineering cancer-resistant plants through CRISPR/Cas9-targeted editing of the susceptibility gene CsLOB1 promoter in citrus. *Plant Biotechnology Journal*.

Perisse I. V., Fan Z., Singina G. N., White K. L. & Polejaeva I. A. (2021). Improvements in Gene Editing Technology Boost Its Applications in Livestock. *Frontiers in Genetics*, 11, 1713.

Pourcel, C., Salvignol, G., y Vergnaud, G. (2005). CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies. *Microbiology* 151, 653–663.

Reynoso Haynes, E., Herrera Lima, S., Claudia Nepote, A., y Patiño Barba, L. (2020). México From simple and centralised to expansion, diversity and complexity. En *Communicating Science a global perspective* (1.<sup>a</sup> ed.). ANU Press. Recuperado de <https://press-files.anu.edu.au/downloads/press/n6484/html/ch24.xhtml?referer=&page=27>

Rivera, J. (2002). Ciencia y divulgación. *Revista Biomédica*, 13(2), 152-153.

Sánchez, F. y Jacks, T. (2015). Applications of the CRISPR–Cas9 system in cancer biology. *Nature Reviews Cancer*, 15, 387.

Sánchez Mora, C.; Reynoso Haynes, E.; Sánchez Mora, A. M. y Tagüeña, J. (2015). 'Public communication of science in Mexico: past, present and future of a profession'. *Public Understanding of Science*. 24 (1), pp. 38–52.

Sapranaukas, R., Gasiunas, G., Fremaux, C., Barrangou, R., Horvath, P., y Siksnys, V. (2011). The *Streptococcus thermophilus* CRISPR/Cas system provides immunity in *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Res.*39, 9275–9282.

Schiestl, Robert H.; Manivasakam, P.; Woods, Robin A.; Gietzt, R.Daniel (1993). "Introducing DNA into Yeast by Transformation". *Methods*. 5 (2): 79–85.

Segelken, R. (1987). "Biologist invent gun for shooting cells with DNA". Recuperado el 20 de junio de 2019 de Cornell Chronicle Sitio web: [http://www.ecommons.cornell.edu/bitstream/1813/25239/1/018\\_33.pdf](http://www.ecommons.cornell.edu/bitstream/1813/25239/1/018_33.pdf)

Sharei A, Zoldan J, Adamo A, Sim WY, Cho N, Jackson E, Mao S, Schneider S, Han MJ, Lytton-Jean A, Basto PA, Jhunjhunwala S, Lee J, Heller DA, Kang JW, Hartoularos GC, Kim KS, Anderson DG, Langer R, Jensen KF (2013). "A vector-free microfluidic platform for intracellular delivery". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 110 (6): 2082–7.

Soyk, S.; Müller, N.A.; Park, S.J.; Schmalenbach, I.; Jiang, K.; Hayama, R.; Zhang, L.; Van Eck, J.; Jiménez-Gómez, J.M. y Lippman, Z.B. (2017). Variation in the flowering gene SELF PRUNING 5G promotes day-neutrality and early yield in tomato. *Nature Genetics*, 49 (1): 162–168.

Stevenson, D.J., Gunn-Moore, F., Campbell, P.B., & Dholakia, K. (2010). Single cell optical transfection. [figura 1]. *Journal of The Royal Society Interface*.

Tan, W.; Carlson, D. F.; Lancto, C. A.; Garbe, J. R.; Webster, D. A.; Hackett, P. B., et al. (2013). Efficient nonmeiotic allele introgression in livestock using custom endonucleases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 16526–16531.

Tsukakoshi, M.; Kurata, S.; Nomiya, Y.; Ikawa, Y.; Kasuya, T. (1984). "A Novel Method of DNA Transfection by Laser Microbeam Cell Surgery". *Applied Physics B: Photophysics and Laser Chemistry*. 35 (3): 135–140.

Tzotzos, G; Head, G y Hull, R. (2009). *Setting the Context: Agriculture and Genetic Modification*. En *Genetically Modified Plants Assessing Safety and Managing Risk* (1-32). Estados Unidos: Academic Press.

Valenzuela P., Medina A., Rutter W.J., Ammerer G., Hall B.D. (1982). Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature*;298(5872):347–350.

Wagner, T. E., Hoppe, P. C., Jollick, J. D., Scholl, D. R., Hodinka, R. L., & Gault, J. B. (1981). Microinjection of a rabbit beta-globin gene into zygotes and its subsequent expression in adult mice and their offspring. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(10), 6376–6380.

Wang, Y.; Geng, L.; Yuan, M.; Wei, J.; Jin, C.; Li, M.; Yu, K.; Zhang, Y.; Jin, H.; Wang, E.; Chai, Z.; Fu, X. y Li, X. (2017). Deletion of a target gene in Indica rice via CRISPR/Cas9. *Plant Cell Reports* 36 (8): 1333–1343.

Wang, Z; Pan, Q; Gendron, P;Zhu, W; Guo, F; Cen, S; Wainberg, M.A. y Liang, C.(2016). CRISPR/Cas9-derived mutations both inhibit HIV-1 replication and accelerate viral escape. *Cell Rep.*15(3):481–489.

Xie, F.; Ye, L.; Chang, J.C.; Beyer, A.I.; Wang, J.; Muench, M.O. y Kan, Y.W. (2014). Seamless gene correction of beta-thalassemia mutations in patient-specific iPSCs using CRISPR/Cas9 and piggyBac. *Genome Research* 24 (9): 1526–1533.

Zaidi, S.SeA., Mahas, A., Vanderschuren, H. *et al.* (2020). Engineering crops of the future: CRISPR approaches to develop climate-resilient and disease-resistant plants. *Genome Biol* 21, 289.

Zhu, W; Lei, R; Le Duff, Y; Li, J; Guo, F; Wainberg, M y Liang, C. (2015). The CRISPR/Cas9 system inactivates latent HIV-1 proviral DNA. *Retrovirology*.