

EDICIÓN GENÉTICA EN ANDI:

INNOVACIONES RECIENTES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Iram P. Rodríguez Sánchez^{1*}

¹Laboratorio de Fisiología Molecular y Estructural, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Pedro de Alba s/n cruz con Ave. Manuel L. Barragán, San Nicolás de los Garza, 66455, México.

* Correspondencia: Dr. Iram Pablo Rodríguez-Sánchez, iramrodriguez@gmail.com (ORCID: 0000-0002-5988-4168)
Laboratorio de Fisiología Molecular y Estructural, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León
Ave. Pedro de Alba s/n cruz con Ave. Manuel L. Barragán. San Nicolás de los Garza, Nuevo León, 66455 México.
Conmutador 01 (81) 8329-4110 / Fax 01 (81) 8376-2813

Introducción

La ingeniería genética ha revolucionado la investigación biomédica, permitiendo la creación de modelos animales que emulan enfermedades humanas con el fin de implementar tratamientos que corrijan estas condiciones patológicas y entender los factores que influyen en el desarrollo de dichas enfermedades. En este sentido los ratones han sido los modelos más implementados en este campo, pero las limitaciones de similitud genética y fisiológica con los humanos han impulsado la utilización de primates no humanos (PNH). Debido a su mayor proximidad evolutiva y biológica con los humanos (hasta un 93% de similitud en el genoma), se han convertido en herramientas cruciales para el estudio de enfermedades complejas y el desarrollo de terapias. El primer gran avance en la edición genética de PNH ocurrió en 2001 con el nacimiento de ANDi (nombre dado por las siglas de "Inserted DNA" al revés), un mono rhesus que expresaba el gen de la proteína fluorescente verde (GFP), siendo este un gen exógeno al genoma del mono ya que proviene de la medusa *Aequorea victoria*. El desarrollo de ANDi marcó un hito en la biología experimental y para lograrlo el equipo de investigadores liderado por Anthony W.S. Chan utilizó una combinación innovadora de técnicas derivadas de experimentos previos en otros mamíferos. Para esta modificación genética los investigadores inyectaron un vector retroviral que contenía el gen de la proteína fluorescente verde (GFP) en óvulos de macaco rhesus. Este gen estaba bajo el control de promotores como el citomegalovirus (CMV) y el factor de elongación humana EF1 α para maximizar la expresión del transgén. Posteriormente los óvulos fueron fertilizados mediante inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI), una técnica desarrollada inicialmente en ganado para superar las dificultades asociadas con la inyección pronuclear en primates. De los 224 óvulos manipulados, 166 se fertilizaron con éxito y 40 embriones fueron transferidos a 20 hembras rhesus sustitutas. De estas, cinco resultaron embarazadas, con tres nacimientos vivos, de los cuales solo uno, ANDi, portaba el transgén. Aunque ANDi fue el único portador del gen GFP, no mostró fluorescencia visible en los tejidos al momento de su nacimiento. Sin embargo, pruebas de PCR confirmaron la presencia del transgén en múltiples tejidos como sangre, orina y pelo. Por otra parte, en un feto transgénico no viable también se detectó expresión de GFP en folículos pilosos y uñas. Al final estos resultados sugirieron que el gen era funcional pero su expresión dependía de factores como el sitio de integración en el genoma y la maduración del animal.

Perspectiva histórica y relevancia científica

En su época, el nacimiento de ANDi provocó un debate mediático y científico significativo. Mientras algunos lo consideraron una prueba de concepto para la posibilidad de modificar genéticamente primates, otros señalaron las limitaciones del estudio como la baja eficiencia de la modificación ya que solo un 0.45% de los óvulos manipulados resultó en un primate transgénico viable. Así como la expresión limitada debido a la falta de fluorescencia visible en ANDi, lo que planteó dudas sobre la estabilidad y funcionalidad del transgén. Por último, se señalaba que el método utilizado no controlaba la integración del gen en el genoma, lo terminaba por afectar la expresión y estabilidad del transgén. A pesar de estas limitaciones, la creación de ANDi demostró que era posible modificar genéticamente primates, lo que abrió la puerta al desarrollo de modelos más avanzados en investigación biomédica. En retrospectiva, ANDi fue un pequeño paso técnico pero un gran salto conceptual hacia la biología traslacional. Desde entonces, la tecnología ha avanzado considerablemente con la incorporación de métodos como CRISPR/Cas9, TALEN y ZFN, que hoy en día ofrecen una mayor precisión y eficiencia.



Avances recientes

Cuando se habla de las principales tecnologías de edición genética se pueden dividir en dos tipos principalmente: Técnicas Clásicas y Modernas. Dentro de las Técnicas Clásicas de edición se encuentra el uso de retrovirus y vectores lentivirales (como el usado en la modificación de ANDi) para integrar genes en el genoma y métodos de interferencia por ARN para silenciar genes específicos. Sin embargo, presentan algunas limitaciones como baja eficiencia, integración aleatoria, expresión inestable y quimerismo significativo.

En contraparte las Técnicas Modernas disponibles actualmente son:

- CRISPR/Cas9: Tecnología basada en ARN guía que permite cortes precisos en el ADN, logrando modificaciones genéticas eficientes y dirigidas.
- TALEN: Reconocimiento específico de ADN con menor probabilidad de efectos fuera del objetivo, pero con un diseño más laborioso y costoso.
- ZFN: Técnica pionera que combina dedos de zinc para la unión al ADN con nucleasas, aunque tiene menor precisión y mayores costos que CRISPR y TALEN. Desde ANDi, los avances en este campo incluyeron investigaciones como:
 - Macacos transgénicos con el gen HTT humano para la enfermedad de Huntington.
 - Monos cynomolgus con mutaciones en SHANK3 mediante CRISPR/Cas9, asociados al autismo.
 - Modelos de microcefalia generados con TALEN, imitando el desarrollo cerebral humano.
 - Estudio de enfermedades metabólicas como la β -talasemia y trastornos circadianos gracias a modificaciones con CRISPR/Cas9.
 - Otros estudios que han permitido estudiar enfermedades como el síndrome de Rett, la microcefalia, el cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

Aplicaciones

Sin duda los modelos de PNH editados genéticamente son valiosos para: la medicina traslacional, ya que ayudan a identificar dianas terapéuticas y probar medicamentos para enfermedades humanas complejas; enfermedades neurodegenerativas con estudios en modelos de Parkinson y Alzheimer que han sido esenciales para comprender sus mecanismos y explorar nuevas terapias; cáncer, con modelos genéticos que permiten evaluar la progresión tumoral y probar tratamientos en un entorno biológico más realista. Por último, la combinación de la edición genética con tecnologías como la transferencia nuclear ha abierto nuevas posibilidades para crear modelos de enfermedad más precisos y consistentes.

Conclusión

La edición genética en primates no humanos representa una herramienta poderosa en la biomedicina moderna. Aunque los desafíos técnicos, éticos y económicos son significativos, los beneficios potenciales para el tratamiento de enfermedades humanas justifican la inversión continua en esta área. El futuro promete avances aún más impactantes gracias a las innovaciones tecnológicas y un debate ético más robusto, por lo que es de esperar que estos modelos genéticamente editados sigan desempeñando un papel crucial en la investigación biomédica, acercándonos cada vez más a soluciones efectivas para enfermedades que afectan a millones de personas en todo el mundo.

Referencias

- Dunnett S. B. (2001). Reverse transcription of inserted DNA in a monkey gives us ANDi. *Trends in pharmacological sciences*, 22(5), 211–215. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(00\)01707-7](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(00)01707-7)
- Liang, W., He, J., Mao, C., Yu, C., Meng, Q., Xue, J., Wu, X., Li, S., Wang, Y., & Yi, H. (2022). Gene editing monkeys: Retrospect and outlook. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 913996. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.913996>