LA EDICIÓN GENÉTICA ALTERA MÚLTIPLES FUNCIONES GENÉTICAS

Producen cambios epigenéticos a gran escala que se transmiten a las sucesivas generaciones celulares

Claire Robinson
Prof. Michael Antoniou - GM Watch

https://www.gmwatch.org/en/106-news/latest-news/20621-gene-editing-disrupts-multiple-gene-functions-through-large-scale-epigenetic-changes-in-a-way-that-persists-through-successive-cell-generations

17 de diciembre de 2025

Un estudio científico de investigadores daneses, recién publicado muestra que la edición genética CRISPR/Cas altera involuntariamente múltiples funciones genéticas, pasándolas a las sucesivas generaciones celulares. Esta alteración se produjo tras la reparación de una rotura de doble cadena de ADN en los sitios de edición genética previstos.

Las células organizan su ADN en una estructura tridimensional (llamada cromatina) que participa de manera crucial en el control de la activación y desactivación de los genes. La investigación se centró en ver si la estructura de la cromatina se recupera por completo tras la reparación del daño en el ADN, luego de la edición genética con CRISPR/Cas. Se hicieron rupturas al ADN dirigidas (el primer paso de la edición genética) y luego rastrearon los cambios en la organización del genoma (cromatina) y la actividad génica. Descubrieron que, incluso después de la reparación del ADN, la cromatina de las regiones afectadas permanecía mal plegada y mostraba una expresión reducida de múltiples genes, y estos cambios se transmitían a las células hijas. Por lo tanto, el daño en el ADN deja huellas permanentes en la expresión génica.

Susanne Bantele y sus colaboradores, denominan a este fenómeno “fatiga de la cromatina”; un efecto hasta ahora desconocido relacionado con las respuestas celulares a la rotura y reparación del ADN, con el potencial de alterar permanentemente la composición y el funcionamiento de las células editada. Esto incluye las células aparentemente editadas con éxito y sus células hijas posteriores. Este tipo de efecto, que no altera la secuencia de ADN pero sí la forma cómo se expresan los genes, se denomina efecto epigenético ("por encima de los genes").

Implicaciones del estudio

El estudio se realizó en células humanas y los autores se centran exclusivamente en la edición genética aplicada a la terapia génica humana, en un contexto experimental. Sin embargo, es muy probable que los efectos observados también se produzcan en plantas y animales. Esto se debe a que plantas y animales tenemos la misma estructura genética y de cromatina, y todos los procesos genéticos reguladores asociados.

El descubrimiento de los científicos se aplica a todos los tipos de edición genética: SDN1 (interrupción genética), SDN2 (modificación genética mediante la inserción de una plantilla de reparación) o SDN3 (inserción genética). Esto se debe a que los tres tipos implican inicialmente la creación de una ruptura de doble cadena en el ADN y dependen del propio proceso de reparación celular para unir los dos extremos rotos del ADN de forma que se incorpore la edición genética deseada.

Los nuevos hallazgos proporcionan evidencia contundente de que los intentos de desregular los organismos modificados genéticamente —o ciertas clases de ellos, como SDN1 y SDN2 — son erróneos e irresponsables.

Observaciones complementarias del artículo: los hallazgos sugieren que los pacientes tratados con terapia génica CRISPR/Cas para la anemia falciforme y la beta-talasemia deberían someterse a un análisis transcriptómico para detectar alteraciones no deseadas en la expresión génica tras la reparación de la ruptura de doble cadena del ADN y la consiguiente fatiga de la cromatina.

¿Qué novedades presenta este estudio?

Evidencias previas han demostrado que la edición genética puede causar daño al ADN en forma de pequeñas y grandes deleciones, inserciones y reordenamientos (incluida la cromotripsis: fragmentación y recombinación aleatoria de cromosomas) en sitios específicos y no específicos del genoma, lo que a su vez puede provocar alteraciones involuntarias en la función génica, con consecuencias para la salud y el medio ambiente.

El nuevo estudio añade otro mecanismo —la fatiga de la cromatina— mediante el cual, los procesos de edición genética pueden causar importantes alteraciones en la función génica: la rotura de doble cadena de ADN inducida por la edición genética CRISPR y su posterior reparación pueden afectar gravemente la expresión de muchos genes.

Los riesgos adicionales que plantea la fatiga de la cromatina persisten incluso si la tecnología de edición genética avanza hasta el punto en que la edición pueda dirigirse con precisión y la herramienta de edición genética haga sólo mutaciones específicas. Esto se debe a que la fatiga de la cromatina es un efecto directo que ocurre dentro de la cromatina, que rodea el sitio de edición objetivo, como resultado inevitable de la reparación del ADN. Por lo tanto, no se puede evitar mediante el uso de técnicas de edición genética "mejoradas".

¿Por qué ocurre este efecto?

La cromatina se organiza en dominios, cada uno de los cuales suele abarcar muchos genes. La estructura de un dominio de cromatina puede ser permisiva o no permisiva para la expresión génica. Así, la función de cualquier gen o conjunto de genes está determinada por la naturaleza del dominio de cromatina que habitan. El nuevo estudio demuestra que, en el proceso de edición genética (rotura y reparación de la doble cadena de ADN), el ingeniero genético no solo cambia la función de uno o pocos genes, sino que altera la función de

muchos, debido a la alteración de la estructura del dominio de cromatina, dentro del cual se encuentran el gen o los genes objetivo. Algunos se activarán, otros se desactivarán.

En este proceso, la precisión y la predictibilidad se ven seriamente comprometidas. Incluso cuando la rotura de doble cadena en el ADN inducida por la edición genética parece repararse con éxito, los resultados de la "edición" son impredecibles.

¿Acaso la naturaleza no hace lo mismo?

Los autores afirman que las roturas de doble cadena en el ADN pueden ser causadas tanto por estrés ambiental como por la edición genética, aunque no lo demuestran ni especifican a qué tipo de estrés se refieren. Una investigación más profunda revela que el tipo de estrés ambiental necesario para producir roturas de doble cadena en el ADN rara vez se daría en la naturaleza, si es que se da, y solo surgiría en circunstancias extremas y potencialmente catastróficas.

Algunos ejemplos son la exposición a sustancias químicas, a la radiación ionizante de rayos X, los accidentes nucleares o elementos radiactivos como el uranio. Los organismos modificados genéticamente se liberarían a una escala mucho mayor y en un plazo mucho más corto, que las mutaciones provocadas de forma natural. Por lo tanto, los organismos modificados genéticamente, desarrollados y liberados masivamente en la agricultura y los ecosistemas, no comparten la protección del “tiempo evolutivo.”

Los mutágenos utilizados en la mutagénesis no son factores de estrés ambiental normales.

La mutagénesis en plantas expuestas deliberadamente a sustancias químicas mutagénicas o fuentes radiactivas, no es un proceso natural. Está diseñado para crear un gran número de mutaciones, incluyendo roturas de doble cadena de ADN, resultando en un gran número de plantas deformadas, infértiles e inviables. Si el mejorador tiene suerte, pueden surgir una o dos mutaciones fortuitas útiles que se utilicen para la mejora genética. En ejemplo “éxito” de mutagénesis es el rasgo de enanismo en la cebada. Sin embargo, en general, el mejoramiento genético mediante mutagénesis no es eficaz para producir rasgos útiles en los cultivos, y desde la década de 1990, su uso disminuyó drásticamente.

Por lo tanto, no podemos asumir que las rupturas de doble cadena de ADN y la consiguiente fatiga de la cromatina, causadas por la edición genética, ocurre también en el mejoramiento convencional debido a la exposición a estrés ambiental normal. La edición genética es entre 1000 y 10 000 veces más potente como mutágeno que la mutagénesis química y por radiación, y aún mayor que las mutaciones naturales.

La fatiga de la cromatina causada por roturas de doble cadena de ADN no es frecuente en el mejoramiento convencional, como si pasa con la edición genética.

Llamada de atención para el lobby de la desregulación

Los hallazgos del estudio son una llamada de atención para los ingenieros genéticos, los políticos y reguladores, que se han convencido de que la edición genética SDN1 solo

implica modificar un único gen. En realidad, la modificación de un solo gen puede alterar el funcionamiento de muchos otros, y esta alteración podría transmitirse a la planta o animal modificado genéticamente que se comercialice.

Quienes manipulan genéticamente los cultivos suelen afirmar que solo seleccionan para aquellas plantas que tienen pequeñas modificaciones genéticas. Sin embargo, los nuevos hallazgos demuestran que las modificaciones deseadas —por pequeñas y precisas que sean — probablemente irán acompañadas de una alteración no deseada de la cromatina a gran escala que afectará la función de muchos genes. Estas alteraciones no deseadas podrían persistir en las futuras generaciones.

Los hallazgos invalidan las nuevas normativas de eximir a las plantas modificadas genéticamente de las prohibiciones o moratorias que tienen los transgénicos en algunos países, así como de las evaluaciones de riesgos y etiquetado, si las planas editadas difieren de su progenitora en menos de 20 modificaciones genéticas, pues los cambios resultantes en la expresión génica serán generalizados y podrían ser peligrosos.

Irónicamente, varios de los autores del nuevo estudio son empleados del Centro de Investigación de Proteínas de la Fundación Novo Nordisk, una empresa que se centra en las aplicaciones médicas de la ingeniería genética. La Fundación Novo Nordisk forman parte de un grupo llamado Novo-family, que presiona activamente para la desregulación de los organismos genéticamente modificados. Recomendamos que los grupos de presión lean y tomen nota de los nuevos hallazgos de sus científicos.

El estudio no es de acceso abierto, pero la versión preliminar puede consultarse aquí: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.08.29.555258v2