

**Edición Genética: una herramienta ante las adversidades del cambio climático, el desarrollo sostenible, la salud y otros problemas de carácter biológico**

**Genetic Editing: a tool in the face of the adversities of climate change, sustainable development, health and other problems of a biological nature**

**Edición Genética: desarrollo, salud y ambiente.**

Jennifer Amalia Portilla Rodriguez \* Iván Meléndez Gélvez\*\*

**Resumen**

La genética es la base de toda la vida, cada organismo está definido por un código único derivado de la combinación de cuatro letras, con los avances en tecnología e investigación se han desarrollado técnicas que permiten editar dicho código, las cuales constituyen los cimientos de la ingeniería genética. Dada la importancia de ésta disciplina en la investigación científica, esta revisión tiene como objetivos, dar a conocer el alcance e impacto de la edición genética en las diferentes áreas del estudio de la vida y proporcionar información que permita al lector establecer una postura frente a su implementación como herramienta ante los diversos problemas de escala global ocasionados por el desequilibrio ecológico como la contaminación, el cambio climático, la escasez de recursos, la pérdida de biodiversidad, el desarrollo de nuevas enfermedades, entre otras. Para cumplir con los objetivos, se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes plataformas de bases de datos y páginas de divulgación científica, como resultado la temática se dividió en tres partes, la primera relata brevemente el desarrollo de la edición genética, las herramientas más utilizadas y sus aplicaciones, en la segunda se discute y se

---

\* Semillero de Investigación en Biología molecular y genética (BIOMOGEN), Programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de Pamplona, Pamplona, Colombia. Código Postal 543050, e-mail: Jennifer.portilla@unipamplona.edu.co

\*\* Profesor titular del programa de Biología, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad de Pamplona, Pamplona, Colombia. Código Postal 543050, e-mail: imgelves@unipamplona.edu.co

analiza las controversias que se han generado sobre los riesgos y beneficios alcanzados, evidenciando los experimentos más recientes y su contribución al avance científico, por último se da a conocer las posibles soluciones a las diferentes problemáticas mundiales con base en las investigaciones realizadas y las perspectivas futuras.

**Palabras clave:** Edición genética, Enzimas de restricción, ADN recombinante, CRISPR, Desarrollo sostenible.

**Abstract:** Genetics is the basis of all life, each organism is defined by a unique code derived from the combination of four letters, with advances in technology and research, techniques' have been developed that allow editing said code, which constitute the foundations of genetic engineering. Given the importance of this discipline in scientific research, this review aims to make known the scope and impact of genetic editing in the different areas of the study of life and provide information that allows the reader to establish a position regarding its implementation as a tool in the face of various problems on a global scale caused by ecological imbalance such as pollution, climate change, scarcity of resources, loss of biodiversity, the development of new diseases, among others. To meet the objectives, an exhaustive search was carried out in different database platforms and pages of scientific dissemination, as a result the subject was divided into three parts, the first briefly recounts the development of genetic editing, the most used tools and its applications, in the second the controversies that have been generated about the risks and benefits achieved are discussed and analyzed, highlighting the most recent experiments and their contribution to scientific advancement, finally, the possible solutions to the different world problems are disclosed based on research conducted and future prospects.

**Key words:** Gene Editing, Restriction Enzymes, Recombinant ADN, CRISPR, Sustainable development.

## **Edición genética: historia, herramientas y aplicaciones.**

La genética es la ciencia que estudia los caracteres hereditarios, su transmisión, expresión y modificación. Los inicios de ésta disciplina se remontan formalmente a 1900, cuando fueron redescubiertas las leyes de Mendel por los biólogos De Vries, Correns, Tschermak y Batenson (Stutervant, 1965), desde entonces, la genética se ha desarrollado en gran manera llevando a cabo varios descubrimientos importantes que fueron galardonados por los premios Nobel en Fisiología y Medicina, convirtiéndose en la ciencia más destacada del siglo XX (Cruz-Coke, 1999). Según Tamarin (2012), el estudio de la genética se puede dividir en tres áreas, la genética clásica, la genética molecular y la genética evolutiva, no obstante, las investigaciones realizadas en el campo de la genética molecular, han suministrado información que permite comprender con mayor claridad tanto la estructura y funcionamiento de los cromosomas (genética clásica), como la naturaleza de la selección natural (genética de evolutiva); en consecuencia, se han redefinido los límites que separan cada área. Dentro de los avances realizados en genética molecular, el descubrimiento del ADN recombinante y la elaboración de técnicas donde se implementa, dieron lugar al desarrollo de una nueva área llamada Ingeniería genética, que, de acuerdo con Herráez (2012) es considerada como la principal área derivada del ámbito molecular.

La ingeniería genética también llamada tecnología del ADN recombinante, es la aplicación de un conjunto de técnicas que permiten editar y replicar el genoma de un organismo mediante el corte y empalme de genes o fragmentos de ADN. El desarrollo de ésta área inicia con la determinación de la estructura molecular del ADN (Watson y Crick, 1953), el desciframiento del código genético (Crick et al., 1961) y el posterior descubrimiento de las enzimas de restricción (Arber, 1965) y las ADN ligasas (Gellert, 1967). Debido a estas investigaciones, se hizo posible la elaboración de las primeras técnicas de edición genética en las que se utilizaron enzimas para cortar y empalmar moléculas de ADN, su utilidad quedó verificada en 1971, cuando Danna y Nathans, utilizaron endonucleasas de restricción

provenientes de *Hemophilus influenzae* para producir fragmentos específicos del virus simio (SV40). Con los resultados de ésta investigación y con las propuestas de Lobban (1969) y Berg (1970) sobre generar ADN recombinante *in vitro* y usarlo para clonar, propagar y expresar genes entre especies, en 1972 Jackson, Symons y Berg, lograron crear con éxito la primera molécula de ADN recombinante. Otro trabajo de igual importancia que aconteció en éste año, fue el de Cohen y su equipo cuando aislaron lo que sería el primer vector de clonación de la bacteria *Escherichia coli*. Posteriormente Cohen et al. (1973), utilizaron por primera vez plásmidos resistentes a antibióticos (pSC101) como vectores de clonación al construir plásmidos recombinantes que resultaron funcionales introducirlos en bacterias *E. coli*; con base en éste estudio, en 1974 Morrow y colaboradores insertaron genes ribosómicos de *Xenopus laevis* en el plásmido pSC101 creando el primer plásmido recombinante con ADN eucariota y procariota, y al introducirlo en *E. coli* mediante transformación (captación de material exógeno), demostraron que los genes de un organismo eucariota si se pueden clonar y replicar de forma estable en un organismo procariota. Al comprobar la eficiencia de las enzimas de restricción en el corte y empalme del material genético y la funcionalidad de los plásmidos como vectores de clonación, las investigaciones estuvieron determinadas en gran parte por las aplicaciones prácticas y comerciales que promovían principalmente el estudio y uso de genes considerados relevantes para la salud, la agricultura o la industria (Berg y Mertz, 2010; Wright, 1986). Es así como en 1977, ocurrieron dos hitos importantes en la investigación del ADN recombinante, el primero, cuando se consiguió que un microorganismo sintetizara por primera vez la hormona humana somatostatina (Itakura et al., 1977), comprobando que era posible que un microorganismo sintetice un producto polipeptídico funcional de un gen producido químicamente. Y el segundo hito fue cuando Ullrich et al., (1977), impulsados por el interés comercial lograron insertar por primera vez el gen de la insulina de rata en *E. coli* mediante la inserción de plásmidos recombinantes de ADN complementario. En relación con éste último, un año después Boyer y su equipo en Genentech,

sintetizaron con éxito y por primera vez, la insulina humana en bacterias. Para lograr la expresión del gen de la insulina, los científicos de Genentech, insertaron los genes de las cadenas A y B de la insulina en una cepa K12 de *E. coli* y, después del aislamiento y la purificación mediante el uso repetido de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), las cadenas A y B se unieron mediante enlaces disulfuro para producir insulina; éste fue el primer producto elaborado con tecnología de ADN recombinante que fue aprobado y comercializado (Johnson, 1983; Stern, 1995). Es evidente entonces, que el inicio y desarrollo de la edición genética comenzó en la década de 1970.

Como se evidenció anteriormente, editar genéticamente un organismo implica introducir, eliminar o modificar un gen o un conjunto de genes, para ello se debe usar una gran variedad de herramientas con capacidades de transportar, identificar, cortar, sintetizar y empalmar moléculas de ADN, las herramientas que más se usan en edición genética, son las enzimas (principalmente las nucleasas, las polimerasas y las ligasas) y los vectores moleculares (Bolívar, 2004). Para empezar, las nucleasas, intervienen cortando las cadenas de ADN, las más destacadas de éste grupo son las nucleasas de restricción, por su capacidad de reconocer y cortar secuencias específicas; actualmente, se han establecido varios sistemas de edición basados en nucleasas de restricción, los más utilizados por su manera precisa e integral de editar el genoma son las meganucleasas (MN), nucleasas con dedos de zinc (ZFN), nucleasas efectoras de tipo activador de la transcripción (TALEN) y las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas (CRISPR)(Bellver, 2016 & Nogueira, 2019). Por otra parte, las polimerasas, se encargan de sintetizar nuevas cadenas de ADN, usando una secuencia como molde. Por último, las ligasas, cumplen la función de unir covalentemente dos moléculas de ADN a través de sus extremos. Hay otras enzimas como las fosfatasas y las cinasas que también hacen parte del proceso de edición genética y son utilizadas en experimentos donde se hace necesario desfosforilar vectores o marcar secuencias con isotopos radioactivos (Copelli, 2010; García et al., 2017). Como se

mencionó, se han establecido diversos sistemas de edición, actualmente el que más se destaca (Nobel de química 2020) es el sistema agrupado CRISPR\Cas9 (Jinek et al., 2012); son múltiples los estudios que lo evalúan como el sistema más preciso, rápido y económico de edición genética (Costa et al., 2017). Sin embargo, el mecanismo de corte y reparo de CRISPR/Cas aún presenta una baja incidencia a mutaciones fuera del objetivo (no deseadas) (Zhang et al., 2015; Ikeda et al., 2020), además resulta ineficaz en la corrección de mutaciones puntuales generalmente asociadas a enfermedades de origen genético (Komor et al., 2016), por este motivo se siguen desarrollando nuevos protocolos específicamente para la edición de un solo nucleótido (Gao et al., 2021), y nuevos sistemas de edición. por ejemplo, en el 2019, la revista *Nature*, publicó un artículo donde se describe un nuevo método de edición versátil y preciso que permite editar el genoma sin necesidad de cortar ambas cadenas de ADN, éste sistema denominado “PRIME EDITION” emplea un mecanismo de búsqueda y remplazo de bases, requiriendo únicamente de una endonucleasa Cas9 deteriorada catalíticamente, una transcriptasa inversa diseñada y un fragmento de ARN, denominado pegRNA (de prime editing guide RNA) (Anzalone et al., 2019). A la fecha *prime edition*, ha sido mencionado en varios estudios en los que recalcan su potencial, especialmente en el ámbito clínico (Kantor et al., 2020).

Continuando con la clasificación anterior, los vectores son otra de las herramientas indispensables en edición genética, ellos se encargan de transportar e incorporar el material genético en el sitio de interés. Se pueden clasificar en dos grupos, los vectores de clonación, también llamados vectores de inserción o propagación, cuya función es únicamente insertar el ADN de interés y los vectores de expresión, que además de insertar el ADN, facilitan su expresión; basandose en esta clasificación, podemos emplear plásmidos, virus (entre los que se destacan los bacteriófagos), cósmidos y cromosomas artificiales (Herráez, 2012). Otro aspecto fundamental en la edición genética es el método por el cual se introduce el ADN recombinante en el sitio de interés, estos métodos se clasifican en físicos, químicos o biológicos, y en

activos (Introducir ADN directamente) o pasivos (alteración transitoria de la permeabilidad celular). Los métodos físicos son de carácter activo e incluyen la microinyección, biobalística, microlaser, sonicación y electroporación; los métodos químicos son de carácter pasivo e incluyen, lipofección, fibras de carburo de silicón, transformación por fosfato cálcico, DEAE-dextrano (dietilaminoetil-dextrano), PEG (polietilenglicol), polímeros, dendrímeros, polipéptidos y nanopartículas; por último, los métodos biológicos son de carácter activo e incluyen, transfección, sistema *Agrobacterium*, vectores espermáticos y células estaminales (Barrera, 2004; Días y Chaparro, 2012; Keles et al., 2016; Luo y Saltzman, 2000; Mintzer y Simanek, 2009). Resulta oportuno señalar que el descubrimiento de estas herramientas y métodos de inserción, permitieron el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante y las técnicas de secuenciación, amplificación y clonación.

Actualmente, el desarrollo de las técnicas donde se implementan las herramientas de edición genética permite modificar el genoma de cualquier organismo, haciendo posible su aplicación en: investigación básica, para el descubrimiento de nuevas técnicas (Kantor et al., 2020); medicina, en el desarrollo de nuevos tratamientos (Ma et al., 2017); farmacéutica, mediante el uso de microorganismos para producción de diversas biomoléculas (Burdette et al., 2018); en diversas áreas de la Biotecnología como la biotecnología Vegetal especialmente en la agricultura, para mejoramiento de cultivos (Arora et al., 2017), biotecnología Animal, en ganadería para modificación de animales de granja (Singh et al., 2019), biorremediación, al editar genéticamente organismos para aumentar su eficiencia en el procesamiento de contaminantes que alteran el ecosistema (Rodríguez et al., 2017) y demás áreas relacionadas directa o indirectamente con la biología. Para ilustrar las aplicaciones actuales, se escogió el ámbito de la medicina, donde las herramientas de edición genética se usaron para desarrollar un tratamiento que mediante la implementación de diferentes métodos de inserción de ADN, permite hacer cambios en nuestro genoma, principalmente corrigiendo genes defectuosos que causan enfermedades, éste tratamiento se conoce como **terapia génica**. Los inicios de esta terapia se

remontan a 1956, cuando Morse y otros autores, demostraron que se puede hacer cambios genéticos en bacterias utilizando bacteriófagos, con base en ésta investigación e influenciados por la idea de introducir genes específicos en células de mamíferos utilizando vectores virales, Meril, Geier y Petriccioni en 1971 infectaron un cultivo de fibroblastos humanos de un paciente con galactosemia, con diferentes tipos de bacteriófagos transductores; aunque las condiciones experimentales no permitieron hacer una diferenciación entre la preservación genética de los fagos dentro de los fibroblastos, los resultados sugirieron que era posible introducir una sección del genoma bacterial en células humanas utilizando vectores virales. Desde entonces la idea de “terapia génica” como mecanismo de modificación genética para tratar enfermedades corrigiendo errores genéticos estuvo presente (Friedmann y Roblin, 1972). Finalmente en 1990, se utilizó por primera vez terapia génica retroviral para tratar a dos paciente con inmunodeficiencia combinada severa (SCID), a pesar de que no se tenía la certeza de que el gen introducido por el vector viral se insertara en el lugar correcto, el resultado fue exitoso, demostrando que la terapia puede ser eficaz; éste estudio fue el primero que de acuerdo con sus resultados sugirió la terapia génica como tratamiento para la SCID y otras enfermedades heredadas o adquiridas (Blase et al., 1995). La primera evidencia de que la terapia génica podía proporcionar una corrección completa de fenotipo, quedó estipulada en el estudio “Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease” liderado por Alain Fisher, en el año 2000. Si bien es cierto que la técnica de edición utilizada en este estudio cumplió con su objetivo, desafortunadamente, la técnica en ese momento era susceptible a errores, lo que ocasionó que dos de los once pacientes tratados comenzaran a desarrollar una condición similar a la leucemia, éste suceso instó a la búsqueda de herramientas más sofisticadas y seguras para modificar el genoma (Tobita et al., 2015). Actualmente, las investigaciones en ingeniería genética han permitido el desarrollo de múltiples herramientas de edición con alta precisión y eficacia, por ello en los últimos cinco años éstas herramientas se han implementado

en tratamientos experimentales de terapia génica en enfermedades neuromusculares, ceguera hereditaria, cáncer, entre otras. Los resultados obtenidos son impresionantes y, aunque aún quedan cosas por mejorar, como la respuesta inmune ante los vectores virales, cada vez más se acerca el desarrollo de una terapia que se pueda implementar como tratamiento clínico (Bulaklak y Gersbach, 2020; Mullard, 2020).

### **Discusión de la comunidad científica por la implementación de las herramientas de edición genética**

Desde la creación de los primeros ratones modificados genéticamente (Gordon et al., 1980), son varias las posturas que la comunidad científica ha adoptado frente a la aplicación de las herramientas de edición genética, en este apartado se hablará sobre las controversias que se han generado, los riesgos de su aplicación y los beneficios alcanzados, dando a conocer los experimentos más recientes y su contribución en el avance científico tanto en humanos como en los demás organismos.

***Edición genética en humanos.*** En el artículo “Edición génica: riesgos y beneficios de la modificación del ADN humano” publicado por Nogueira en 2019, encontramos diferentes posturas relacionadas a la edición genética de las líneas germinal y somática en seres humanos, y aunque todos los autores concuerdan en su potencial como herramienta terapéutica, las opiniones sobre su aplicación difieren, desde declaraciones que desalientan las modificaciones germinales catalogándolas como “peligrosas” y “éticamente inaceptables”, hasta quienes afirman que son un “imperativo moral” y que las consecuencias desconocidas sobre las generaciones futuras no justificarían moratorias. La evidencia proporcionada hasta la fecha, sugiere que, si bien las actuales herramientas de modificación genética como el sistema CRISPR/Cas9 son específicas y eficientes, una de sus desventajas son las roturas en el ADN introducidas por el complejo Cas9/RNA de guía única, que,

aunque son pocas y predecibles, al presentar actividad fuera del objetivo de Cas9 pueden ocasionar deleciones o desencadenar reordenamientos inesperados en la secuencia (Canver et al., 2017; Kosicki et al., 2018; Tan et al., 2015) no obstante, diversas investigaciones demuestran que la incidencia a mutaciones inducida por CRISPR es baja (Veres, et al., 2014), y en algunos casos nula (Wang et al., 2018), además se están desarrollando nuevos protocolos para el mejoramiento de la técnica de edición genética con CRISPR (Anzalone et al., 2019; Ikeda et al., 2020; Gao et al., 2021) . Por lo tanto, en concordancia con Baltimore et al., (2015) es necesario proceder con cautela y limitar el uso de las herramientas de edición genética en la línea germinal, sólo temporalmente, hasta perfeccionar la técnica y se demuestre que no hay incidencia de mutaciones. Sin embargo, si se cataloga las técnicas de edición en embriones, como peligrosas o inaceptables, no solo se estaría cerrado la puerta a futuras investigaciones sino que se desestimaría su potencial como herramienta en el desarrollo de nuevos tratamientos o la corrección de las mutaciones causantes de enfermedades congénitas. Antes bien, si se debe continuar con las investigaciones, como lo han hecho los Laboratorio de Investigación Biomédica con Primates, el Instituto de Medicina Traslacional de Primates, y otros centros de investigación en Kuhming, China, donde usan CRISPR para editar selectivamente múltiples genes en embriones de primates y dar rasgos específicos a otros animales; dada la similitud genética y fisiológica entre primates y humano, estas investigaciones además de perfeccionar las técnicas de edición en embriones, permiten hacer modelamientos de múltiples enfermedades, comprender el desarrollo de las enfermedades congénitas y documentar como la alteración de ciertos genes intervienen en el crecimiento, formación del embrión y comportamiento del individuo (Cui et al., 2018). Si las investigaciones continúan, eventualmente se encontrará una herramienta con mayor eficacia y especificidad, al mismo tiempo los resultados de dichas investigaciones permitirán conocer más sobre la compleja organización de los organismos y quizá ayudarán a prevenir muertes por diversas enfermedades, como las congénitas, que según la

Organización Panamericana de la Salud [OPS] (2020), son responsables aproximadamente de once millones de muertes al año en todo el mundo y del 21% de las muertes de menores de cinco años en América Latina. Por otro lado, en lo que respecta a la edición genética de células somáticas, hasta el momento los estudios han sido de carácter terapéutico; en líneas celulares con la finalidad de entender el mecanismo de edición (Mali et al., 2013), o mediante modificación *in vitro* e implantación, como lo hicieron en el Gret Ormond Street Hospital en el 2015, cuando utilizaron células T modificadas (UCART19) para tratar a un niño de un año con una forma agresiva de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que recibió quimioterapia sin éxito y para quien los cuidados paliativos se consideraron como la única opción que quedaba, cabe mencionar que en los estudios de laboratorio previos, los ensayos fueron exitosos y que se requirieron permisos especiales para poder realizar el tratamiento en el niño. Aunque actualmente hay muchos experimentos exitosos en la aplicación de la terapia génica, se debe proceder con cautela y seguir realizando estudios hasta demostrar que es segura antes de pasar de ensayo clínico a implementarla como un tratamiento médico. Otro aspecto en el debate es sobre la edición genética de células somáticas o germinales para estudios con fines estéticos, fuera de lo terapéutico. Dadas las consideraciones anteriores donde se evidencia que las técnicas de edición genética aún no son totalmente eficaces, editar genéticamente un individuo con el fin de mejorarlo estéticamente, se consideraría una falta de responsabilidad y de ética, en parte porque desconocemos la actividad de muchos de nuestros genes, como dice Lluís Montoliu, “tenemos 20.000 genes, pero tenemos que hacer muchas más de 20.000 cosas, y alterar alguno de ellos puede traer consecuencias que aún no conocemos” (ULL, 2020), no obstante, si una persona en su libertad, conoce que existen técnicas que le permiten adquirir nuevas características y toma la decisión de aplicarlas, deberá hacerlo únicamente en sus células somáticas, así el cambio realizado no afectará a su descendencia y cada individuo tendrá la oportunidad de decidir por sí mismo si quiere o no aplicar cambios en su organismo. Dicho esto, la edición genética en

embriones solo se justifica si se realiza con fines terapéuticos, siempre y cuando se desarrolle una tecnología que no involucre errores y se tenga la certeza que la edición de los genes de interés no intervendrá en el desarrollo de nuevas patologías.

***Edición genética en animales, vegetales y demás organismos.*** La edición genética en estos organismos también ha generado varios conflictos, según Rodríguez (2012) la edición genética de animales tiene cuestionamientos tanto en su uso como modelos de enfermedades, como en los objetivos para los cuales se hacen las modificaciones. Los modelos animales se usan como “prototipos” para enfermedades desde hace ya muchos años, en las distintas áreas de investigación, en pruebas diagnósticas, terapéuticas y son indispensables en controles de productos farmacológicos, su uso se fundamenta por que permiten conocer los efectos y consecuencias de los tratamientos a ensayar antes de implementarlos en humanos. Sin embargo, la utilización de una especie o especies animales para experimentación, plantea diversos problemas éticos, es por eso que se estableció un código ético de carácter universal, que permite usar animales en beneficio de la ciencia, siempre y cuando los investigadores garanticen un trato decente, con un entorno y cuidados adecuados para la especie (Reyero et al., 2000). Además de ser modelos en investigaciones, los animales se modifican genéticamente con otros objetivos, por ejemplo, disminuir el rechazo de órganos animales en trasplantes, ser biorreactores para producción de proteínas y otros compuestos, crear biosensores de contaminación ambiental o mejorar animales de uso pecuario (Peñaranda y Asencio, 2008). Siguiendo con Rodríguez (2012), la modificación genética de animales trae consigo riesgos que deben ser evaluados, como el desequilibrio en los ecosistemas, el bienestar animal y la transmisión de enfermedades. Respecto al desequilibrio en los ecosistemas, el autor cita el artículo “Growth of domesticated transgenic fish” de Robert H. Devlin et al., (2001), para inferir que la introducción de animales transgénicos puede provocar desequilibrios como suplantación de especies nativas y degradación de ecosistemas por el alto grado de consumo de alimentos, el artículo mencionado evidencia que al inyectar un transgén de la

hormona de crecimiento en truchas arcoíris salvajes *Oncorhynchus mykiss* (transgénicas), éstas crecen más rápido (con una diferencia de peso de 17.3 veces) que las truchas salvajes no transgénicas. Si bien es cierto que la introducción de estos animales al ecosistema ocasionaría el desequilibrio ecológico que infiere Rodríguez (2012), es conveniente recalcar que la aplicación de las “mejoras” genéticas como el aumento de masa corporal en ganado, aumento en producción de leche en vacas, mayor producción de lana en ovejas o el incremento en la tasa de crecimiento en peces, y demás (Niemann et al., 2011), son únicamente para animales de granja, que durante su ciclo de vida estarán confinados en establos, corrales, estanques, entre otros. Además son creados principalmente para el beneficio económico y consumo humano. Por las consideraciones anteriores, dichos animales no suponen un riesgo al equilibrio ecosistémico. Referente al bienestar animal, Rodríguez habla de las dificultades en la técnica de formación del organismo basándose en el artículo “La transgénesis puede afectar el bienestar de los animales de granja: un caso para una evaluación de riesgos sistemática” publicado por Vann Reenen y otros autores en el año 2001, en el que consideran las consecuencias “potencialmente dañinas” de la transgénesis si no se aplica una investigación exhaustiva sobre la salud y bienestar de los animales involucrados, haciendo protocolos experimentales con controles que permitan estimaciones precisas de selección y propagación de los animales más sanos y cito “posibilitar avances tecnológicos que puedan justificarse éticamente”, por lo que en primera instancia cabe aclarar que actualmente las técnicas de modificación genética han mejorado notablemente y existen estudios que evalúan y analizan meticulosamente el bienestar y comportamiento de éstos animales. Un ejemplo de estos estudios es el realizado por Huber et al., (2012) cuyo objetivo fue “realizar una evaluación de bienestar exhaustiva comparando cerdos transgénicos heterocigotos que expresan la proteína verde fluorescente (GFP) con cerdos de tipo salvaje a lo largo de diversas etapas de desarrollo postnatal”, el estudio concluyó que no había diferencias significativas entre GFP y animales de tipo salvaje en los parámetros

observados” y sugirió que “es poco probable que los animales transgénicos en cuestión sufran efectos deletéreos de la expresión transgénica sobre su bienestar”. Otra de las preocupaciones en relación a la edición genética de animales, es la posible transmisión de retrovirus endógenos por medio de xenotrasplantes, esto se fundamenta en el artículo publicado por Fishman y Patience en 2004, en el cual identificaron varios patógenos virales en xenotrasplantes de cerdos, sin embargo, después de realizar ensayos de sensibilidad para cada virus, ellos confirman que no hay riesgos significativos de transmisión de enfermedades de cerdos a humanos y que si se superan los obstáculos inmunológicos “es razonable iniciar ensayos clínicos cuidadosamente controlados”, de esto último, cabe añadir que diversos centros de investigación están usando CRISPR para editar genes involucrados en el rechazo de órganos para trasplantes (Niu et al., 2017); continuando con los xenotrasplantes, los estudios recientes confirman que la infección por retrovirus endógenos porcinos, solo se da en cierto tipo de células debido a la ausencia de un receptor funcional en la mayoría de las superficies celulares, además, con las actuales herramientas de edición genética se puede inactivar dichos virus y así evitar su transmisión (Lu et al., 2020). Por lo tanto, las dificultades y riesgos mencionados, no deben suponer un obstáculo en el avance de ésta área, ya que se están abordando eficaz y responsablemente. Continuando con la temática, para debatir sobre la importancia y los riesgos de la edición genética en plantas, hongos y demás organismos se tomará como base el artículo publicado por Lassoued et al., (2019). Las controversias se focalizan en temas de ambiente, economía y seguridad alimenticia. Las discusiones sobre los posibles riesgos al ambiente son principalmente sobre la transferencia lateral u horizontal de genes (TGH), la generación de supermalezas o súper-organismos y la resistencia a plagas. La TGH, es un mecanismo natural de transferencia de genes “exógenos” entre individuos y ha influido notablemente en la trayectoria evolutiva de las especies (Gasmi et al., 2015; Li et al., 2014 y Sybanen, 2012). En plantas, específicamente en las gramíneas, se ha demostrado que éste mecanismo es generalizado y constituye

una ventaja adaptativa, los genes transferidos incrementan la velocidad de crecimiento y confieren adaptabilidad en entornos estresantes (Hibdige et al., 2021). Adicionalmente, en marzo de 2021, la revista *Nature* publicó un estudio que describe el primer ejemplo conocido de una transferencia genética natural desde una planta a un insecto (Ledford, 2021), el gen extraído le confiere a la mosca blanca, *Bemisia tabaci* la capacidad de tolerar las toxinas producidas por las plantas como mecanismo de defensa ante los insectos, para confirmar el gen neutralizador, el equipo desarrollo tomates editados genéticamente para producir pequeños ARN interferentes que silencian el gen *BtPMT1*, estos descubrimientos revelan nuevas herramientas para la especificidad y eficiencia en el control de plagas (Xia et al., 2021). Por lo anterior, la edición genética de organismos con fines comerciales o ambientales presentan tanto ventajas como desventajas, por ejemplo, si editamos genéticamente una planta para ser tolerante al estrés hídrico y transfiere su tolerancia a otra especie, esto se puede considerar una ventaja, porque su rendimiento incrementaría y su distribución geográfica ya no estaría limitada por este factor, que según Ojeda (2015) el estrés hídrico es uno de los principales limitaciones de distribución geográfica. Por otra parte, las desventajas nos llevan al siguiente riesgo, la generación de supermalezas. Si una especie silvestre adquiere genes de un organismo editado genéticamente para el rendimiento agrícola, y le confieren adaptabilidad en su entorno, esto puede generar un desequilibrio y como consecuencia desplazar especies de su ecosistema. Ante esta situación, lo considerable es estudiar la TGH para determinar con exactitud como es el proceso que lleva a cabo ésta transferencia de genes y de ésta manera implementar un mecanismo de control. Cabe añadir que el potencial benéfico que representa la edición genética en plantas y otros organismos, como la disminución de la hambruna, el incremento de vitaminas en productos básicos para contrarrestar la malnutrición en países subdesarrollados, el aumento en la producción de alimentos frente la escasez de recursos como el agua y la tierra por la creciente demanda mundial de suministros causada por la sobrepoblación, el presentar soluciones ante

los desafíos del cambio climático y la resistencia a plagas que afronta la agricultura, el contribuir en la remoción de agentes contaminantes del ecosistema y el potencializar el incremento de absorción de gases efecto invernadero, son razones que científica y moralmente nos obligan a seguir adelante con la edición genética, por lo tanto dadas las evidencias sobre los peligros ambientales (Karalis et al., 2020) y ante la falta de soluciones definitivas, las investigaciones deben estar dirigidas a encontrar mecanismos de mitigación de riesgos, para que no afectar negativamente al ecosistema. En este mismo sentido, las consideraciones referentes a la economía están basadas en la presencia o ausencia de riesgo en el resultado final del producto; los enfoques en cuanto al riesgo varían, algunos sostienen que en ausencia de un "riesgo científico" verificable, no hay razón para retrasar la tecnología y otros sostienen que es mejor esperar y comprobar que no existe ningún riesgo. Las actuales tecnologías de edición permiten editar los genomas de las plantas y otros organismos con gran precisión y eficiencia, logrando el objetivo propuesto, por ejemplo el sistema CRISPER/Cas ha logrado editar con éxito el genoma de diversas plantas (Cao et al., 2016), demostrando que cuando la técnica es precisa, el producto es más seguro, lo cual genera más confianza en la comunidad, esto corrobora los resultados de Lassoued et al., (2019) sobre la seguridad de la edición del genoma. Además, se está demostrando que la edición genética puede traer grandes beneficios a la economía, por ejemplo al conferir resistencia a plagas, según Maxmen (2019), algunas variedades de plátano como el Canvendish, se pueden extinguir a causa de la exposición al hongo *Fusarium wilt tropical race 4* (TR4) y la única alternativa es usar CRISPR para modificar su genoma y crear una nueva variedad resistente a éste patógeno. Cuando se terminen los ensayos de laboratorio y se pueda distribuir a los productores de ésta fruta, sin duda alguna representará un beneficio a la economía. Las inquietudes sobre la salud se basan en los supuestos efectos negativos como posible toxicidad o alergenidad al producto, no obstante, los estudios hasta el momento han demostrado que dichos alimentos no presentan riesgos para la salud humana

diferentes a los causados por su contraparte convencional (Chaparro, 2011; Koch et al., 2015). Por las consideraciones anteriores, se concuerda con Lassoued et al., (2019) cuando concluye que “La mayoría de los expertos están de acuerdo de manera concluyente en que la edición del genoma no presenta riesgos significativos para la economía, el medio ambiente, la salud humana o la sociedad.”

Para finalizar este apartado, Cortés y Escobar, (2016) hacen un planteamiento ético sobre la implementación de las técnicas de edición genética en el que se cuestionan

...¿hasta dónde llega la libertad del humano sobre la naturaleza?  
¿Merece la vida misma ser sujeto de experimentación y de manipulación con el fin de satisfacer las necesidades humanas?  
Porque ello quiere decir que la naturaleza debe estar a merced del hombre, debido a que este último se encuentra con una serie de problemáticas, que irónicamente es él mismo quien las ha causado, y ello entonces también tendría que ser discutido. (Pag. 23)

Para reflexionar ante esta citación, es necesario referir que el ser humano ha tenido la libertad de manipular la naturaleza desde hace ya muchos siglos, y lo seguirá haciendo según sus necesidades; ciertamente la sobrepoblación es una de las problemáticas actuales, sin embargo, ¿es ético permitir que millones de personas mueran por desnutrición para dejar de manipular algo que se ha venido manipulando desde que nos acentuamos como civilización? De igual modo ¿deberíamos dejar sufrir a otras cuantas miles de personas por enfermedades que pueden tener un tratamiento al desarrollarse y perfeccionarse las técnicas de edición? se tiene herramientas con capacidad de modificar cualquier organismo, si se fomenta el respeto a la vida y el uso responsable de dichas herramientas, se lograrán grandes avances en beneficio de la humanidad y el ambiente.

## **El potencial de la edición genética**

De acuerdo con los razonamientos que se han venido realizando a lo largo del documento, la edición genética se presenta como una herramienta de gran utilidad en investigación, para dar continuidad, en este apartado la edición genética se presentará como una herramienta con el potencial de solucionar diversas problemáticas mundiales que involucran aspectos biológicos, como el ambiente, la salud y el desarrollo sostenible, además de dar a conocer las ideas que se están llevando a cabo y que son cercanas a la ficción.

***La edición genética ante las problemáticas mundiales.*** The Millenium Proyect, es una organización que desde 1996 se ha encargado de mejorar las perspectivas de la humanidad para la construcción de un futuro mejor mediante la implementación de acciones que pueden abordar las situaciones globales expresadas en quince desafíos relacionados con economía, política, educación, resolución de conflictos, salud, sostenibilidad y ambiente. Los desafíos de carácter biológico en donde las herramientas de edición genética pueden contribuir a encontrar una solución permanente son cuatro:

1. ¿Cómo se puede lograr el desarrollo sostenible para todos al tiempo que se aborda el cambio climático global?
2. ¿Cómo pueden todos tener suficiente agua limpia sin conflictos?
3. ¿Cómo se pueden equilibrar el crecimiento de la población y los recursos?
4. ¿Cómo se puede reducir la amenaza de enfermedades nuevas y reemergentes y de microorganismos inmunes? (The Millennium Proyect, 2020)

El primer interrogante ¿Cómo se puede lograr el desarrollo sostenible para todos al tiempo que se aborda el cambio climático global? El desarrollo sostenible y el cambio climático son mutuamente excluyentes, para cambiar la situación actual se deben desarrollar e implementar nuevas metodologías que sirvan para incrementar

la economía y restablezcan el equilibrio ambiental, de ésta manera se empezaría a abordar el cambio climático; algunas propuestas que incluyen la biología son, la minimización del uso de energía, agua y tierra, la disminución de gases efecto invernadero y materiales contaminantes en la producción de alimentos y demás (Sarmad, 2017). Como una alternativa viable, las técnicas de edición genética pueden contribuir en el avance del desarrollo sostenible y la mitigación climática, por ejemplo en la alimentación, la producción de carne cultivada en laboratorio contribuye a la disminución de los gases invernaderos emitidos por los animales (Gauna y Pérez, 2018); en la agricultura, las plantas y otros organismos productores se modifican genéticamente para ser resistentes a plagas (Dessoky et al., 2020), enfermedades (Wagaba et al., 2020), altas temperaturas y sequías (Chang et al., 2017), los estudios sobre los cultivos de organismos con estas características, confirman una disminución del uso de agua y de contaminantes como insecticidas, pesticidas y demás agroquímicos (Esteves, 2020). Y, aunque estas alternativas ayudan a no incrementar el desequilibrio ecológico (consecuencia del cambio climático), el desarrollo de estrategias para reducir el impacto ambiental, como la disminución de la contaminación y el descenso de la temperatura global, también se deben considerar como prioridad, de hecho, las herramientas de edición genéticas pueden contribuir en la disminución de la contaminación ambiental al modificar organismos biorremediadores para incrementar su eficiencia y optimización. Estos organismos ayudarían a la remoción de moléculas contaminantes como metales pesados, metales radioactivos, compuestos orgánicos y compuestos derivados del petróleo (Raghu et al., 2008), además se puede usar organismos modificados que sirvan como biosensores o biomarcadores de contaminación, como la generación y uso de peces cebra transgénicos fluorescentes para la detección de estrógenos ambientales (Bakos et al., 2019; Chen et al., 2010). Se sabe que el aumento de la temperatura global es ocasionado por la contaminación del aire con material particulado (Herndon, 2018) y la emisión y acumulación de gases como el dióxido de carbono que producen un efecto

invernadero ( Caballero et al., 2007) y las consecuencias de ese incremento de temperatura resultan en desequilibrio ecosistémico y la pérdida de biodiversidad, en vista de que es difícil disminuir la producción de CO<sub>2</sub> por parte de la industria, una solución viable es implementar columnas como “biorreactores” que absorban y metabolicen aquellos gases, para ello se utilizaría organismos como microalgas que mediante modificación genética, potencialicen su capacidad de absorber y metabolizar dichos gases (Way-Rong, et al., 2018), de esta forma se contribuiría a la disminución de la temperatura global y a la descontaminación del aire.

En la segunda problemática ¿Cómo pueden todos tener suficiente agua limpia sin conflictos? La parte en que puede contribuir la edición genética es la purificación del agua. Actualmente la escasez de agua dulce nos ha motivado a buscar métodos de descontaminación más eficientes, uno de estos métodos implica el uso de organismos biorremediadores, estos organismos se usan para degradar, transformar o acumular sustancias contaminantes de un medio acuático o terrestre (Montenegro et al., 2020). Los organismos más utilizados en la descontaminación de ambientes acuáticos son, plantas, bacterias, y en menor uso, algas y cianobacterias, con las herramientas de edición genética, las características biorremediadoras de estos organismos se pueden replicar y potencializar, por ejemplo con el uso de ADN recombinante se puede construir cepas microbianas diseñadas para la degradación metabólica de contaminantes complejos (Sharma y Shukla, 2020) o se puede crear organismos bioacumuladores en los que se pueda aplicar la bioextracción de metales para purificación, refinación y re-utilización de metales pesados (Diep et al., 2018).

Para resolver la tercera pregunta ¿Cómo se pueden equilibrar el crecimiento de la población y los recursos? Es necesario hablar sobre como la sobrepoblación y la escasez de recursos ha afectado tanto a los seres humanos como al ecosistema; según la aproximación de las Naciones Unidas, actualmente hay 7.795 millones de personas en el mundo, esto sumado a la escasez de recursos ocasiona que aproximadamente 8.500 niños mueran cada día de desnutrición (ACNUR, 2019), de

igual manera el Banco Mundial estima que para el año 2021, el número de personas que vivirán en pobreza extrema aumente a 150 millones, esto incrementará la cifra de desnutrición en el mundo. Por otra parte, según la FAO y PNUMA, 420 millones de hectáreas de Bosque han sido deforestados, la principal causa es la expansión agrícola debido a la alta demanda de alimentos, esto ha ocasionado desplazamientos y pérdida de biodiversidad. Ante estas situaciones, la edición genética puede usarse como herramienta para disminuir esas cifras al implementarse en la industria alimenticia y la agricultura, uno de los ejemplos hablados con anterioridad es la producción de alimentos en laboratorio, entre ellos la carne, leche, entre otros, a partir de muestras de material genético, esto ahorra energía, tierra, agua, costos de salud y gases de efecto invernadero (Gauna y Pérez, 2018; TMP, 2020). En la agricultura, las actuales herramientas de edición permiten mejorar genéticamente las plantas usadas en cultivos eficazmente con resultados más seguros, además de las características mencionadas en respuesta al primer interrogante (resistencia a plagas, enfermedades, altas temperaturas y sequías) la edición genética permite que los cultivos adquieran otras características como crecimiento acelerado, mayor cantidad de frutas, cereales, hortalizas, tubérculos y aumento e incorporación de proteínas y vitaminas. Teniendo en cuenta a la FAO, (2015) “casi el 80 por ciento de las personas catalogadas como extremadamente pobres viven en áreas rurales, donde la mayoría dependen de la agricultura”, si a los millones de pequeños agricultores se les permitiera cultivar y cosechar productos más nutritivos, resistentes y en mayor cantidad, el porcentaje de pobreza, desnutrición y utilización de recursos disminuiría, esto puede ayudar a reestablecer el equilibrio entre la población humana y los recursos del planeta.

Respecto a la cuarta y última pregunta ¿Cómo se puede reducir la amenaza de enfermedades nuevas y reemergentes y de microorganismos inmunes? Ciertamente, las herramientas de edición genética son fundamentales en la contribución a esta problemática, por ejemplo, con la más reciente amenaza mundial el COVID-19 nos hemos dado cuenta de lo expuestos que estamos ante los agentes

infecciosos, y lo necesarias que son las herramientas de edición para descifrar su genética, conocer su mecanismo de invasión, desarrollar pruebas de detección, ensayos diagnósticos y crear un tratamiento (vacuna) (Ghaebi et al., 2020; Huang et al., 2020). Por otra parte, la edición genética “facilita” el desarrollo de tratamientos para luchar contra enfermedades que todos los años afectan a millones de personas. Desde el punto de vista genético, las enfermedades son causadas por mutaciones, el perfeccionamiento de las herramientas de edición permitiría reparar las mutaciones directamente en su origen curando la enfermedad, en consecuencia, enfermedades como el alzhéimer, la anemia depanocítica, la enfermedad de Huntington y otras, podrían tener un tratamiento efectivo (Sternberg, 2018). Hasta el momento la edición genética con CRISPR se ha utilizado como tratamiento para la hemofilia, distrofia muscular, ceguera y otros desórdenes genéticos, mediante terapia génica (Bao et al., 2020; Ballohuey et al, 2020). Otra de las mayores afectaciones de la humanidad son los mosquitos, ya que sirven de vectores para el parásito de la malaria y para virus como el dengue, Nilo, Occidental, Zika, entre otros, actualmente con el mecanismo de genética redirigida (Gene Drive) (Windbichler, et al., 2011), se han modificado genéticamente mosquitos para que diseminen la esterilidad de las hembras, en un proceso de auto-aniquilación (Scudellari, 2019). Por último, una de las grandes preocupaciones a nivel mundial, son las bacterias resistentes a fármacos, en vista que casi el 80% de las infecciones crónicas humanas se deben a la formación de biopelículas bacterianas, se ha instado a la búsqueda de soluciones terapéuticas alternativas y con el uso de la edición genética en biología sintética, se han desarrollado métodos para eludir los aspectos potencialmente desventajosos de los fagos para usarlos en terapias antimicrobianas, ésta es una posible solución ante la emergencia sanitaria (Kim et al., 2019).

***De la ciencia ficción a la realidad.*** El desarrollo de las nuevas tecnologías de edición ha permitido conjeturar y llevar a cabo las ideas más intrépidas, las cuales

rozar con la ciencia ficción. Por ejemplo, el proyecto que busca traer de vuelta al mamut o una especie genéticamente similar comenzó en el 2011, cuando el científico Japonés Akira Irtan, anunció que tenía como objetivo conseguir núcleos celulares viables de mamut, para su clonación. Seguidamente, la secuencia completa del genoma se obtuvo en 2015, gracias al equipo de Love Dalen (Palkopoulou et al., 2015). Posteriormente, el profesor George Church y su equipo de la universidad de Harvard (2015), anunciaron que su proyecto era modificar el ADN del elefante asiático, el pariente más próximo del mamut, para crear un animal híbrido elefante-mamut. El proceso consistía en comparar las secuencias genéticas, para descifrar las diferencias, en el 2017 Church afirmó conocer la información genética de 45 características del mamut, entre ellas las orejas pequeñas, grasa subcutánea, cabello y sangre, el siguiente paso será utilizar las herramientas de edición para insertar el ADN de mamut en una célula de elefante y desarrollar un embrión viable (Devlin, 2017; Shapiro, 2015). Por otra parte, según Sternberg (2018) organizaciones como Long Now Foundation, esperan que las nuevas herramientas sirvan para recuperar especies extintas por causas antrópicas, como la paloma migratoria (*Ectopistes migratorius*), el alca gigante (*Pinguinus impennis*) y la rana incubadora gástrica (*Rheobatrachus silus*). Otros proyectos aún especulativos, se encaminan al mejoramiento genético de humanos para ser capaces de sobrevivir en el espacio o incluso la idea de que algún día seamos autosuficientes. Según el investigador Christopher Mason, aún no se conoce el efecto de la radiación espacial en el ADN o cuales genes son susceptibles a ésta exposición, por lo que se debe trabajar en proyectos para conseguir que células humanas sean a prueba de radiación, de la misma manera George Church postuló una lista con variantes genéticas raras como la *EPASI*, que permite al cuerpo consumir menos oxígeno, y como éstas pueden ser relevantes en entornos extraterrestres. Las ideas más extremas involucran el desarrollo de humanos “prototróficos”, como lo idealiza Harris Wang, en su ponencia “Sintetizando un humano prototrófico” y expresa que

sería interesante que el ser humano pudiera subsistir a base de agua azucarada (Regalado, 2017) y todas estas se podrían llevar a cabo en un futuro.

Finalmente, se recalca que las aplicaciones y el uso de las herramientas de la edición genética son ilimitadas. Los actuales descubrimientos como el sistema CRISPR/Cas, nos permiten editar el material genético de cualquier organismo y si bien es cierto que estas herramientas posibilitan una solución a varios de los problemas globales, su uso inadecuado puede ser contraproducente, así que, al momento de decidir una postura sobre su implementación, se debe considerar tanto las posibles consecuencias, como las problemáticas actuales procedentes de la alteración del equilibrio ecosistémico (cambio climático, contaminación, sobrepoblación, escasez de recursos, pérdida de biodiversidad, entre otras) las cuales conllevan a problemas de salud, económicos, sociales y políticos. Por lo tanto, en concordancia con Gates, (2018) “Utilizada de forma responsable, la edición genética podría salvar millones de vidas... Sería una tragedia si dejásemos pasar esta oportunidad”. La responsabilidad debe ser la base de la implementación de esta herramienta, así como la creación de normativas que limiten su uso solo a beneficio de la vida (no sólo de la humanidad) y la constante investigación hasta comprender en su totalidad el mecanismo de edición genética. Por último, debemos considerar que el temor a lo “que podría ser” no debe obstaculizar el avance hacia la construcción de un futuro sostenible.

## **Referencias bibliográficas**

- Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Refugiados [ACNUR]. (2019) *¿Cuántos niños mueren de hambre al día y qué puedes hacer para evitarlo?*  
Recuperado de: [https://eacnur.org/blog/cuantos-ninos-mueren-de-hambre-al-dia-tc\\_alt45664n\\_o\\_pstn\\_o\\_pst/](https://eacnur.org/blog/cuantos-ninos-mueren-de-hambre-al-dia-tc_alt45664n_o_pstn_o_pst/)

- Anzalone, A. V., Randolph, P. B., Davis, J. R., Sousa, A. A., Koblan, L. W., Levy, J. M., Chen, P. J., Wilson, C., Newby, G. A., Raguram, A., y Liu, D. (2019). Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor ADN. *Nature*, 576 (7785), 149–157. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1711-4>
- Arber, W. (1965). Host-controlled modification of bacteriophage. *Annual Reviews in Microbiology*, 19(1), 365-378. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.19.100165.002053>
- Arora, L., y Narula, A. (2017). Gene Editing and Crop Improvement Using CRISPR-Cas9 System. *Frontiers in plant science*, 8, 1932. <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.01932>
- Bakos, K., Kovacs, R., Balogh, E., Sipos, D., Reining, M., Gyomrei-Neuberger, O., Balazs, A., Kriszt, B., Bencsik, D., Csepeli, A., Gazsi, G., Hadzhiev, Y., Urbanyi, B., Mueller, F., Kovacs, B. y Csenki, Z. (2019). Estrogen sensitive liver transgenic zebrafish (*Danio rerio*) line (Tg(vtg1:mCherry)) suitable for the direct detection of estrogenicity in environmental samples. *Aquat Toxicol*, 208, 157-167. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.01.008>
- Baltimore, D., Berg, P., Botchan, M., Carroll, D., Charo, RA, Church, G., Corn, JE, Daley, GQ, Doudna, JA, Fenner, M., Greely, HT, Jinek, M., Martin, GS, Penhoet, E., Puck, J., Sternberg, SH, Weissman, JS y Yamamoto, KR (2015). Biotecnología. Un camino prudente para la ingeniería genómica y la modificación de genes de la línea germinal. *Science (Nueva York, NY)*, 348 (6230), 36-38. <https://doi.org/10.1126/science.aab1028>
- Ballouhey, O., Bartoli, M. y Levy, N. (2020). CRISPR-Cas9 for muscle dystrophies. *Med Sci (Paris)*, 36(4), 358-366. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020081>.
- Banco Mundial. (2020). Debido a la pandemia de COVID-19, el número de personas que viven en la pobreza extrema habrá aumentado en 150 millones para 2021. *Comunicado de prensa* N.º 2021/024/DEC-GPV.

<https://www.bancomundial.org/es/news/press-release/2020/10/07/covid-19-to-add-as-many-as-150-million-extreme-poor-by-2021>

Bao, L., Zhou, Y. y Zeng, F. (2020). Advances in gene therapy for  $\beta$ -thalassemia and hemophilia based on the CRISPR/Cas9 technology. *Yi Chuan*, 42(10), 949-964. <https://doi.org/10.16288/j.ycz.20-110>.

Barrera, H. (2004). Manipulación genética de animales, transgénesis y clonación. En Bolívar F. [Ed.] *Fundamentos y casos exitosos de la biotecnología moderna*, (1. Ed.) México: El colegio nacional.

Bellver, C. (2016). La revolución de la edición genética mediante CRISPR-CAS 9 y los desafíos éticos y regulatorios que comporta. *Cuadernos de Bioética*, XXVII (2), 223-239. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=875/87546953009>

Beltrán-Pineda, M. y Gómez-Rodríguez, A. (2016). Biorremediación de metales pesados cadmio (Cd), cromo (Cr) y mercurio (Hg), mecanismos bioquímicos e ingeniería genética: una revisión. *Revista Facultad de Ciencias Básicas*, 12(2), 172-197.

Berg, P., & Mertz, J. E. (2010). Personal reflections on the origins and emergence of recombinant ADN technology. *Genetics*, 184(1), 9–17. <https://doi.org/10.1534/genetics.109.112144>

Berg, P., 1970. Viral oncogenesis and other problems of regulation. American Cancer Society grant application.

Blaese, R., Culver, K., Miller, A., Carter, C., Fleisher, T., Clerici, M., ... y Greenblatt, J. (1995). Terapia génica dirigida por linfocitos T para ADA– SCID: resultados del ensayo inicial después de 4 años. *Science*, 270 (5235), 475-480. <https://dx.doi.org/10.1126 / science.270.5235.475>

Bolivar, F. [Ed.]. (2004) *Fundamentos y casos exitosos de la biotecnología moderna*, (1. Ed.) México: El colegio nacional

- Bulaklak, K., Gersbach, C. (2020). The once and future gene therapy. *Nat Commun* **11**, 5820. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19505-2>
- Burdette, L., Leach, S., Wong, H. y Tullman-Ercek, D. (2018). Developing Gram-negative bacteria for the secretion of heterologous proteins. *Microbial cell factories*, *17*(1), 196. <https://doi.org/10.1186/s12934-018-1041-5>
- Caballero, M., Lozano, S., y Ortega, B. (2007). Efecto invernadero, calentamiento global y cambio climático: una perspectiva desde las ciencias de la tierra. *Revista digital universitaria*, *8*(10), 1-11. [http://www.revista.unam.mx/vol.8/num10/art78/oct\\_art78.pdf](http://www.revista.unam.mx/vol.8/num10/art78/oct_art78.pdf)
- Canver, M. C., Bauer, D. E., Dass, A., Yien, Y. Y., Chung, J., Masuda, T., Maeda, T., Paw, B. H., y Orkin, S. H. (2014). Characterization of genomic deletion efficiency mediated by clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/Cas9 nuclease system in mammalian cells. *The Journal of biological chemistry*, *289*(31), 21312–21324. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.564625>
- Cao, H., Wang, W., Le, H., y Vu, G. (2016). The Power of CRISPR-Cas9-Induced Genome Editing to Speed Up Plant Breeding. *International journal of genomics*, *2016*, 5078796. <https://doi.org/10.1155/2016/5078796>
- Cavazzana-Calvo, M., Hacein-Bey, S., de Saint Basile, G., Gross, F., Yvon, E., Nusbaum, P., Selz F., Hue, C., Certain, S., Casanova, J., Bousso, P., Le Deist, P., y Fischer, A. (2000). Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)–X1 Disease. *Science*, *288*, 699-72, <http://dx.doi.org/10.1126/science.288.5466.669>
- Chang, Y., Nguyen, B., Xie, Y., Xiao, B., Tang, N., Zhu, W., Mou, T., y Xiong, L. (2017). Co-overexpression of the Constitutively Active Form of OsbZIP46 and ABA-Activated Protein Kinase SAPK6 Improves Drought and Temperature Stress Resistance in Rice. *Frontiers in plant science*, *8*, 1102. <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.01102>

- Chaparro, A. (2011). Cultivos transgénicos: entre los riesgos biológicos y los beneficios ambientales y económicos. *Acta biológica Colombiana*, 16 (3), pp. 231-251. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=319027888016>
- Chen, H., Hu, J., Yang, J., Wang, Y., Xu, H., Jiang, Q., Gong, Y., Gu, Y. y Song, H. (2010) Generation of a fluorescent transgenic zebrafish for detection of environmental estrogens. *Aquat Toxicol*, 96 (1), 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2009.09.015>
- Cui, Y., Niu, Y., Zhou, J., Chen, Y., Cheng, Y., Li, S.,... & Ji, W. (2018). Generation of a precise Oct4-hrGFP knockin cynomolgus monkey model via CRISPR/Cas9-assisted homologous recombination. *Cell research*, 28 (3), 383-386. <https://doi.org/10.1038/cr.2018.10>
- Cohen, S., Chang, A., & Hsu, L. (1972). Nonchromosomal antibiotic resistance in bacteria: genetic transformation of *Escherichia coli* by R-factor ADN. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 69(8), 2110–2114. <https://doi.org/10.1073/pnas.69.8.2110>
- Cohen, S., Chang, A., Boyer, H., & Helling, R. (1973). Construction of biologically functional bacterial plasmids *in vitro*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 70(11), 3240–3244. <https://doi.org/10.1073/pnas.70.11.3240>
- Cong, L., Ran, F. A., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, N., Hsu, P. D., Wu, X., Jiang, W., Marraffini, L. A., & Zhang, F. (2013). Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6121), 819–823. <https://doi.org/10.1126/science.1231143>
- Copelli, S. (2010). *Genética: desde la herencia a la manipulación de los genes*, (1. Ed.) Buenos Aires: Fundación de Historia Natural Félix de Azara.

- Cortés, S. y Escobar, G. (2016). Las modificaciones genéticas, su historia e implicaciones éticas en el campo científico contemporáneo. *Revista de Educación en Biología*, 19 (2), pp.13 – 26
- Costa, J., Bejcek, B., McGee, J., Fogel, A., Brimacombe, K., Ketteler, R., (2017). Genome Editing Using Engineered Nucleases and Their Use in Genomic Screening. En: Markossian S, Sittampalam G, Grossman A, Brimacombe K, Arkin M, Auld D, Austin C, Baell J, Caaveiro J, Chung T, Coussens N, Dahlin J, Devanaryan V, Foley T, Glicksman M, Hall M, Haas J, Hoare S, Inglese J, Iversen P, Kahl S, Kales S, Kirshner S, Lal-Nag M, Li Z, McGee J, McManus O, Riss T, Saradjian P, Trask OJ Jr, Weidner J, Wildey M, Xia M, Xu X. [Editors]. *Assay Guidance Manual*. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464635/>
- Crick, F., Barnett, L., Brenner, S. y Watts-Tobin, R. (1961) General Nature of the Genetic Code for Proteins. *Nature*, 192, 1227–1232. <https://doi.org/10.1038/1921227a0>
- Cruz-Coke M. (1999). Historia de la genética latinoamericana en el siglo XX. *Revista médica de Chile*, 127(12), 1524-1532. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98871999001200016>
- Danna, K. y Nathans, D. (1971). Escisión específica del ADN del virus de simio 40 mediante endonucleasa de restricción de Hemophilus influenzae. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de América*, 68 (12), 2913–2917. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.12.2913>
- Dessoky, E., Ismail, R., Elarabi, N., Abdelhadi, A. y Abdallah, N. (2020). Improvement of sugarcane for borer resistance using *Agrobacterium* mediated transformation of *cry1Ac* gene. *GM Crops Food*, 12(1), 47-56. <https://doi.org/10.1080/21645698.2020.1809318>

- Devlin, H. (2017). Woolly mammoth on verge of resurrection, scientists reveal. *The Guardian*, 16. <https://www.theguardian.com/science/2017/feb/16/woolly-mammoth-resurrection-scientists>
- Devlin, R., Biagi, C., Yesaki, T. *et al.* (2001). Growth of domesticated transgenic fish. *Nature* 409, 781–782. <https://doi.org/10.1038/35057314>
- Díaz, G., y Chaparro, A. (2012). Métodos de transformación genética de plantas. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica*, 15(1), 49-61.
- Diep, P., Mahadevan, R., y Yakunin, A. (2018). Heavy Metal Removal by Bioaccumulation Using Genetically Engineered Microorganisms. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 6, 157. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00157>
- Esteves, E. (2020). *Biotecnología: Plantas transgénicas como táctica en el desarrollo de la agricultura sustentable* [Bachelor's thesis], Universidad Técnica De Babahoyo, Babahoyo.
- FAO y PNUMA. (2020). El estado de los bosques del mundo 2020. Los bosques, la biodiversidad y las personas. Roma. <https://doi.org/10.4060/ca8642es>
- FAO. (2015). La FAO y los 17 objetivos del desarrollo sostenible. Roma <http://www.fao.org/3/a-i4997s.pdf>
- Fondo de Población de las Naciones Unidas. (2020). Población mundial en 2020. <https://www.unfpa.org/es/data/world-population-dashboard>
- Friedmann, T. y Roblin, R. (1972). Gene therapy for human genetic disease? *Science*. 175 (4025), 949-55. <https://doi.org/10.1126/science.175.4025.949>

- Gao, P., Dong, X., Wang, Y. y Gei, H. (2021). Optimized CRISPR/Cas9-mediated single nucleotide mutation in adherent cancer cell lines, *STAR Protocols* 2 (2), 100419. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100419>.
- García, M., Segarra, C. y Latorre, A. (2017). *Técnicas de ingeniería genética*, España: Síntesis S. A
- Gasmi L, Boulain H, Gauthier J, Hua-Van A, Musset K, Jakubowska, A., Aury, J., (...), Drezen, J. (2015) Recurrent Domestication by Lepidoptera of Genes from Their Parasites Mediated by Bracoviruses. *PLOS Genetics* 11(9), e1005470. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005470>
- Gates, B. (2018). Edición genética para el bien. *Política exterior*, 32 (183), 78-85.
- Gauna, D. y Perez, D. (2018). *Carne sintética: 10 Interrogantes en la era de la producción 4.0*. Instituto de Investigación en Prospectiva y Políticas Públicas, CICPES, INTA.
- Gellert, M., Little, J., Zimmerman, S. y Oshinsky, C. (1967). Enzymatic Joining of ADN Strands, II. An Enzyme-Adenylate Intermediate in the DPN-Dependent ADN Ligase Reaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 58(5), 2004-2011. <http://www.jstor.org/stable/5814>
- Ghaebi, M., Osali, A., Valizadeh, H., Roshangar, L., y Ahmadi, M. (2020). Vaccine development and therapeutic design for 2019-nCoV/SARS-CoV-2: Challenges and chances. *Journal of cellular physiology*, 235(12), 9098–9109. <https://doi.org/10.1002/jcp.29771>
- Gordon J.W., Scangos G.A., Plotkin D.J., Barbosa J.A. y Ruddle F.H. (1980). Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified ADN. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 77(12):7380-4.

- Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. (2015) World first use of gene-edited immune cells to treat 'incurable' leukemia. <http://www.gosh.nhs.uk/news/latest-press-releases/2015-press-release-archive/world-first-use-gene-edited-immune-cells-treat-incurable-leukaemia>
- Herndon, J. (2018). La principal causa de calentamiento global es la contaminación del aire, no los gases de efecto invernadero. *Journal of Geography, Environment and Earth Science International*, 17(2), 1 – 8.
- Herráez, A. (2012). *Texto ilustrado e interactivo de biología molecular e ingeniería genética: Conceptos, técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud*. Madrid, España: Elsevier
- Hibdige, S., Raimondeau, P., Christin, P.-A. and Dunning, L.T. (2021), Widespread lateral gene transfer among grasses. *New Phytologist*. <https://doi.org/10.1111/nph.17328>
- Huang, J., Song, W., Huang, H., y Sun, Q. (2020). Pharmacological Therapeutics Targeting RNA-Dependent RNA Polymerase, Proteinase and Spike Protein: From Mechanistic Studies to Clinical Trials for COVID-19. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 1131. <https://doi.org/10.3390/jcm9041131>
- Huber, R., Remuge, L., Carlisle, A. et al. (2012). Welfare assessment in transgenic pigs expressing green fluorescent protein (GFP). *Transgenic Res* 21, 773–784. <https://doi.org/10.1007/s11248-011-9571-1>
- Ikeda, M., Taniguchi-Ikeda, M., Kato, T. et al. (2020). Unexpected Mutations by CRISPR-Cas9 CTG Repeat Excision in Myotonic Dystrophy and Use of CRISPR Interference as an Alternative Approach. *Methods & Clinical Development*, 18, 131-144. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.024>.
- Itakura, K., Hirose, T., Crea, R., Riggs, A., Heyneker, H., Bolivar, F., & Boyer, H. (1977). Expression in *Escherichia coli* of a chemically synthesized gene for the

- hormone somatostatin. *Science*, 198(4321), 1056–1063.  
<https://doi.org/10.1126/science.412251>
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., DouADN, J. A., y Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided ADN endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science (New York, N.Y.)*, 337(6096), 816–821.  
<https://doi.org/10.1126/science.1225829>
- Johnson, I. (1983). Human insulin from recombinant ADN technology. *Science*, 219(4585), 632–637. <https://doi.org/10.1126/science.6337396>
- Kantor, A., McClements, M., y MacLaren, R. (2020). CRISPR-Cas9 ADN Base-Editing and Prime-Editing. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6240.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21176240>
- Karalis, D., Karalis, T., Karalis, S., y Kleisiari, A. (2020). Genetically Modified Products, Perspectives and Challenges. *Cureus*, 12(3), e7306.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.7306>
- Keles, E., Song, Y., Du, D., Dong, J. y Lin, Y. (2016) Recent progress in nanomaterials for gene delivery applications. *Biomaterials Science*. 4(9) ,1291-309.  
<https://doi.org/10.1039/c6bm00441e>.
- Kim, B., Kim, E., Yoo, Y., Bae, H., Chung, I. y Cho, Y. (2019). Phage-Derived Antibacterials: Harnessing the Simplicity, Plasticity, and Diversity of Phages. *Viruses*, 11(3), 268. <https://doi.org/10.3390/v11030268>
- Koch, M. S., Ward, J. M., Levine, S. L., Baum, J. A., Vicini, J. L., & Hammond, B. G. (2015). The food and environmental safety of Bt crops. *Frontiers in plant science*, 6, 283. <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00283>
- Komor, A., Kim, Y., Packer, M. *et al.* (2016). Programmable editing of a target base in genomic ADN without double-stranded ADN cleavage. *Nature* 533, 420–424.  
<https://doi.org/10.1038/nature17946>

- Kosicki, M., Tomberg, K., y Bradley, A. (2018). Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature biotechnology*, 36(8), 765–771. <https://doi.org/10.1038/nbt.4192>
- Lassoued, R. Macall, D., Smyth, S., Phillips, P. y Hessel, H. (2019) Risk and safety considerations of genome edited crops: Expert opinión. *Current Research in Biotechnology*, 1, pp. 11 - 21 <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2019.08.001>
- Ledford, H. (2021). First known gene transfer from plant to insect identified. *Nature News*. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00782-w>
- Li, F., Villarreal J., Kelly, S., Rothfels, C., Melkonian, M., Frangedakis, E., Ruhsam, M., (...), Pryer, K. (2014). Horizontal transfer of an adaptive chimeric photoreceptor from bryophytes to ferns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111, 6672– 6677. <https://doi.org/10.1073 / pnas.1319929111>
- Lobban, P. E., 1969. The generation of transducing phage *in vitro*. Essay for third Ph.D. examination, Stanford University.
- Lu, T., Yang, B., Wang, R., y Qin, C. (2020). Xenotransplantation: Current Status in Preclinical Research. *Frontiers in immunology*, 10, 3060. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03060>
- Luo, D., Saltzman, W. (2000) Synthetic ADN delivery systems. *Nat Biotechnol* 18, 33-37. <https://doi.org/10.1038/71889>
- Ma, H., Marti-Gutierrez, N., Park, S., *et al.* (2017). Corrección de una mutación genética patógena en embriones humanos. *Nature* **548**, 413–419. <https://doi.org/10.1038/nature23305>
- Mali, P., Yang, L., Esvelt, K., Aach, J., Guell, M., DiCarlo, J., Norville, J., y Church, G. (2013). RNA-guided human genome engineering via Cas9. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6121), 823–826. <https://doi.org/10.1126/science.1232033>

- Maxmen, A. (2019). CRISPR might be the banana's only hope against a deadly fungus. *Nature* 574, 15. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02770-7>
- Merril, C., Geier, M., y Petriccioni, J. (1971). Bacterial Virus Gene Expression in Human Cells. *Nature*, 233(5319), 398–400. <https://dx.doi.org/10.1038/233398a0>
- Mintzer, M., Simanek, E. (2009). Nonviral vectors for gene delivery. *Chemical Review*, 109 (2), 259-302. <https://doi.org/10.1021/cr800409e>
- Montenegro, S., Pulido, S. y Vallejo, L. (2020). Prácticas de biorremediación en suelos y aguas. *Notas de Campus*, (1). <https://doi.org/10.22490/notas.3451>
- Morrow, J. F., Cohen, S. N., Chang, A. C., Boyer, H. W., Goodman, H. M., & Helling, R. B. (1974). Replication and transcription of eukaryotic ADN in *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 71(5), 1743–1747. <https://doi.org/10.1073/pnas.71.5.1743>
- Morse, M., Lederberg, E. y Lederberg, J. (1956). Transduction in *Escherichia Coli* K-12. *Genetics*. 41(1): 142–156.
- Mullard, A. (2020). Gene-editing pipeline takes off. *Nature reviews. Drug discovery*, 19(6), 367-372. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00096-y>
- Niemann, H., Kues, W., Petersen, B., y Carnwath, J. (2011) Transgénesis. En Murray Moo-Young [Ed.]. *Comprehensive Biotechnology* (Second Edition), *Academic Press*, pp. 457-467. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-088504-9.00299-3>.
- Niu, D., Wei, H., Lin, L., George, H., Wang, T., Lee, I., Wang, Y., (...), Yang, L. (2017). Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science* 357 (6357), 1303-1307. <https://doi.org/10.1126/science.aan4187>
- Nogueira, R. (2019). Edición génica: Riesgos y beneficios de la modificación del ADN humano. *Revista Bioética*, 27(2), 223 – 233. <https://dx.doi.org/10.1590/1983-80422019272304>

- Nogueira, R. (2019). Edición génica: riesgos y beneficios de modificación del ADN humano. *Rev. Bioética*, 27 (2), 223-33. <http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422019272304>
- Ojeda, C. (2015) *Efecto de un producto bioactivo compuesto por oligogalacturónidos como mitigador del estrés hídrico en variedades de Albahaca (Ocimum basilicum L)*. [Tesis de doctorado]. Centro de investigaciones biológicas del Noroeste. Baja California
- Organización Panamericana de la Salud. (2020). Día internacional de los defectos congénitos. <https://news.un.org/es/tags/defectos-congenitos>
- Palkopoulou, E., Mallick, S., Skoglund, P., Enk, J., Rohland, N., Li, H., Omrak, A., Vartanyan, S., Poinar, H., Götherström, A., Reich, D., & Dalén, L. (2015). Complete genomes reveal signatures of demographic and genetic declines in the woolly mammoth. *Current biology* : CB, 25(10), 1395–1400. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.04.007>
- Peñaranda, M y Asensio, F. (2008). Animales modificados genéticamente: (II) Aplicaciones. *Profesión veterinaria*, 16 (68), 64-73. <http://www.colvema.org/pdf/6473geneticaii.pdf>
- Raghu, G., Balaji, V., Venkateswaran, G., Rodrigue, A. y Maruthi Mohan, P. (2008). Bioremediation of trace cobalt from simulated spent decontamination solutions of nuclear power reactors using E. coli expressing NiCoT genes. *Appl Microbiol Biotechnol*, 81 (3), 571 – 578. <https://doi.org/10.1007/s00253-008-1741-6>
- Regalado, A. (2017). Astronautas genéticamente perfectos para sobrevivir en Marte. *MIT Technology Review*. Recuperado de: <https://www.technologyreview.es/s/7703/astronautas-geneticamente-perfectos-para-sobrevivir-en-marte>
- Reyero, A., Rodríguez, J. y Rodríguez, G. (2000). Normas éticas para el cuidado y utilización de los animales de experimentación. *Cirugía española*, 67 (1), 10-13.

- Rodríguez Martínez, H., Peña Manjarrez, M., Gutiérrez Reyes, A., González Trevizo, C., Montes Fonseca, S., y López Avalos, G. (2017). Biorremediación de arsénico mediada por microorganismos genéticamente modificados. *Terra latinoamericana*, 35(4), 353-361.
- Rodríguez Yunta E. (2012). Desafíos éticos de la manipulación genética y la investigación con animales. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 29(4), 535–540. <https://doi.org/10.1590/s1726-46342012000400018>
- Sarmad, O. (2017). La convención marco de las naciones unidas sobre el cambio climático (UNFCCC). *Defensa nacional*, 161-166
- Scudellari, M. (2019). Self-destructing mosquitoes and sterilized rodents: the promise of gene drives. *Nature*, 571, 160-162. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02087-5>
- Shapiro, B. (2015). Could we 'de-extinctify' the woolly mammoth?. *The Guardian*, 16. <https://www.theguardian.com/science/2015/apr/26/woolly-mammoth-normal-for-norfolk-de-extinction>
- Sharma, B. y Shukla, P. (2020). Futuristic avenues of metabolic engineering techniques in bioremediation. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. <https://doi.org/10.1002/bab.2080>
- Singh, B., Mal, G., Gautam, S., y Mukesh, M. (2019). *Transgenesis and Genetically Engineered Livestock as Live Bioreactors*. En *Advances in Animal Biotechnology*, India: Springer Nature Stwizerland, pp. 249 – 264. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-21309-1\\_23](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21309-1_23)
- Stern, S. (1995). Incentives and Focus in University and Industrial Research: The Case of Synthetic Insulin. En Rosenberg N, Gelijns AC y Dawkins H. [Ed.] *Sources of Medical Technology: Universities and Industry*. Washington (DC): *National Academies Press* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK232052/>

- Sternberg, S. (2018). “La revolución biológica de la edición genética con tecnología CRISPR”, en *¿Hacia una nueva Ilustración? Una década trascendente*, Madrid: BBVA.
- Stutervant, A. H. (1965). *Una historia de la genética*. Estados Unidos: Cold Spring Harbor Laboratory Press
- Tamarin, R. (2012). *Principios de genética*. Reverté.
- Tan, E., Li, Y., Velasco-Herrera, M., Yusa, K. y Bradley A. (2015) Off-target assessment of CRISPR-Cas9 guiding RNAs in human iPS and mouse ES cells. *Genesis*. 53(2):225-36. <http://dx.doi.org/10.1002/dvg.22835>.
- The Millennium Project. (2020). The 15 Global Challenges. <http://www.millennium-project.org/projects/challenges/>
- Tobita, T., Guzman-Lepe, J. y L'Hortet, A. (2015) From hacking the human genome to editing organs. *Organogenesis*, 11(4),173-82. <https://doi.org/10.1080/15476278.2015.1120047>
- Ullrich, A., Shine, J., Chirgwin, J., Pictet, R., Tischler, E., Rutter, WJ. y Goodman HM. (1977). Rat insulin genes: construction of plasmids containing the coding sequences. *Science* 196(4296), 1313-9. <https://doi.org/10.1126/science.325648>.
- Van Reenen, C., Meuwissen, T., Hopster, H., Oldenbroek, K., Kruij, T. y Blokhuis, H. (2001). Transgenesis may affect farm animal welfare: a case for systematic risk assessment. *Journal of Animal Science*, 79 (7), 1763-79. <https://doi.org/10.2527/2001.7971763x>
- Veres, A. , Gosis, B., Ding, Q., Collins, R., Ragavendran, A., Brand, H., Erdin S., (...), Musunuru, K. (2014). Low Incidence of Off-Target Mutations in Individual CRISPR-Cas9 and TALEN Targeted Human Stem Cell Clones Detected by

- Whole-Genome Sequencing. *Cell Stem Cell*, 15 (1), págs. 27-30.  
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.04.020>
- Wagaba, H., Kuria, P., Wangari, P., Aleu, J., Obiero, H., Beyene, G., Alicai, T., Bua, A., Esuma, W., Nuwamanya, E., Gichuki, S., Miano, D., Raymond, P., Kiggundu, A., Taylor, N., Zawedde, BM., Taracha, C., MacKenzie, DJ. (2020). Comparative compositional analysis of cassava brown streak disease resistant 4046 cassava and its non-transgenic parental cultivar. *GM Crops Food*, 12(1), 158-169.  
<https://doi.org/10.1080/21645698.2020.1836924>
- Watson, J. y Crick, F. (1953). Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*, 171, 737–738.  
<https://doi.org/10.1038/171737a0>
- Way-Rong, L., Yu-Cheng, L., Po-Kuei S., Shih-I, T., Chien-Hsiang, C., Chun-Yen, C., Jo-Shu, C. y I-Son N. (2018). Enhancing carbon capture and lipid accumulation by genetic carbonic anhydrase in microalgae, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 93, 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2018.10.010>.
- Windbichler, N., Menichelli, M., Papathanos, P., Thyme, S., Li, H., Ulge, U., Hovde, B., Baker, D., Monnat, R., Burt, A., y Crisanti, A. (2011). A synthetic homing endonuclease-based gene drive system in the human malaria mosquito. *Nature*, 473(7346), 212–215. <https://doi.org/10.1038/nature09937>
- Wright, S. (1986). Recombinant ADN Technology and Its Social Transformation, 1972-1982. *Osiris*, 2, 303–360. <https://doi.org/10.1086/368659>
- Xia, J., Guo, Z., Yang, Z., Han, H., Wang, S., Xu, H., Yang, X., (...), Zhang, Y. (2021). Whitefly hijacks a plant detoxification gene that neutralizes plant toxins, *Cell* 184 (7) 1693-1705.e17, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.014>.
- Zhang, X., Louis, C., Wang, X., Huang, Q. y Yang, S. (2015) Off-target Effects in CRISPR/Cas9-mediated Genome Engineering, *Nucleic Acids*, 4, e264.  
<https://doi.org/10.1038/mtna.2015.37>