

# EDICIÓN GENÉTICA PARA TERAPIA CONTRA EL CÁNCER

GENE EDITING FOR CANCER THERAPY

Alejandro E. Cardoso-Martínez  
Regina A Hernández-Alor  
Luis F. Reyes-Huerta

ISSN 2448-5829

Año 11, No. 31, 2025, pp. 29 - 55

**RD-ICUAP**

<https://orcid.org/0000-0003-1439-2589>  
<https://orcid.org/0000-0002-3570-5399>  
<https://orcid.org/0000-0003-3149-2418>

Fecha de recepción: 00/02/2024

Fecha de revisión: 2/12/2024

Fecha de publicación: 20/01/2025

Licenciatura en Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas,  
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.  
alejandro.cardosom@alumno.buap.mx\*, regina.hernandezalo@  
alumno.buap.mx, luis.reyeshu@alumno.buap.mx

## Resumen

En la última década, los sistemas CRISPR-Cas han sido una herramienta líder de edición de genes, beneficiándose de los descubrimientos sin precedentes de la investigación bacteriana básica. Sin embargo, la complejidad de los sistemas CRISPR va mucho más allá del ámbito original de la defensa inmunitaria. Los sistemas CRISPR-Cas están implicados en influir en la expresión de genes fisiológicos y de virulencia y, posteriormente, en alterar la formación de biopelícula bacteriana, la resistencia a los fármacos, la potencia invasiva y las características fisiológicas propias de las bacterias. El sistema CRISPR-Cas ha permitido la realización de terapias génicas y celulares, la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas, una nueva generación de modelos de enfermedades, el esclarecimiento de los mecanismos de resistencia a los fármacos y la comprobación de la eficacia de estos.

Palabras clave. Inmunoterapia del cáncer, CRISPR-Cas, Cas9, Cáncer, genética, inmunidad.

## Abstract.

Over the past decade, CRISPR-Cas systems have been a leading gene editing tool, benefiting from unprecedented discoveries in basic bacterial research. However, the complexity of CRISPR systems goes far beyond the original scope of immune defense. CRISPR-Cas systems are involved in influencing the expression of physiological and virulence genes and subsequently altering bacterial biofilm formation, drug resistance, invasive potency, and physiological characteristics specific to bacteria. The CRISPR-Cas system has enabled gene and cell therapies, the search for new drug targets, a new generation of disease models, the elucidation of drug resistance mechanisms, and the testing of drug efficacy.

Keywords. Cancer immunotherapy, CRISPR-Cas, Cas9, Cancer, genetics, immunity, immunity

## Cáncer

El término cáncer agrupa padecimientos de diverso origen, como cáncer de mama, neuroblastomas, osteosarcomas, leucemias, entre otras; desde que se iniciaron los estudios de esta condición (alrededor de 1838), se describió al tejido canceroso como aquel que está formado por células con alteraciones morfológicas, (Sánchez et al., 2020); y al cáncer en sí como el crecimiento anormal y descontrolado de células, que no solo implica la transformación de la célula sana, sino la incapacidad de las células del sistema inmune de identificar y destruir las células cancerosas recién formadas (Hausman et al., 2019).

- El cáncer en estadísticas

A nivel mundial, el cáncer es la principal causa de muerte, matando a una de cada seis personas, se estima que causa 10 millones de muertes cada año (Kaligotla et al., 2021). Para 2022, la proyección de nuevos casos de cáncer y muertes alcanza la cifra estimada de 1,9 millones de nuevos casos diagnosticados y por lo menos 609 360 muertes en Estados Unidos (Siegel et. al., 2022).

- Tipos de cáncer

De acuerdo al Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, el cáncer de mama es el tipo más común en el mundo, con una estimación de 290,560 nuevos casos para 2022, seguido del cáncer de próstata, que es uno de los más frecuentes en hombres en países desarrollados (Albayrak et al., 2018). Otros tipos de cáncer que tienen mayor incidencia en la población son el de pulmón, con una proyección de 236,740 para este año, el colorrectal con 151,030 casos estimados, así como melanomas con 99,780 casos diagnosticados. (National Cancer Institute, 2022).

- Cáncer en México

El panorama de este padecimiento en México es atemorizante, de acuerdo a cifras proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), se diagnostican alrededor de 191,000 casos de cáncer al año, de los

cuales 84,000 mueren; estas cifras lo posicionan como la tercera causa de muerte en el país y la segunda en Latinoamérica. Según los datos proporcionados por la Secretaría de Salud, en 2020, el tipo de cáncer que es más recurrente en el país es el de mama, con 27, 500 casos y 7,000 defunciones; siendo consecutivo el de próstata con 25,000 casos y 6,9000 muertes ; el de colon con 15,000 y 7,000; el tiroideo que alcanza la cifra de 12,000 y 900 decesos; el cervicouterino, 7,870 y 4,000 fallecimientos y el de pulmón con 7,810 casos y 6,7000 defunciones. Datos facilitados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en 2020, el cáncer de mama fue la quinta causa de muerte en la población general y el primer lugar en mujeres. El IMSS detectó en 2021, cuatro mil 780 casos nuevos y dos mil 225 defunciones, con una tasa de incidencia de 25.14 por cada 100 mil y una tasa de mortalidad de 11.70 por cada 100 mil. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en Nuevo León (15.55), Quintana Roo (15.53), Tamaulipas (15.41) y Durango (15.19).

### Tratamientos del cáncer

- Tratamientos convencionales y novedosos.

Las estrategias de tratamiento convencional del cáncer más recomendadas incluyen la resección quirúrgica de los tumores, seguida de radioterapia con rayos X y/o quimioterapia; de estas opciones, la cirugía es más efectiva en una etapa temprana de la enfermedad; mientras que la radioterapia utiliza partículas o semillas radiactivas para destruir las células cancerosas, ya que estas crecen y se dividen más rápido en comparación con las células normales del cuerpo. Debido a que la radiación es más perjudicial en las células que crecen rápidamente, la radioterapia daña más las células cancerosas que a las células normales, conduciendo a la muerte de los tejidos tumorales (Bricño Morales et al., 2022). Por otro lado, la quimioterapia reduce la morbilidad y la mortalidad, ya que prácticamente todos los agentes quimioterapéuticos dañan las células sanas, especialmente aquellas que se dividen y crecen rápidamente, las limitaciones de la modalidad quimioterapéutica convencional son: la dificultad

de selección de la dosis, la falta de especificidad, el rápido metabolismo del fármaco y, principalmente, los efectos secundarios nocivos (Li, F. et al., 2019). Entre los obstáculos que presenta el tratamiento del cáncer, se encuentra la resistencia a los medicamentos, ya que las células que anteriormente habían sido suprimidas por un fármaco, reducen la captación y aumentan el flujo de salida del mismo, además de que la modalidad de administración también representa un conflicto (Debela, D. T., et al., 2021).

Por lo tanto, a continuación se discuten de manera breve nuevos enfoques en tratamientos y medicamentos existentes. La nanomedicina es una rama de la ciencia que se ha destacado en esta área por su versatilidad en sistemas de administración de fármacos quimioterapéuticos convencionales, por ser biodegradables y biocompatibles con el organismo, aumentando la accesibilidad y concentración de estos alrededor de los tejidos tumorales (Pucci C., et al., 2019). La inmunoterapia es un tipo de tratamiento que aprovecha la capacidad del cuerpo para combatir infecciones, utilizando las sustancias producidas por él, para ayudar al sistema inmune a combatir de una manera más específica al cáncer (Juan, M., et al., 2020). También, se encuentra la terapia fotodinámica, en la que una persona recibe una inyección de un medicamento inactivo sensible a cierto tipo de luz. Este permanece por mayor tiempo en las células cancerosas que en las sanas, luego, el médico dirige hacia las células la luz de un láser o de una lámpara especial, activando al medicamento y destruyendo a las células cancerosas. (Gunaydin, G., et al., 2021)

- Tasa de supervivencia y tasa de mortalidad de los cánceres más comunes

De acuerdo a las cifras presentadas en la Tabla 1, la tasa de supervivencia a cinco años del cáncer de pulmón (18.6 %) es mucho más baja que la de otros tipos de cáncer, como el colorrectal (64.5 %), el de mama (89.6 %) y el de próstata (98.2 %). Mientras que la tasa de supervivencia para el cáncer de pulmón a cinco años es del 56% para los casos de detección temprana (cuando aún no hay metástasis

y el tumor se encuentra contenido en los pulmones).

Tabla 1. Tasa de supervivencia y de mortalidad en los cánceres más comunes

Tipo de cáncer	Tasa de supervivencia y tasa de mortalidad
Cáncer de mama	La tasa de supervivencia promedio a 5 años para las mujeres con cáncer de mama invasivo no metastásico es del 90%, mientras que la tasa de supervivencia promedio a 10 años para las mujeres con cáncer de mama invasivo no metastásico es del 84 %. (Nguyen, M., et al., 2022) En 2015, la tasa media de mortalidad por cáncer de mama fue de 13.77 por cada 100,000 y la pendiente general de la tasa de mortalidad fue de 0.7 por 100,000 entre 2015 y 2020. Los resultados mostraron que América Latina y el Caribe tienen la mayor tendencia creciente de la tasa de mortalidad por cáncer de mama durante los años 2015 a 2020 (1.48 por 100,000) (Azamjah N et al., 2020).

Cáncer de próstata	La tasa de supervivencia a 5 años para las personas con cáncer de próstata es del 98 %. La tasa de supervivencia a 10 años también es del 98%. Aproximadamente el 84 % de los cánceres de próstata se detectan cuando la enfermedad afecta únicamente a la próstata y los órganos cercanos. Esto se conoce como la etapa local o regional (Ashrafizadeh M et al., 2022). La tasa de mortalidad es del 7 %. Cuando se diagnostica en su etapa más temprana, todas las personas (100 %) con cáncer de próstata sobrevivirán a la enfermedad durante cinco años o más, en comparación a cuando la enfermedad se diagnostica en etapas más avanzadas, sobreviviendo aproximadamente 1 de cada 2 personas (49 %) (Sekhoacha, M et al., 2022).
Cáncer de pulmón	La tasa de supervivencia a cinco años del cáncer de pulmón corresponde al 18.6 %. Las estimaciones de la Sociedad Estadounidense del Cáncer para el cáncer de pulmón para 2022 son: alrededor de 236,740 casos nuevos (117,910 en hombres y 118,830 en mujeres) y cerca de 130,180 muertes (68,820 en hombres y 61,360 en mujeres) (Mazzone, P. J,et al., 2021).

Cáncer colorrectal	La tasa de supervivencia a cinco años del cáncer colorrectal es del 64.5 %. Cuando el cáncer es diagnosticado en una etapa localizada, la tasa de supervivencia es del 91 %. Cuando el cáncer se disemina a los tejidos u órganos circundantes y/o a los ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia a 5 años es del 72 %. Si el cáncer de colon ha invadido partes distantes a su tejido de origen, la tasa de supervivencia a 5 años es del 14 %.(GBD, 2019)
--------------------	---

- Estrategias de prevención en México

La Organización Mundial de la Salud (OMS), realizó las siguientes recomendaciones para evitar este padecimiento: evitar el consumo de tabaco y alcohol, promover la actividad física y buenos hábitos alimenticios, rehuir a los carcinógenos ocupacionales (humo de tabaco, asbesto, benceno, entre otros), eludir las fuentes de radiación, ambientes con alta tasa de contaminación, así como el tratamiento de infecciones que podrían desencadenar en cáncer, tal es el caso de la hepatitis y el virus del papiloma humano.

México se ha adherido a la OMS implementando estrategias preventivas, por ejemplo, con la ayuda de sus directrices, en 2008, se aprobó la ley general para el control de tabaco (Diario Oficial de la Federación, 2008) la cual establece que los paquetes de cigarrillos y productos que contengan tabaco deben incluir pictografías que informen sobre el potencial daño que conlleva su consumo; esta misma ley aplicó un aumento del precio en los artículos tabacaleros mediante la aplicación de impuestos (OMS, 2009). Si bien, en los discursos políticos, la información se enfoca en la prevención, la realidad es otra, los nuevos casos siguen en aumento, reflejando la ineficiencia de los programas de prevención. Una de las razones es la

falta de regulación y políticas públicas para compuestos carcinogénicos, tanto de uso cotidiano como industrial, donde los principales afectados son los trabajadores que tienen contacto directo con estas sustancias (Padilla-Ratgoza, et. al., 2020). En cuanto a los tóxicos medioambientales, México cuenta con: La Estrategia Nacional para la Calidad del Aire 2017-2030, el Inventario Nacional de Criterio de Emisiones de Contaminantes (INEM) y programas como ProAire que buscan el mejoramiento en la calidad de aire, sin embargo, muchas empresas incumplen las emisiones de contaminantes establecidos siendo el

## Aplicación de la tecnología CRISPR/Cas9 en la inmunoterapia en cáncer

- CRISPR/Cas9

CRISPR (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interspaciadas) se utiliza como una herramienta de edición genética propio de las bacterias en donde forma parte del sistema inmunitario adaptativo, ayudando al huésped a defenderse de material genético externo; la estructura de CRISPR en *Escherichia coli* fue reportada por Ishino en 1987, pero fue hasta 2002 cuando Jansen lo identificó en otros microorganismos y se le diera el nombre con el que actualmente se conoce, finalmente en 2012 su funcionamiento fue esclarecido por Doudna y Charpentier, investigación por la que fueron galardonadas con el Nobel de Química en 2020 (Wu et al, 2018).

Un grupo de científicos japoneses que trabajó en *E. Coli* y Francisco Mojica con *Haloferax mediterranei* fueron quienes descubrieron cómo actúa este sistema de defensa en los sistemas biológicos: un bacteriófago (virus capaz de infectar bacterias) al infectar una célula, está inserta su ADN y se introduce en el ADN de la bacteria, justamente en el sitio CRISPR, creando un archivo de infección, los trozos virales insertados son heredados para protegerlos contra los mismos virus que causaron la primera infección, logrando que estos organismos se defiendan contra reinfecciones por

virus (Martínez-Oliva, 2020).

- Definición de sistema CRISPR/Cas9

El sistema CRISPR/Cas9 está compuesto por dos partes, una enzima endonucleasa (enzima Cas9) que se encargará de abrir a los enlaces de la doble hélice y cortar al ADN a partir de un molde de ARN (Yin, 2021 y Volobueva et al, 2019). El ARN guía, primero reconocerá a un patrón de pares de bases de ADN, llamada PAM, el cual al unirse hará más fuerte el punto de corte de la enzima Cas9. Posteriormente, la maquinaria interna de reparación de ADN realice su trabajo, lo que podría conducir, a errores aleatorios, o incluso en la reparación completa de esa secuencia si acaso se usa una plantilla de reparación de ADN que venga de fuera del organismo; dependiendo del modo en como se aplique el sistema, se puede activar o inactivar un gen (Wu et al, 2018); así como insertar, invertir, reordenar o sustituir secuencias para poder tener los efectos deseados (Santa María D'Angelo et al, 2020).

- 

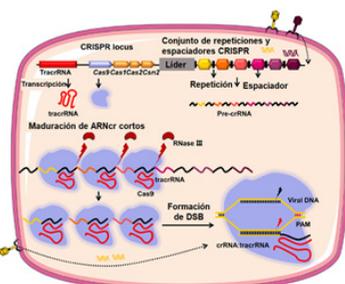


Figura 1. El ARNcr: nucleasas Cas9 guiadas por ARNcr mediadas por sistemas inmunitarios adaptativos. Modificada de Tang, N et al, 2022.

- ¿Por qué CRISPR/Cas9?

En la actualidad, además del sistema CRISPR/Cas9, han surgido una serie de tecnologías para la edición genética, tales como las nucleasas con dedos de zinc (ZFN) y las nucleasas efectoras similares a activadores de la transcrip-

ción (TALEN). Sin embargo, estas dos tecnologías emplean una estrategia de modificación de proteínas, misma que complica su fabricación y costo. Mientras que Cas9 es una nucleasa que es guiada por pequeños ARN a través del emparejamiento de bases objetivo, representando un sistema con un diseño más fácil, alta especificidad y adecuado para edición de genes multiplexada y de alto rendimiento para una variedad de tipos celulares (Ran, F., 2013).

Gracias al sistema CRISPR/Cas9 se han identificado varios objetivos terapéuticos del cáncer, genes implicados en la tumorigénesis, resistencia a los fármacos, y letalidad sintética (Yin, 2021).

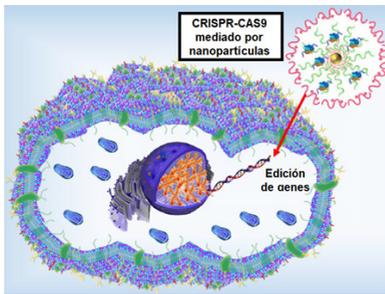


Figura 2. Representación gráfica de un vehículo de entrega a nanoescala para CRISPR-Cas9. Modificada de Ratan, Z. A et al, 2019.

- Aplicación del sistema CRISPR/Cas9 en el tratamiento de otras enfermedades

La terapia génica es el proceso de reemplazar un gen defectuoso con ADN exógeno y editar el gen mutado en su ubicación original; es el último desarrollo en la revolución de la biotecnología médica y desde 1998 hasta 2019, se han aprobado 22 nuevas terapias génicas, donde se incluye a CRISPR/Cas9 para el tratamiento de enfermedades humanas (Asmamaw, M. et al., 2021), siendo de gran importancia, ya que hasta el momento se conocen más de 6000 trastornos genéticos para los que aún carecen de estrategias de tratamiento eficaces (Jackson M., 2018).

El sistema CRISPR/Cas9 se ha investigado

para el tratamiento de la artrosis, enfermedad crónica que degrada progresivamente al cartílago articular, en donde fue aplicada para disminuir los niveles de la proteína conexina 43 (Cx43), disminuyendo los procesos de dediferenciación y senescencia celular en los que se veía implicada la proteína (Varela-Eirín et al., 2019).

También se ha explorado en el tratamiento del VIH-SIDA, que aunque ya existe la terapia antirretroviral de gran actividad y capaz de suprimir la replicación del virus, no puede erradicar los reservorios virales latentes en pacientes con esta afección. Sin embargo, con el sistema CRISPR/Cas9 es posible apuntar a cofactores celulares o al genoma del VIH para reducir la infección por el virus o incluso eliminar a aquel integrado al ADN humano, así como para inducir su activación para su eliminación (Xiao, Q., 2019).

Así mismo, una angiogénesis anormal, puede estar implicada en enfermedades como: degeneración macular, retinopatía diabética, artritis, crecimiento de tumores y metástasis; en un estudio realizado en Japón, aplicando un virus adenoasociado con el sistema CRISPR/Cas9, se logró disminuir la expresión del VEGFR2 (receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular), reduciendo hasta en un 80% su expresión, demostrando que puede reducir la angiogénesis patológica relacionada a los padecimiento antes mencionados (Martínez-Oliva, 2020).

Además, a través de CRISPR/Cas9 se logró editar células madre derivadas de la sangre del cordón umbilical para que estas secreten sRAGE, un receptor que reduce la muerte neuronal y poder contribuir en el tratamiento del Parkinson (Martínez-Oliva, 2020).

Finalmente, CRISPR-Cas9 podría usarse para la investigación de tratamientos de diversas enfermedades hereditarias humanas como la hemofilia, la  $\beta$ -talasemia, fibrosis quística, Alzheimer, Huntington, Parkinson, tirosinemia, distrofia muscular de Duchenne, Tay-Sachs y trastornos del síndrome X frágil. (Mani, I., 2021) quedando un gran campo que explorar con grandes esperanzas.

- Aplicación del sistema CRISPR/Cas9 en células inmunes para el tratamiento del cáncer

Los linfocitos T CD8+, son de gran importancia protectora frente a patógenos y tumores. Durante el avance del cáncer, al estar constantemente expuestos contra anticuerpos e inflamación desarrollan agotamiento funcional, impidiendo el control óptimo de los tumores, por lo que se ha estudiado la terapia celular adoptiva con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) que impulsa la activación de células T con buenos resultados en el tratamiento de tumores (Yin, 2021 y Wu et al, 2018).

Las células T CD8+ expresan muchos receptores inhibidores, incluyendo la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), entre otros; bloqueando las rutas de PD-1 o CTLA-4 por medio de CRISPR/Cas9 es posible restaurar la función de los linfocitos T y mejorar las defensas del huésped; por lo que la terapia de bloqueo de puntos de control, ha mostrado buenos resultados en pacientes con múltiples tipos de cáncer, algunos con respuestas positivas duraderas (Yin, 2021 y Wu et al, 2018).

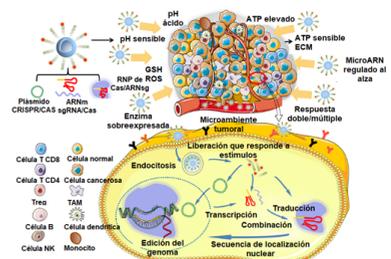
Sabiendo las implicaciones que tiene el agotamiento, anergia y en algunos casos, la senescencia en células T, se han manipulado a través del sistema CRISPR/Cas9 inhibiendo algunos genes (TRAC, TRBC y PDCD1 endógenos) mientras transduce NY-ESO-1 TCR, para aumentar los niveles de transcripción del receptor de la célula T y evitar el agotamiento celular (Finck et al., 2020).

Las células NK, son linfocitos del sistema inmune innato, que juega un papel importante contra tumores y virus, teniendo directamente actividad citotóxica o produciendo citocinas efectoras, reconociendo en el proceso, células estresadas, transformadas, o infectadas a través de los patrones moleculares en su superficie (Afolabi et al., 2019); a través de su edición genética es posible añadirles CAR, que son fragmentos específicos para tumores que indican y activan a las células NK, los cuales han presentado efectos antitumorales in vivo e in vitro (Afolabi

et al., 2019 y Finck et al., 2020); así como el formar moléculas semejantes a CAR, para que reconozca múltiples ligandos, evitando la evasión tumoral (Afolabi et al., 2019), ofreciendo una oportunidad contra distintos tipos de cáncer como leucemia mieloide, o linfomas de células T y leucemias (Finck et al., 2020).

CRISPR/Cas9 también puede ser utilizada para reemplazar alelos completos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) para el trasplante celular (Wu et al, 2018).

Las terapias de células CAR-T (células T diseñadas con receptores de antígenos quiméricos) y TCR-T (células T diseñadas con receptores de células T) se han convertido en modalidades terapéuticas poderosas e innovadoras para pacientes con cáncer. Los CAR son receptores recombinantes que redirigen la actividad de las células T hacia las células diana que expresan un antígeno de superficie específico, independientemente de los patrones clásicos de reconocimiento de péptidos/MHC-TCR. Mientras que las células TCR-T están dirigidas a reconocer epítomos de péptidos específicos de tumores generados desde el interior de las células con la dependencia de las moléculas MHC (Gao et al., 2019). Para este tipo de terapia se utilizaban células T autólogas debido a las limitaciones por el MHC, por lo que para evitar tiempos de producción y costos se concibe la idea de células CART listas para usar, donde la técnica de CRISPR/Cas9 se ha usado para inhibir a los genes TRAC y B2M para generar células CAR-T universales, aumentando la eficiencia de selección de genes para la fabricación de células CAR-T (Gao et al., 2019).



administración de CRISPR/Cas desencadenados por el microambiente del tumor (como el ejemplo de CRISPR/Cas9). Treg: célula T reguladora, TAM: macrófago asociado a macrófagos asociados a tumores, célula NK: célula asesina natural. Modificada de Tang, N et al, 2022.

- Observaciones con el sistema CRISPR/Cas9

La terapia con células CAR T a pesar de mostrar una gran actividad antitumoral contra la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B y el linfoma no Hodgkin, muestra cierta neurotoxicidad y puede dar lugar al síndrome de liberación de citoquinas. Esto además que el tratamiento depende de instalaciones y técnicos bien calificados (Wu et al, 2018), asimismo la mala calidad y cantidad de células T junto con el tiempo y el costo de fabricarlas dificultan en gran medida la aplicación de la terapia. Por lo que ha surgido la célula T CAR "universal", la cual a partir de la edición de la célula de un paciente, puede ser administrada a otros múltiples, sin embargo, el receptor de células T ab endógeno (TCR) podría reconocer antígenos de histocompatibilidad del receptor, donde junto con la expresión de HLA (antígeno leucocitario humano, podrían rechazar el injerto.

A pesar de que el sistema CRISPR/Cas9 ha facilitado mucho la manipulación genética, se sospecha qué podría causar cáncer sin darse cuenta, ya se que observó que la entrega de Cas9 RNP (ribonucleoproteínas) desencadena una respuesta al daño del ADN dependiente de p53 que suprime la corrección del gen (Gao et al., 2019).

Así como que al ser usada terapéuticamente, el sistema inmune podría desencadenar una inmunidad adaptativa contra las proteínas Cas9, preocupación considerable para futuros ensayos usándola (Gao et al., 2019).

La proteína, al permanecer dentro de la célula posterior a su modificación por un periodo de tiempo, se teme que por mutagénesis su especificidad pueda cambiar, alterando genes normales (Gao et al., 2019).

Los rendimientos in vivo de las células modificadas con CRISPR/Cas9 no es aún satisfactoria, además que la edición de genomas múltiples y la incorporación de fragmentos grandes es muy difícil (Gao et al., 2019).

## Conclusión

La edición de genes mediada por CRISPR-Cas ha mostrado un gran potencial en el desarrollo de fármacos de nueva generación y en el tratamiento de trastornos genéticos y varios tipos de cáncer. Al enfocarnos en el impacto del cáncer a nivel nacional y mundial, es posible vislumbrar las oportunidades que ofrece el sistema CRISPR-Cas9 en el tratamiento mencionado y de otras enfermedades, así como nuevos caminos que seguirán avanzando y creciendo en el futuro para ofrecer una mejor calidad de vida para todos.

## Declaración de privacidad

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

## Declaración de no conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno

## Agradecimientos

Nos gustaría empezar agradeciendo y darle las gracias al Dr. Enrique González Vergara por todas las enseñanzas que nos ha dado a lo largo de este semestre, lo que nos permitió poder realizar este trabajo, así mismo a nuestra alma mater la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por habernos permitido formarnos en sus aulas, compartiendo ilusiones y anhelos. Con constancia, dedicación y esfuerzo alcanzamos el objetivo planteado.

## Referencias

- Afolabi, L. O., Adeshakin, A. O., Sani, M. M., Bi, J. & Wan, X. (2019). Genetic reprogramming for NK cell cancer immunotherapy with CRISPR/Cas9. *Immunology*, 158(2), 63-69. <https://doi.org/10.1111/imm.13094>.
- Albayrak, G., Konac, E., Ugras Dikmen, A. & Bilen, C. Y. (2018). FOXA1 knock-out via CRISPR/Cas9 altered Casp-9, Bax, CCND1, CDK4, and fibronectin expressions in LNCaP cells. *Experimental Biology and Medicine*, 243(12), 990-994. <https://doi.org/10.1177/1535370218791797>.
- Aregger M, Xing K, Gonatopoulos-Pournatzis T. Application of CHyMERa Cas9-Cas12a combinatorial genome-editing platform for genetic interaction mapping and gene fragment deletion screening. *Nat Protoc*. 2021;16(10):4722–65. <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00595-1>.
- Ashrafizadeh M, Paskeh MDA, Mirzaei S, et al. (2022). Targeting autophagy in prostate cancer: preclinical and clinical evidence for therapeutic response. *J Exp Clin Cancer Res*. ;41(1):105. Published 2022 Mar 22. doi:10.1186/s13046-022-02293-.
- Asmamaw, M., & Zawdie, B. (2021). Mechanism and Applications of CRISPR/Cas-9-Mediated Genome Editing. *Biologics : targets & therapy*, 15, 353–361. <https://doi.org/10.2147/BTT.S326422>.
- Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Jul 1;20(7):2015-2020. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2015. PMID: 31350959; PMCID: PMC6745227.
- Briceño Morales, X., & Briceño Morales, C. (2022). Implicaciones de la pandemia en la radioterapia para el cáncer de mama. Radioterapia hipofraccionada [Implications of the pandemic in radiotherapy for breast cancer. Hypofractionated radiation therapy]. *Revista De Senología Y Patología Mamaria*, 35(2), 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2021.12.008>.
- Bernheim A, Bikard D, Touchon M, Rocha EPC. Atypical organizations

and epistatic interactions of CRISPRs and cas clusters in genomes and their mobile genetic elements. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(2):748–60. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1091>.

Chaudhary M, Mukherjee TK, Singh R, Gupta M, Goyal S, Singhal P, et al. (2022) CRISPR/Cas technology for improving nutritional values in the agricultural sector: an update. *Mol Biol Rep.* <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07523-w>.

D'Angelo, R. S. M., Osorio, J. D. Q., Flor, A. T., & Escalante, A. C. P. (2020). Las técnicas crispr/cas9 aplicadas al mejoramiento genético humano: Un diálogo biotecnológico, antropológico-filosófico y jurídico. *Cuadernos de Bioética*, 31(103).

Debela, D. T., Muzazu, S. G., Heraro, K. D., Ndalama, M. T., Mesele, B. W., Haile, D. C., Kitui, S. K., & Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE open medicine*, 9: 1-10. <https://doi.org/10.1177/205031212111034366>

Diario Oficial de la Federación. (2008). Decreto por el que se expide la Ley General para el Control del Tabaco; y deroga y reforma diversas disposiciones de la Ley General de Salud. <https://docs.mexico.justia.com/estatales/puebla/ley-general-para-el-control-del-tabaco.pdf>

Elliott EK, Haupt LM, Griffiths LR. Mini review: genome and transcriptome editing using CRISPR-cas systems for hematological malignancy gene therapy. *Transgenic Res.* 2021;30(2):129–41. <https://doi.org/10.1007/s11248-020-00232-9>.

Finck, A., Gill, S. I. & June, C. H. (2020). Cancer immunotherapy comes of age and looks for maturity. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17140-5>

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer.* 2021;149(4):778–789. <https://doi.org/10.1002/IJC.33588>

Gao, Q., Dong, X., Xu, Q., Zhu, L., Wang, F., Hou, Y. & Chao, C. (2019). Therapeutic potential of CRISPR/Cas9 gene editing in engineered T cell therapy. *Cancer Medicine*, 8(9), 4254-4264. <https://doi.org/10.1002/cam4.2257>

Gunaydin, G., Gedik, M. E., & Ayan, S. (2021). Photodynamic Therapy for the Treatment and Diagnosis of Cancer-A Review of the Current Clinical Status. *Frontiers in chemistry*, 9, 686303. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.686303>

GBD 2019 Colorectal Cancer Collaborators (2022). Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 7(7), 627-647. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00044-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00044-9)

Hausman D. M. (2019). What Is Cancer?. *Perspectives in biology and medicine*, 62(4), 778-784. <https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0046>

Instituto Mexicano del Seguro Social. (24 de octubre de 2022). Epidemiología del cáncer de mama. <https://www.gob.mx/imss/articulos/epidemiologia-del-cancer-de-mama-318014>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (17 de octubre de 2022). Estadísticas a propósito del día internacional de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). Comunicado de prensa núm. 591/22. [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP\\_CANMAMA22.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_CANMAMA22.pdf)

Jackson M., Marks L., May G.H.W. & Wilson J.B.. (2018). The genetic basis of the disease. *Essays Biochem.* 62 (5): 643-723. <https://doi:10.1042/ebc20170053>.

Juan, M., & Rives, S. (2020). Inmunoterapia CAR-T en hematología pediátrica... presente y futuro [CAR-T immunotherapy in pediatric hemato-oncology... present and future]. *Anales de pediatría*, 93(1), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.023>

Kaligotla, V. S. A., Jasti, T. & Kandra, P. (2021). CRISPR/Cas9 in cancer: An attempt to the present trends and future prospects. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 69(3), 1238-1251. <https://doi.org/10.1002/bab.2200>

Li, F., Aljahdali, I., & Ling, X. (2019). Cancer therapeutics using survivin BIRC5 as a target: what can we do after over two decades of study?. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 38(1), 368. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1362-1>.

Loureiro, A., & da Silva, G. J. (2019). CRISPR-Cas: Converting A Bacterial Defence Mechanism into A State-of-the-Art Genetic Manipulation Tool. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 8(1), 18. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8010018>

Mani I. (2021). CRISPR-Cas9 for treating hereditary diseases. *Progress in molecular biology and translational science*, 181, 165–183. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2021.01.017>

Mazzone, P. J., Silvestri, G. A., Souter, L. H., Caverly, T. J., Kanne, J. P., Katki, H. A., Wiener, R. S., & Detterbeck, F. C. (2021). Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 160(5), e427–e494. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.063>

National Cancer Institute. (10 de mayo de 2022). Common cancer types. <https://www.cancer.gov/types/common-cancers>

NgNidhi, S., Anand, U., Oleksak, P., Tripathi, P., Lal, J. A., Thomas, G., Kuca, K., & Tripathi, V. (2021). Novel CRISPR-Cas Systems: An Updated Review of the Current Achievements, Applications, and Future Research Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3327. <https://doi.org/10.3390/ijms22073327>

Nguyen, M., & Osipo, C. (2022). Targeting Breast Cancer Stem Cells Using Naturally Occurring Phytoestrogens. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6813. <https://doi.org/10.3390/ijms23126813>

Martinez Oliva, B. G. (2020). Crispr, una herramienta para editar genomas. *Gaceta Médica Boliviana*, 43(2), 179-183. <https://doi.org/10.47993/gmb.v43i2.66>

Mizuki, H., Shimoyama, Y., Ishikawa, T., & Sasaki, M. (2022). A genomic sequence of the type II-A clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR-associated system in *Mycoplasma salivarium* strain ATCC 29803. *Journal of oral microbiology*, 14(1), 2008153. <https://doi.org/10.1080/20002297.2021.2008153>.

Organización Mundial de la Salud. (2 de febrero de 2022). Cáncer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Organización Mundial de la Salud. (2009). El Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco: un panorama general. [https://www.who.int/fctc/WHO\\_FCTC\\_summary\\_January2015\\_SP.pdf](https://www.who.int/fctc/WHO_FCTC_summary_January2015_SP.pdf)

Padilla-Ratgoza, N., Monroy-Torres, R., Sandoval-Salazar, C., et al. (2020)- Cancer prevention programmes in México: are we doing enough?. *ecancer*. 14(1). <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.997>.

Pucci, C., Martinelli, C., & Ciofani, G. (2019). Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges. *Ecancermedalscience*, 13, 961. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.961>.

Ran, F., Hsu, P., (2013). Wright, J. et al. Genome engineering using the CRISPR-Cas9 system. *Nat Protoc* 8, 2281–2308. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.143>

Ratan, Z. A., Son, Y. J., Haidere, M. F., Uddin, B. M. M., Yusuf, M. A., Zaman, S. B., ... & Cho, J. Y. (2019). CRISPR-Cas9: a promising genetic engineering approach in cancer research. *Therapeutic advances in medical oncology*, 10, 1758834018755089. <https://doi.org/10.1177/1758834018755089>

Rehman U, Parveen N, Sheikh A, et al. Polymeric nanoparticles-siRNA as an emerging nano-polyplexes against ovarian cancer. (2022). *Colloids Surf B Biointerfaces.* ;218:112766. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112766>.

Sánchez C., (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553-562. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70659-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X)

Sekhoacha, M., Riet, K., Motloung, P., Gumenku, L., Adegoke, A., & Mashele, S. (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(17), 5730. <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>

Secretaría de Salud. (2020). Cáncer. <https://salud.edomex.gob.mx/salud/cancer>

Siegel R., Miller K., Fuchs H. & Jemal A. (2022). Cáncer statics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 72(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.

Singh V, Sheikh A, Abourehab MAS, et al. Dostarlimab as a miracle drug: rising hope against cancer treatment. *Biosensors (Basel)*. 2022;12(8):617. <https://doi.org/10.3390/BIOS1208061>.

Tang, N., Ning, Q., Wang, Z., Tao, Y., Zhao, X., & Tang, S. (2022). Tumor microenvironment based stimuli-responsive CRISPR/Cas delivery systems: A viable platform for interventional approaches. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 210, 112257. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112257>

Varela-Eirín, M, Varela-Vázquez, A, Blanco, A, Caeiro, JR, & Mayán, MD. (2019). Regulación de la plasticidad celular y senescencia en condrocitos articulares: conexina 43 como diana terapéutica para el tratamiento de la artrosis. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 11(2), 46-54. Epub 20 de enero de 2020.

- Volobueva, A., Orekhov, A. & Deykin, A. (2019). An update on the tools for creating transgenic animal models of human diseases – focus on atherosclerosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 52(5). <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198108>
- Wong ACS, Massel K, Lam Y, Hintzsche J, Chauhan BS. Biotechnological road map for innovative Weed Management. *Front Plant Sci.*2022;13:887723. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.887723>.
- Xiao, Q., Guo, D., & Chen, S. (2019). Application of CRISPR/Cas9-Based Gene Editing in HIV-1/AIDS Therapy. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9, 69. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00069>
- Yin, T. (2021b). Improving T cell therapy: in vivo CRISPR-Cas9 screens tell us how to do. *Precision Clinical Medicine*, 4(3), 176-178. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbab015>.