

CRISPR-Cas9 entra en acción: las tijeras moleculares que desafían al síndrome de Down

M. en C. Beatriz Elena González Contreras

Doctorado en Ciencias con Orientación en Medicina Molecular,
Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México; Unidad
de Investigación Biomédica de Zacatecas, Instituto Mexicano del
Seguro Social, Zacatecas, México.

Dra. en C. Virginia Flores Morales

Ingeniería Química, Unidad Académica de Ciencias Químicas,
Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México;
Doctorado en Ciencias con Orientación en Medicina Molecular,
Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

Dra. en C. Carmen Judith Serrano Escobedo

Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas, Instituto
Mexicano del Seguro Social, Zacatecas, México.

Abstract

Down syndrome is a genetic condition caused by an extra copy of chromosome 21, which affects the physical and cognitive development of those who have it. Although modifying this genetic cause remains a major challenge, experimental approaches are being explored to inactivate or eliminate the extra chromosome during the early stages of development. Recently, a group of scientists used stem cells derived from individuals with Down syndrome and applied the gene-editing tool CRISPR-Cas9 to selectively remove the extra copy of chromosome 21. This experimental intervention normalized the chromosome number in 37.5% of the treated cells, without affecting other chromosomes. This breakthrough opens the door to strategies that could enable intervention before birth to correct genetic alterations such as those seen in Down syndrome.

Keywords: Down Syndrome, Trisomy 21, CRISPR-Cas9, Gene editing.

Resumen

El síndrome de Down es una condición genética causada por una copia extra del cromosoma 21, que afecta el desarrollo físico y cognitivo de quienes lo presentan. Aunque modificar esta causa genética representa un gran desafío, se están explorando métodos experimentales para inactivar o eliminar el cromosoma adicional en etapas tempranas del desarrollo. Recientemente, un grupo de científicos utilizó células madre derivadas de personas con síndrome de Down y aplicaron la herramienta de edición genética CRISPR-Cas9 para eliminar selectivamente la copia extra del cromosoma 21. La maniobra experimental normalizó el número de cromosomas en el 37.5% de las células tratadas, sin afectar otros

cromosomas. Este avance abre la puerta a estrategias que podrían permitir intervenir antes del nacimiento para corregir alteraciones genéticas como las del síndrome de Down.

Palabras clave: Síndrome de Down, Trisomía 21, CRISPR-Cas9, edición genética

Síndrome de Down

El síndrome de Down es una condición genética que ocurre cuando una persona nace con una copia adicional del cromosoma 21. Aunque pueda parecer un cambio pequeño en el material genético, tiene un impacto significativo en el desarrollo físico y en las habilidades cognitivas, convirtiéndose en una de las principales causas de discapacidad intelectual en el mundo. Se estima que ocurre en uno de cada 1000 nacimientos a nivel mundial, mientras que en México se calcula que aproximadamente uno de cada 659 bebés nace con esta condición. Durante décadas, la medicina se ha enfocado en atender las condiciones de salud asociadas a esta alteración, buscando mejorar la calidad de vida de quienes lo presentan. Si bien las personas con esta condición pueden llevar una vida plena, la posibilidad de modificar su causa genética sigue representando un gran desafío para la ciencia (NICHD, 2012)

El papel de los cromosomas: Las instrucciones del cuerpo humano

Para entender mejor el síndrome de Down, es necesario conocer qué son los cromosomas. En el núcleo de cada célula del cuerpo humano se encuentra el ácido desoxirribonucleico (ADN), una molécula que contiene las instrucciones necesarias para que el cuerpo crezca, funcione y se desarrolle adecuadamente. Estas instrucciones están organizadas

en segmentos llamados genes, que a su vez se agrupan en estructuras con forma de bastón conocidas como cromosomas.

Normalmente, cada persona tiene 46 cromosomas organizados en 23 pares, de estos 22 pares se denominan autosomas

y controlan características físicas como el color de los ojos, el desarrollo óseo o el funcionamiento del corazón. El par restante corresponde a los cromosomas sexuales, que determinan el sexo: si eres hombre (XY) o mujer (XX) (Figura 1).

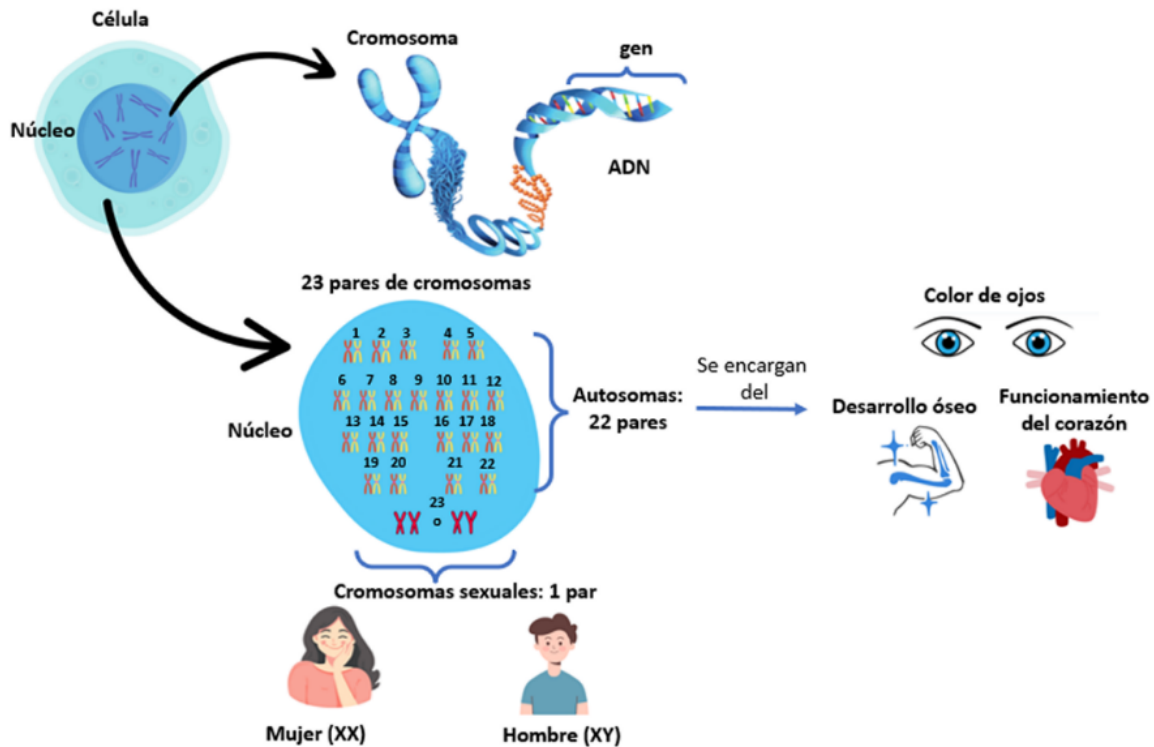


Figura 1: Los cromosomas son estructuras formadas por ADN, organizadas en 23 pares: 22 autosomas, responsables de diversas funciones como color de ojos, desarrollo óseo y funcionamiento del corazón, y un par (XX o XY) que determina el sexo de la persona. Imagen creada en Canva.

Causas del síndrome de Down e impacto social

El síndrome de Down se produce cuando hay tres copias del cromosoma 21 en lugar de las dos habituales, a esto se le llama trisomía 21. La causa más frecuente de esta alteración es un error durante la formación del óvulo, la célula reproductiva aportada por la madre. Normalmente, tanto el óvulo como el espermatozoide (célula reproductiva

del padre), deben aportar una sola copia de cada cromosoma, incluyendo el cromosoma 21. De esta manera cuando ocurre la fecundación, es decir, la unión del óvulo y el espermatozoide, el embrión debe tener dos copias del cromosoma 21, una heredada de la madre y otra del padre. Sin embargo, en algunos casos, el óvulo aporta dos copias del cromosoma 21 y al unirse con un espermatozoide normal, el resultado es un embrión con

tres copias de éste, lo que da lugar al síndrome de Down.

Hay tres tipos de alteraciones cromosómicas que pueden causar el síndrome de Down: 1) La trisomía 21 completa, la forma más común que representa el 95% de los casos y donde todas las células del cuerpo tienen la copia adicional del cromosoma. 2) Trisomía 21 mosaico, ocurre en alrededor del 1% de los casos. En estos, solo algunas células del cuerpo tienen la trisomía, mientras que el resto poseen el número habitual de cromosomas. A esto se le conoce como mosaicismo y ocurre cuando el error en la división celular pasa en una etapa

temprana del desarrollo, después de la fecundación, o cuando algunas células pierden la copia adicional del cromosoma 21. 3) Trisomía 21 por translocación, se manifiesta en aproximadamente el 4% de los casos. En este tipo, la copia extra del cromosoma 21 no está completa, sino que un fragmento de él se adhiere a un cromosoma diferente y se transmite a las células cuando se dividen. Aunque el mecanismo es diferente, las características físicas y cognitivas de la persona con síndrome de Down son muy similares a las de la trisomía completa (Figura 2) (Down Syndrome Achieves, 2024)

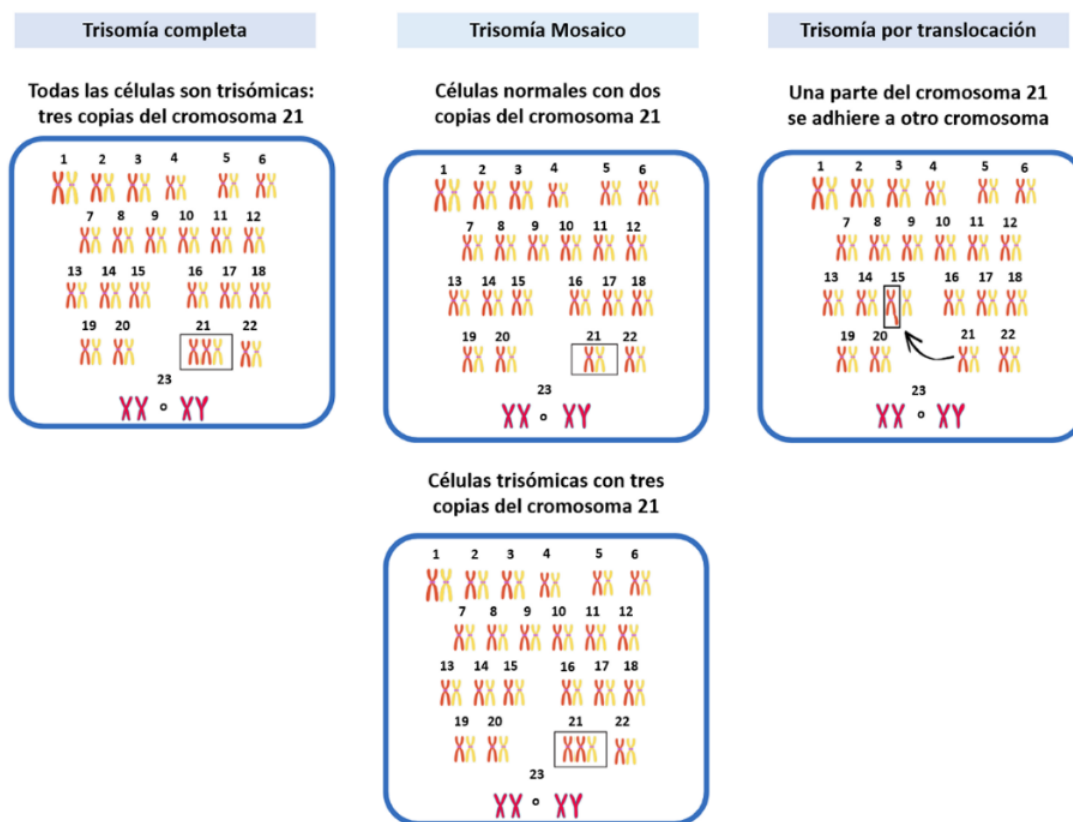


Figura 2: El síndrome de Down puede presentarse en tres formas: trisomía 21 completa (95% de los casos), en la que todas las células tienen una copia extra del cromosoma 21; trisomía 21 mosaico (1%), donde solo algunas células tienen la trisomía; y trisomía 21 por translocación (4%), en la que un fragmento del cromosoma 21 se encuentra adherido a un cromosoma diferente. Imagen creada en Canva.

Estas alteraciones cromosómicas son la causa principal del síndrome de Down y hasta el momento, no se han identificado factores ambientales o del comportamiento relacionado con los padres que lo provoque; tampoco es posible prevenirlo, ni predecirlo con certeza. Las estadísticas muestran que las mujeres de cualquier edad pueden tener un hijo con síndrome de Down, sin embargo, la probabilidad aumenta si la madre es mayor de 35 años (Blanco, 2023).

Es importante mencionar, que una copia extra del cromosoma 21, no solo altera la cantidad de material genético, sino también impacta en el funcionamiento celular, lo cual provoca que las células reciban ciertas señales y produzcan más proteínas de las necesarias, alterando el equilibrio de muchas funciones del cuerpo. Por ejemplo, algunas proteínas afectan el crecimiento y conexión entre las neuronas, otras influyen en el desarrollo físico o aumentan el estrés en las células. Como consecuencia, el cuerpo y el cerebro siguen un camino de desarrollo distinto, funcionan, pero lo hacen a su propio ritmo y con un estilo único (Chen y col., 2019). A esto se le suman ciertos desafíos en la salud, como el riesgo aumentado de enfermedades cardíacas y tiroideas, por lo que es fundamental que las personas con esta condición reciban un seguimiento médico constante (Cleveland Clinic, 2023)

Además, más allá de su origen genético, el síndrome de Down tiene un impacto en la vida de las personas que lo presentan y también en la de su familia, sus cuidadores y la comunidad en la que se desenvuelve. No se trata sólo de una condición médica, sino también de una condición que implica adaptaciones, aprendizajes y una visión diferente sobre el desarrollo y la diversidad. A lo largo

de la historia personas con Síndrome Down han enfrentado barreras sociales, educativas y laborales que han limitado su participación efectiva en la sociedad. La ciencia continúa investigando para comprender mejor esta alteración genética, especialmente en lo que respecta a intervenir en la causa de origen: la presencia de un cromosoma 21 extra en las células. En este sentido, se están buscando enfoques experimentales que intentan inactivar o incluso eliminar este cromosoma adicional en etapas muy tempranas del desarrollo.

El sistema CRISPR-Cas9 y su funcionamiento

Uno de los avances más significativos en el ámbito de la ingeniería genética, es el sistema de Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas con la proteína Cas9 asociada (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-associated protein 9*, CRISPR-Cas9, por sus siglas en inglés). Este sistema permite modificar secuencias específicas del ADN con gran precisión y está formado por dos elementos principales: una molécula de ácido ribonucleico guía (ARN guía), que es una cadena corta de material genético y una proteína llamada Cas9. El ARN guía actúa como el sistema de posicionamiento global (GPS, una tecnología que permite ubicar con precisión un lugar), dirigiendo a la proteína Cas9 hacia una secuencia específica del ADN que se quiere cortar. Una vez en el sitio, Cas9 corta las dos hebras del ADN, como si fueran unas tijeras moleculares. Este sistema se descubrió como defensa natural en las bacterias, que lo utilizan para defenderse de los virus; pudiendo así conservar fragmentos del ADN de los virus que las han atacado y usando esa información como una especie de

memoria inmunológica. Si el virus vuelve a invadir, la bacteria reconoce su ADN y lo corta con CRISPR-Cas9 para eliminarlo.

A partir del mecanismo natural de CRISPR-Cas9, los científicos lo modificaron para usarlo como una herramienta de edición genética que permite eliminar, corregir o insertar secuencias en el ADN de células humanas con gran precisión (Chen y col., 2019). Recientemente, se ha demostrado incluso que el sistema CRISPR-Cas9 puede utilizarse para eliminar cromosomas completos. Esto se logra haciendo varios cortes específicos en diferentes partes de un mismo cromosoma, lo que lleva a que la célula lo reconozca como dañado y lo deseche (Hashizume y col., 2025). Esto abre grandes posibilidades en la investigación de condiciones genéticas, como el síndrome de Down.

Un ejemplo notable de estos avances se publicó en 2025 por Ryotaro Hashizume y colaboradores (Hashizume y col., 2025). El objetivo del estudio fue encontrar una forma precisa de eliminar una de las copias extra del cromosoma 21, sin dañar las otras dos, debido a que algunas regiones del cromosoma funcionan de forma diferente dependiendo de si provienen del padre o de la madre.

Para ello utilizaron células madre derivadas de una persona con síndrome de Down, determinaron cuáles copias del cromosoma 21 venían de cada progenitor y las denominaron M1 y M2 para las copias que venían de la madre y P para la copia del padre. Posteriormente diseñaron cortes específicos con CRISPR-Cas9 dirigidos únicamente a una de las copias maternas (la denominada M2), sin alterar la copia paterna.

Para dirigir el sistema solo a la copia M2, buscaron secuencias repetidas que fueran más comunes en esa copia y diseñaron 13 sitios de corte específicos, ya que cuantos más cortes existan, será más probable que la célula elimine el cromosoma. Asimismo, bloquearon algunos genes responsables de reparar el ADN, para evitar que la célula corrigiera los cortes en el cromosoma elegido, y facilitando entonces la eliminación de éste.

El método específico para modificar M2 fue eficiente y lograron eliminar la copia adicional del cromosoma en 37.5% de las células tratadas, que quedaron con un número normal de cromosomas, sin afectación de otros pares cromosómicos (Figura 3).

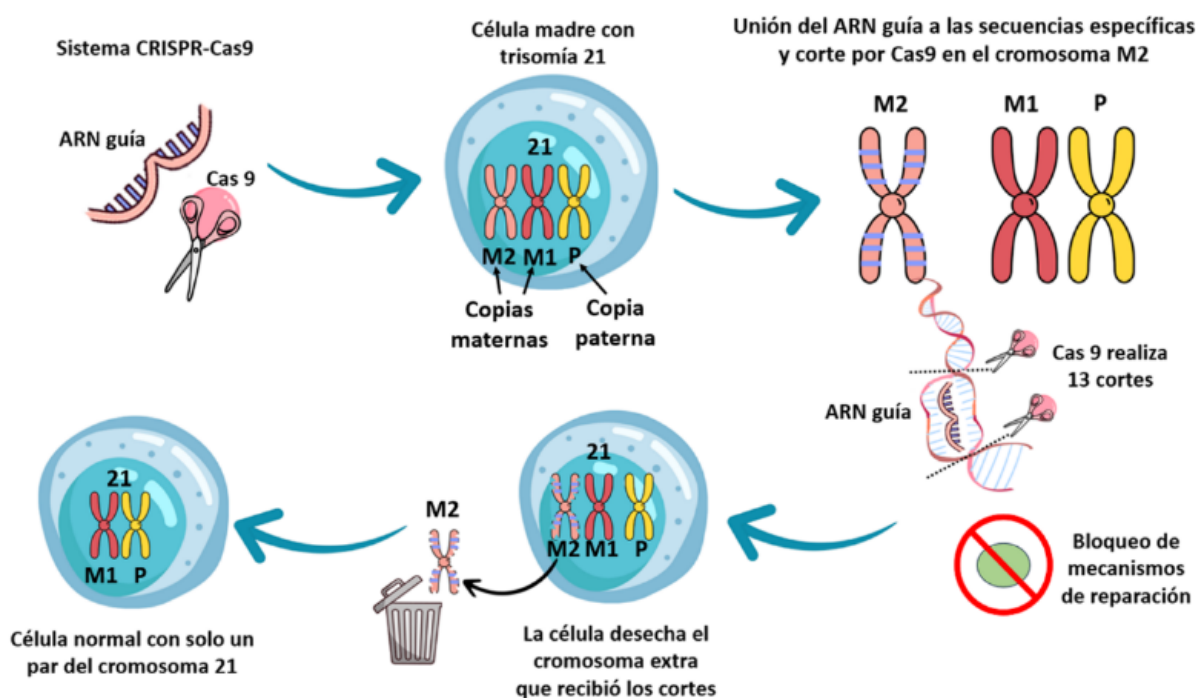


Figura 3: Edición genética con CRISPR-Cas9 en células madre con trisomía 21: Se diseñó un ARN guía específico para secuencias repetidas en la copia materna M2 del cromosoma 21, dirigiendo a Cas9 para que realizara 13 cortes. Al bloquear los mecanismos de reparación del ADN, se favoreció la eliminación de M2 al ser detectado como una secuencia dañada, logrando obtener células con un solo par del cromosoma 21. Imagen creada en Canva en base a los hallazgos de Hashizume y col., 2025.

Otro hallazgo importante del estudio de Hashizume y colegas es que su estrategia permitió eliminar eficazmente el cromosoma tanto en células madre pluripotentes (que pueden convertirse en casi cualquier tipo de célula del cuerpo), como en células ya diferenciadas, lo que resalta el amplio potencial clínico de esta herramienta para modificar condiciones asociadas a alteraciones en el número de cromosomas.

Avance científico y perspectivas

Si bien estos resultados representan un logro prometedor, hacia la posibilidad de poder corregir el síndrome de Down a nivel genético persisten desafíos técnicos. En primer lugar, este estudio

se realizó sobre células aisladas en condiciones de laboratorio, por lo que es necesario hacer ensayos en organismos completos, para valorar su eficiencia real. En segundo lugar, se deben considerar aspectos de seguridad, como evaluar efectos secundarios y valorar si existe daño en otros genes o consecuencias a largo plazo tras la edición genética. Finalmente, surgen cuestiones éticas relevantes sobre si es moralmente aceptable modificar genéticamente a un ser humano, aun cuando sea con fines terapéuticos. Por lo tanto, es indispensable profundizar en la investigación para minimizar los riesgos asociados a la edición genética y establecer marcos regulatorios que

aseguren un uso responsable. Sin embargo, a pesar de lo que aún falta por resolver, estos avances científicos son extraordinarios y abren la puerta a nuevas estrategias terapéuticas que podrían permitir intervenir incluso antes del nacimiento para la corrección de aspectos genéticos como la de las personas con síndrome de Down.

Referencias

- [1] Blanco-Montaña, A., Ramírez-Aguilar, M., Yáñez-Espinosa, B., Montaña-Sánchez, L., Ramírez-Cruz, A., Delgado-García, A., Martínez-Ramos, A., Martínez-Hernández, J., Aguilar-Sánchez, E., Aranda-Cortés, C. y Chávez-Castañeda, A., Risk factors in the origin of Down syndrome, *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.*, 61[5], pp.6638–6644, 2023.
- [2] Chen, M., Mao, A., Xu, M., Weng, Q., Mao, J. y Ji, J., CRISPR-Cas9 for cancer therapy: Opportunities and challenges, *Cancer Lett.*, 447, pp.48–55, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.01.017>
- [3] Cleveland Clinic, Down Syndrome, Cleveland Clinic Health Library, <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17818-down-syndrome>, 2023
- [4] Down Syndrome Achieves, Understanding the Three Different Types of Down Syndrome, Down Syndrome Achieves, <https://dsachieves.org/2024/04/19/understanding-the-three-different-types-of-down-syndrome/#About\%20Us\%20N>, 2024.
- [5] Hashizume, R., Wakita, S., Sawada, H., Takebayashi, S., Kitabatake, Y., Miyagawa, Y., Hirokawa, Y.S., Imai, H. y Kurahashi, H., Trisomic rescue via allele-specific multiple chromosome cleavage using CRISPR-Cas9 in trisomy 21 cells, *PNAS Nexus*, 4[2], 2025. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgaf022>
- [6] National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), ¿Qué causa el síndrome de Down?, NICHD Español, <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/down/informacion/causas>, 2012.