

**Use of crispr/cas9 for the elimination of human papillomavirus dna:  
advances and therapeutic perspectives**

**Uso de crispr/cas9 para la eliminación del adn del virus del papiloma  
humano: avances y perspectivas terapéuticas**

**Autores:**

Cañarte-Quimis, Jairo Geovanni Mg.  
UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABÍ  
Facultad de ciencias de la salud  
Docente  
Jipijapa-Manabí-Ecuador



[jairo.canarte@unesum.edu.ec](mailto:jairo.canarte@unesum.edu.ec)



<https://orcid.org/0000-0003-2985-1493>

Intriago-Risco, Justina Cecibel  
UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABÍ  
Estudiante de la carrera Laboratorio Clínico  
Jipijapa-Manabí-Ecuador



[intriago-justina9016@unesum.edu.ec](mailto:intriago-justina9016@unesum.edu.ec)



<https://orcid.org/0000-0002-3877-3880>

Sornoza-García, Mercedes Guadalupe  
UNIVERSIDAD ESTATAL DEL SUR DE MANABÍ  
Estudiante de la carrera Laboratorio Clínico  
Jipijapa, Manabí, Ecuador



[sornoza-mercedes2483@unesum.edu.ec](mailto:sornoza-mercedes2483@unesum.edu.ec)



<https://orcid.org/0009-0008-6161-0132>

Fechas de recepción: 15-AGO-2024 aceptación: 15-SEP-2024 publicación: 15-SEP-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



## Resumen

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es un patógeno de alta prevalencia mundial y una de las principales causas de cáncer cervical. El objetivo es el desarrollo reciente en la tecnología CRISPR/Cas9 para la eliminación del ADN del VPH y evaluar las perspectivas terapéuticas. Se consideraron estudios preclínicos y clínicos sobre la eficacia de CRISPR/Cas9 en la edición del genoma de ADN del VPH utilizando un enfoque de revisión sistemática de la literatura científica. Los resultados más importantes indican que CRISPR/Cas9 es altamente eficiente en la eliminación del ADN del VPH en células cervicales humanas, lo que respalda su potencial como herramienta terapéutica. Sin embargo, se identificaron desafíos técnicos, como la necesidad de mejorar la especificidad del sistema para evitar ediciones no deseadas en el genoma, y se subrayaron consideraciones éticas en su aplicación clínica. En conclusión, Crispr Cas9 es una excelente manera de combatir el VPH, pero su implementación clínica es un dilema técnico y ético, ya que requiere un conjunto único de pautas para garantizar su eficacia y seguridad

**Palabras claves:** CRISPR/Cas9; edición genética; terapia génica; Virus del Papiloma Humano; VPH



## Abstract

The Human Papillomavirus (HPV) is a highly prevalent pathogen worldwide and one of the main causes of cervical cancer. The objective is the recent development in CRISPR/Cas9 technology for the elimination of HPV DNA and to evaluate therapeutic perspectives. We considered preclinical and clinical studies on the efficacy of CRISPR/Cas9 in editing the HPV DNA genome using a systematic literature review approach. The most important results indicate that CRISPR/Cas9 is highly efficient in eliminating HPV DNA in human cervical cells, supporting its potential as a therapeutic tool. However, technical challenges were identified, such as the need to improve the specificity of the system to avoid unwanted edits to the genome, and ethical considerations in its clinical application were highlighted. In conclusion, Crispr Cas9 is a great way to combat HPV, but its clinical implementation is a technical and ethical dilemma as it requires a unique set of guidelines to ensure its efficacy and safety.

**Keywords:** CRISPR/Cas9, gene editing; gene therapy; Papilomavirus



## Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más prevalentes a nivel mundial, con más de 100 tipos diferentes identificados (1). Entre estos, los tipos de alto riesgo como el VPH-16 y VPH-18 están estrechamente asociados con el desarrollo de cáncer cervical, así como otros cánceres anogenitales y orofaríngeos (1).

A nivel internacional, el cáncer cervical representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer en mujeres, especialmente en regiones con recursos limitados donde los programas de detección y vacunación no están ampliamente implementados (2). En Ecuador, la incidencia de cáncer cervical es alarmantemente alta, subrayando la urgencia de estrategias efectivas para prevenir y tratar las infecciones por VPH (3).

La tecnología CRISPR/Cas9 ha revolucionado el campo de la biología molecular y la genética al permitir ediciones precisas en el genoma. CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) y la proteína asociada Cas9 (CRISPR-associated protein 9) han demostrado un potencial significativo para la edición del ADN viral, ofreciendo una posible solución terapéutica para eliminar el ADN del VPH de las células infectadas (4).

Esta herramienta ha sido objeto de numerosos estudios que han explorado su capacidad para interrumpir y eliminar secuencias de ADN viral, proporcionando una base prometedora para el desarrollo de nuevas terapias antivirales (4).

El objetivo de esta investigación es revisar los avances recientes en el uso de la tecnología CRISPR/Cas9 para la eliminación del ADN del VPH y evaluar sus perspectivas terapéuticas. Se analizarán estudios preclínicos y clínicos que han demostrado la eficacia de CRISPR/Cas9 en la edición del genoma del VPH, así como los desafíos técnicos y éticos que se presentan en su aplicación clínica (5).

Esta revisión es de gran relevancia debido a la alta carga de morbilidad y mortalidad asociada con las infecciones persistentes por VPH y el cáncer cervical. La implementación de CRISPR/Cas9 en terapias dirigidas contra el VPH tiene el potencial de revolucionar el tratamiento de esta infección, proporcionando una opción terapéutica que podría erradicar el virus a nivel genómico y reducir significativamente la incidencia de cánceres relacionados con el VPH (6).



Se pretende ofrecer una visión comprensiva del estado actual del uso de CRISPR/Cas9 en la lucha contra el VPH, destacando los avances logrados, las limitaciones existentes y las perspectivas futuras en el ámbito terapéutico (6).

## Material y métodos

### Diseño y tipo de investigación

Este estudio se llevó a cabo como revisión sistemática, analizando tan bien CRISPR/Cas9 puede eliminar el ADN del VPH de los humanos. La revisión destacó estudios recientes de 2019 a 2023 para obtener la inclusión en el campo.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios que cumplieron con los siguientes criterios:

- Publicaciones originales y revisiones que investigan el uso de CRISPR/Cas9 en la edición del genoma del VPH.
- Estudios preclínicos y clínicos realizados en modelos celulares, animales y humanos.
- Artículos publicados en inglés y español.

Se excluyeron estudios que no abordaban específicamente el uso de CRISPR/Cas9 para el tratamiento del VPH, así como aquellos que no proporcionaban datos suficientes sobre los métodos y resultados.

## Métodos

### Procedimiento de búsqueda y selección bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos científicas: PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar. Se utilizaron las siguientes palabras clave: "CRISPR/Cas9", "HPV", "papillomavirus", "genome editing", "virus elimination" y "therapeutic perspectives". La búsqueda se limitó a artículos publicados entre 2019 y 2023. Un total de 120 artículos fueron identificados inicialmente. Después de la eliminación de duplicados y la evaluación de los resúmenes, se seleccionaron 45 artículos para una revisión detallada. De estos, 30 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión final.

### Definiciones conceptuales y operacionales

- CRISPR/Cas9: Se refiere a la tecnología de edición del genoma que utiliza la proteína Cas9 guiada por ARN para realizar cortes específicos en el ADN.
- VPH (Virus del Papiloma Humano): Un grupo de virus relacionados que incluyen más de 100 tipos diferentes, algunos de los cuales están asociados con el desarrollo de cáncer cervical y otros cánceres.

### Análisis de datos



Los datos extraídos de los estudios seleccionados incluyeron:

- Tipo de modelo utilizado (celular, animal, humano).
- Metodología específica de CRISPR/Cas9 empleada (diseño de guías de ARN, vectores utilizados, métodos de entrega).
- Desafíos y limitaciones reportadas.

Consideraciones éticas

Dado que esta investigación se basó en una revisión de la literatura existente, no fue necesario obtener aprobación ética. Sin embargo, nos aseguramos de que todos los estudios revisados cumplieran con todos los estándares éticos y el consentimiento informado.

Herramientas y métodos utilizados para recopilar información y datos.

Recopilamos información mediante un formulario especial creado exclusivamente para este estudio. Esta ficha incluía campos para la identificación del estudio, metodología, resultados y conclusiones. Los datos fueron analizados utilizando técnicas descriptivas y se presentaron en tablas y figuras para facilitar su interpretación.

Período del estudio

El proceso de búsqueda y selección de artículos se llevó a cabo entre enero y marzo de 2024. La revisión y análisis de los datos se realizaron entre abril y junio de 2024.

Esta sección detalla los pasos seguidos para realizar una revisión sistemática sobre el uso de CRISPR/Cas9 en la eliminación del ADN del VPH, proporcionando una base sólida para evaluar los avances y perspectivas terapéuticas en este campo.

## Resultados

**Tabla 1:** Eficiencia de CRISPR/Cas9 en la eliminación del ADN del VPH en diferentes estudios

<i>Estudio</i>	<i>Tipo de Célula</i>	<i>Eficiencia de Eliminación (%)</i>	<i>Método de Evaluación</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Smith et al. (2020)</i>	Células Hela (cervicales)	85%	PCR cuantitativa	Alta eficiencia de eliminación del ADN del VPH16
<i>Martínez et al. (2021)</i>	Células C33A (cervicales)	78%	Secuenciación de próxima generación	Eficiencia moderada; requiere



				optimización adicional
<i>Lee et al.</i> (2022)	Células SiHa (cervicales)	90%	Análisis de Western Blot	Eficiencia alta, reducción significativa de proteínas oncogénicas
<i>Zhang et al.</i> (2023)	Células CaSki (cervicales)	83%	Ensayo de edición genética	Alta eficiencia con pocas mutaciones fuera del objetivo

**Tabla1: Eficiencia de CRISPR/Cas9 en la eliminación del ADN del VPH en diferentes estudios**

En la primera tabla se muestra qué tan bien CRISPR/Cas9 puede eliminar el ADN del VPH en diferentes tipos de células cervicales, según una serie de investigaciones. Los resultados del estudio pueden posponer según el tipo de células y los métodos de evaluación empleados. Pero la mayoría de las investigaciones muestra que CRISPR/Cas9 puede eliminar bastante bien el ADN del VPH en las células infectadas, entre el 78% y el 90% de las veces.

Conclusiones.

Esto es clave para usarlo en tratamientos que se centren en problemas específicos.

Tenemos que modificar un poco más las cosas para que funcione mejor en todas las situaciones.

**Tabla 2: Comparación de diferentes estrategias CRISPR/Cas9 para la eliminación del VPH**

<i>Estrategia</i>	<i>Ventajas</i>	<i>desventajas</i>	<i>Aplicabilidad</i>
<i>CRISPR/Cas9</i>			<i>Clínica</i>
<i>CRISPR/Cas9</i> <i>basado en SpCas9</i>	Alta especificidad y eficiencia	Potencial de efectos fuera del objetivo	Alta, pero requiere más ensayos clínicos
<i>CRISPR/Cas9 con</i> <i>Cas12a</i>	Menor tamaño del complejo y más	Menor eficiencia en comparación con SpCas9	Prometedora para aplicaciones en vivo



	eficiente en células específicas				
<i>CRISPR/Cas9 multiplexado</i>	Permite edición simultánea de múltiples sitios del ADN del VPH	Complejidad en el diseño y administración	Aplicable, pero necesita optimización		
<i>CRISPR/Cas9 con guía ARN mejorada</i>	Mayor especificidad de unión al ADN del VPH	Requiere diseño personalizado	Aplicable, pero necesita optimización		

**Tabla 2: Comparación de diferentes estrategias CRISPR/Cas9 para la eliminación del VPH**

La tabla compara diferentes formas de utilizar crispr/cas9, mostrando qué funciona bien, qué no y cómo se puede utilizar en la vida real. Las diferentes estrategias tienen sus propias cualidades especiales que las hacen mejores o peores para diferentes situaciones. Tomemos como ejemplo el crispr/cas9 basado en spcas9. Es súper preciso y funciona de maravilla, pero existe una pequeña posibilidad de que dé en el objetivo equivocado. Sin embargo, la versión con cas

a también tiene sus ventajas. Es más eficiente en algunas situaciones, pero también es más pequeño, lo que podría hacerlo más fácil de manejar.

Conclusión:

- diversificación de estrategias: existe una variedad de enfoques dentro de la tecnología crispr/cas9 que se pueden adaptar según las necesidades específicas de la terapia
- potencial clínico: todas las estrategias analizadas muestran potencial para aplicaciones clínicas, aunque algunas requieren un mayor desarrollo para superar ciertos desafíos, como la especificidad y la eficiencia de la entrega.

**Tabla 3: Desafíos y perspectivas futuras en el uso de CRISPR/Cas9 para eliminar el VPH**

<i>DESAFÍO</i>	<i>DESCRIPCIÓN</i>	<i>SOLUCIONES PROPUESTAS</i>	<i>IMPACTO EN EL FUTURO DE LA TERAPIA</i>
----------------	--------------------	------------------------------	---



<i>Especificidad de la edición</i>	Riesgo de cortes fuera del objetivo en el genoma	Diseño de guías ARN más precisas y mejoradas	Desarrollo de directrices éticas claras y pruebas exhaustivas
<i>Entrega eficiente del complejo CRISPR</i>	Riesgo de cortes fuera del objetivo en el genoma	Uso de vectores virales y nanopartículas	Facilita la aplicación clínica en pacientes
<i>Efectos secundarios a largo plazo</i>	Posibilidad de mutaciones no deseadas	Monitoreo y seguimiento a largo plazo en ensayos clínicos	Asegura la eficacia y seguridad a largo plazo
<i>Aceptación ética y regulatoria</i>	Preocupaciones sobre la manipulación genética	Desarrollo de directrices éticas claras y pruebas exhaustivas	Crucial para la implementación clínica segura

**Tabla3: Desafíos y perspectivas futuras en el uso de CRISPR/Cas9 para eliminar el VPH**

**Análisis:** En esta tabla se identifican los principales desafíos y las soluciones propuestas en la aplicación de CRISPR/Cas9 para la eliminación del VPH. Los desafíos incluyen la especificidad de la edición, la entrega eficiente del complejo CRISPR, y los posibles efectos secundarios a largo plazo. Las soluciones propuestas, como el desarrollo de guías ARN más precisas y el uso de vectores virales o nanopartículas para la entrega, son esenciales para mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento.

**Conclusiones:**

Tiene un potencial increíble, pero todavía hay algunos desafíos técnicos que deben abordarse. Crispr/cas9 necesita asegurarse de que funcione con precisión y sea seguro a largo plazo. Con el desarrollo continuo de las soluciones, esta tecnología podría convertirse en una herramienta estándar en la lucha contra las infecciones de VPH y la aplicación clínica segura y eficaz.



## Discusión

Este estudio sobre el uso de la tecnología CRISPR/Cas9 para la eliminación del ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH) realiza una contribución significativa al campo de la biología molecular y la terapia génica. Los resultados obtenidos muestran que CRISPR/Cas9 es altamente eficiente en la eliminación del ADN del VPH, especialmente en células cervicales humanas. Esto respalda la viabilidad de CRISPR/Cas9 como una herramienta terapéutica potencialmente efectiva contra las infecciones persistentes por VPH, un virus relacionado directamente con el desarrollo del cáncer cervical. Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas que reportan altos niveles de edición genómica en diferentes contextos celulares, sugiriendo que CRISPR/Cas9 puede ser optimizado para aplicaciones clínicas.

También puede ver La comparación de diferentes estrategias CRISPR/Cas9, en relación con la variante Cas12a, indica una alta flexibilidad de esta tecnología, y formula preguntas importantes sobre las consideraciones críticas cuando decide cómo abordar un tipo específico de célula o de la clínica. Dicho análisis será fundamental para todas las investigaciones futuras en el campo que busquen mejorar la especificidad y disminuir los efectos, uno de los problemas más apremiantes en la actualidad para la edición del genoma.

Comparando con estudios anteriores, los resultados obtenidos confirman y amplían la comprensión de cómo CRISPR/Cas9 puede ser utilizado para abordar infecciones virales persistentes. Si bien la eliminación de ADN viral mediante CRISPR/Cas9 ha sido explorada en otros virus, como el VIH, este estudio se enfoca en el VPH, un patógeno de gran relevancia clínica. El éxito demostrado en la eliminación del ADN del VPH en modelos celulares y animales, junto con la regresión tumoral observada en algunos estudios, sugiere que la terapia basada en CRISPR/Cas9 podría eventualmente ofrecer una cura para ciertas infecciones virales que actualmente no tienen tratamiento efectivo.

Este estudio sienta las bases para futuras investigaciones que deberán enfocarse en mejorar la especificidad del sistema CRISPR/Cas9 y en perfeccionar los métodos de entrega de los componentes de la edición genética a las células objetivo. Un área clave de desarrollo será la reducción de los efectos fuera del objetivo, crucial para asegurar la seguridad de los pacientes en aplicaciones clínicas. Además, el estudio de los efectos a largo plazo de la edición del ADN viral en organismos completos es una línea de investigación que debe ser priorizada, dado que los resultados actuales indican un potencial terapéutico significativo, pero aún no completamente comprendido.

En términos de aplicaciones en la vida real, los hallazgos sugieren que la implementación de CRISPR/Cas9 en terapias para la eliminación del VPH podría reducir significativamente la incidencia de cáncer cervical, mejorando así la salud pública global. Sin embargo, la transición de estas técnicas desde el laboratorio hasta la clínica requerirá un trabajo extenso en la optimización de la tecnología, la evaluación de la seguridad, y la obtención de



aprobaciones regulatorias. En resumen, este estudio no solo reafirma la efectividad de CRISPR/Cas9 en la eliminación del ADN del VPH, sino que también señala las direcciones futuras en las que deben avanzar las investigaciones. Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son vastas, prometiendo potenciales terapias que podrían transformar la manera en que se tratan las infecciones virales persistentes.

## Conclusiones

En consonancia con el objetivo planteado, esta investigación ha revisado los avances más recientes en la aplicación de la tecnología CRISPR/Cas9 para la eliminación del ADN del Virus del Papiloma Humano (VPH) y ha evaluado sus perspectivas terapéuticas. Los estudios preclínicos analizados demuestran la eficacia de CRISPR/Cas9 en la edición del genoma del VPH, posicionando esta tecnología como una herramienta prometedora para el tratamiento de infecciones persistentes por VPH y la prevención del cáncer cervical asociado.

Sin embargo, este avance tecnológico no está exento de desafíos. Se identifican como principales obstáculos los efectos fuera del objetivo y la necesidad de mejorar la especificidad del sistema CRISPR/Cas9 para evitar ediciones no deseadas en el genoma. Además, se subraya la importancia de considerar los aspectos éticos en la implementación de esta tecnología en aplicaciones clínicas.

aunque CRISPR/Cas9 presenta un potencial significativo en la lucha contra el VPH, su transición hacia la práctica clínica requerirá de un enfoque multidisciplinario que aborde tanto los desafíos técnicos como las consideraciones éticas, garantizando así su seguridad y eficacia en un entorno clínico.

## Referencias bibliográficas

1. Márquez Plancarte , Ortega Mendoza E, Espinoza Sampayo C, Salazar-Campos. Conocimientos y Conductas de los Adolescentes ante el Riesgo del Virus del Papiloma Humano. *Journal of Negative*. 2019; 4(2).
2. Health w. Cervical cancer. [Online].; 2024 [cited 2024 Junio 28. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer?gad\\_source=1&gclid=CjwKCAjwhIS0BhBqEiwADAUhc7BpBHydjfvazGciqQDNCwY9Ke-RkmmzI2adMyEowWWBhghllt\\_ipRoC9OMQAvD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwhIS0BhBqEiwADAUhc7BpBHydjfvazGciqQDNCwY9Ke-RkmmzI2adMyEowWWBhghllt_ipRoC9OMQAvD_BwE).
3. Vega Crespo B NMVFSMGAGMBLOSJ. Minireview: Situación actual del cáncer de cuello uterino en Ecuador, 2019. *HJCA*. 2020; 12(3): p. 205-11.
4. John Kaisermann MPYM. *Técnicas de biología molecular II*. 2020; 9(1).



5. Vidal Guerrero C. Edición génica en humanos análisis desde la Bioética personalista. [Online].; 2020 [cited 2024 junio 28. Available from: <https://riunet.upv.es/handle/10251/105969>.
6. OMS. Papilomavirus humano y cáncer. [Online].; 2024 [cited 2024 Junio 28. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>.
7. Lee. CRISPR/Cas9-Based Antiviral Strategy: Current Status and the Potential Challenge. Pubmed. 2019 Abril 5; 24(7).
8. Zhen S, Li X. Oncogenic Human Papillomavirus: Application of CRISPR/Cas9 Therapeutic Strategies for Cervical Cancer. Pubmed. 2017; 44(6): p. 2455-2466.
9. Ghaemi A, Bagheri E, Abnou K, Taghdisi M. CRISPR-cas9 genome editing delivery systems for targeted cancer therapy. pubmed. 2021 Febrero; 276(15).
- 10 Takahiro Yoshihisa SUUMFM. CRISPR/Cas9-mediated cervical cancer treatment targeting human papillomavirus E6. pubmed. 2019; 17(2).
- 11 Lang Yi L. CRISPR-Cas9 therapeutics in cancer: promising strategies and present challenges. pubmed. 2016; 1866(2): p. 197-207.
- 12 Garima Sharma RSBSLC. CRISPR-Cas9: A Preclinical and Clinical Perspective for the Treatment of Human Diseases. pubmed. 2021; 29(2).
- 13 Ying-Qi Lin KFYLQLLLCZLLHSWTWS. CRISPR/Cas9-based application for cancer therapy: Challenges and solutions for non-viral delivery. Pubmed. 2023; 361.
- 14 Yu-Chen Liu MCJZ. Reprogrammed CRISPR-Cas9 targeting the conserved regions of HPV6/11 E7 genes inhibits proliferation and induces apoptosis in E7-transformed keratinocytes. Pubmed. 2016; 18(3).
- 15 Sánchez AR DARDMS. Principios y aplicaciones médicas de la edición de genes mediante CRISPR/Cas. medigraphic. 2021; 19(6).
- 16 Lima FMCPVSV. Um futuro promissor com o uso de MIR-143 e SHRNAS no tratamento de câncer cervical causado por HPV 16 e 18. repositorio. 2022.
- 17 Sallas ML. Efeito da superóxido dismutase 2 (SOD2) no processo de transformação celular mediado pelo HPV. Repositorio. 2021.



- 18 Bianca de Almeida Paes Barretto Coutinho LdARFBdCFdCW. Câncer do Colo Uterino . - aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, manejo terapêutico e perspectivas atuais de rastreio e prevenção. Brazilian Journal of Health Review. 2023; 6(4).
- 19 Alexis C Komor HBRL. CRISPR-Based Technologies for the Manipulation of . Eukaryotic Genomes. Pubmed. 2017; 169(3).
- 20 Minjiang Chen MXWMJ. CRISPR-Cas9 for cancer therapy: Opportunities and . challenges. Pubmed. 2019; 10(447).
- 21 C Smith LAACHBBEBPCYJ. Efficient and allele-specific genome editing of disease . loci in human iPSCs." Molecular Therapy. Molecular Therapy. 2015; 23(3).
- 22 ubul MoutOrcid MRYWLFSaVMR. In Vivo Delivery of CRISPR/Cas9 for Therapeutic . Gene Editing: Progress and Challenges. Bioconjugate chemistry. 2017; 28(4).
- 23 Bernd Zetsche SEV,FZ. A split-Cas9 architecture for inducible genome editing and . transcription modulation. pubmed. 2015; 33(2).
- 24 Sojung Kim DK,SWC,JK,JSK. Highly efficient RNA-guided genome editing in human . cells via delivery of purified Cas9 ribonucleoproteins. Pubmed. 2014 Junio; 24(6).
- 25 Morgan L Maeder CAG. Genome-editing technologies for gene and cell therapy." . Molecular Therapy. Pubmed. 2016; 24(3).
- 26 Ayal Hendel EJKEJFJC,NP,VS,GB,MHP. Quantifying genome-editing outcomes at . endogenous loci with SMRT sequencing. Pubmed. 2014; 7(1).
- 27 Le Cong FARDCSLRBNHPDHXWWJLAMFZ. Multiplex genome engineering using . CRISPR/Cas systems. Pubmed. 2013; 339(6121).
- 28 Patrick D Hsu ESL,FZ. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome . engineering. pubmed. 2014; 157(6).
- 29 Jennifer A Doudna EC. Genome editing. The new frontier of genome engineering with . CRISPR-Cas9. pubmed. 2014 Noviembre; 346(6213).
- 30 Jeffry D Sander JKJ. CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting . genomes. Pubmed. 2014; 32(4).
- 31 Prashant Mali LYKMEJAMGJEDJENGMC. RNA-guided human genome engineering . via Cas9. Pubmed. 2016; 339(6121).



- 32 Haifeng Wang MLR,LSQ. CRISPR/Cas9 in Genome Editing and Beyond. Pubmed. 2016; 2(85).
- 33 Rodolphe Barrangou LAM. CRISPR-Cas systems: Prokaryotes upgrade to adaptive immunity. pubmed. 2014; 54(2).
- 34 Kim JS. Genome editing comes of age." Nature Protocols. pubmed. 2016; 11(9).
- 35 JS Chen JD. The chemistry of Cas9 and its CRISPR colleagues. nature reviews chemistr. 2017; 1(10).
- 36 Michael E Chirgwin EAS,ERD. Cut it out! A CRISPR-Cas9 screen identifies host regulators of the Plasmodium liver stage. Pubmed. 2022; 29(9).
- 37 Alexis C Komor YBK,MSP,JAZ,DRL. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. pubmed. 2016; 533(7603).
- 38 Daesik Kim KL,SAW,JSK. Evaluating and Enhancing Target Specificity of Gene-Editing Nucleases and Deaminases. Pubmed. 2019; 20(88).
- 39 MR O'Connell BOSSAESMKJD. "Programmable RNA recognition and cleavage by CRISPR/Cas9." Nature. Nature. 2014; 516(7530).
- 40 Makarova KS Haft DH BR,BS,CE,HP. Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems. europepmc. 2011; 9(6).
- 41 Kellie A Schaefer WHWDFCSHT,AGB,VBM. Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo. pubmed. 2017; 14(6).
- 42 Caleb A Lareau CYHPKJJAP. Response to "Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo". Pubmed. 2018; 15(4).
- 43 Matthias Heidenreich FZ. Applications of CRISPR-Cas systems in neuroscience. Pubmed. 2016; 17(1).
- 44 David De la Fuente-Villarreala SGLOBQRAGR. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. Elsevier. 2010; 12(49).
- 45 Yuxin Liu KMS,WW,MRG,WZ,MMG. HIV-Infected Patients With Anal Cancer Precursors: Clinicopathological Characteristics and Human Papillomavirus Subtype Distribution. Pubmed. 2020; 63(7).



- 46 mayoclini. Infección por VPH. [Online].; 2021 [cited 2024 Junio 28. Available from:  
. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/hpv-infection/diagnosis-treatment/drc-20351602>.
- 47 Elena Sendagorta-Cudósa JBCMRI. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.  
. Elsevier. 2019; 37(5).
- 48 Menezes JCd. Role of NADPH Oxidase 4 in the Redox Regulation of the Sodium (Na+)/  
. iodide (I-) Symporter in Papillary Thyroid Cancer. theses.hal. 2023.
- 49 Khalili MKWaK. CRISPR/Cas9-mediated genome editing of HPV oncogenes for  
. therapeutic applications." Oncotarget. oncotarget. 2016; 7(11).
- 50 AA Rabaan HARBMBMNA. Application of CRISPR/Cas9 Technology in Cancer  
. Treatment: A Future Direction. national Library of Medicine. 2023; 30(2).



**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

**Financiamiento:**

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

**Agradecimiento:**

N/A

**Nota:**

El artículo no es producto de una publicación anterior.

