

eliminación de genes

Authored by
memjavad

April 14, 2026

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2026). *eliminación de genes*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=10374>

Knockout Génico

Campos Disciplinarios Primarios: Genética Molecular, Biología del Desarrollo, Biotecnología, Medicina Genómica.

1. Definición Central

El **knockout génico**, también conocido como inactivación génica o noqueo génico, es una técnica de ingeniería genética que consiste en la supresión total o parcial de la expresión de un gen específico dentro de un organismo. Este procedimiento permite a los investigadores observar los cambios fenotípicos resultantes de la ausencia de dicho gen, lo que facilita la deducción de su función biológica original. A diferencia de otras técnicas de modificación, el knockout busca una interrupción permanente en la secuencia de ADN, asegurando que la proteína codificada por el gen en cuestión no se produzca o carezca de funcionalidad biológica completa.

Desde una perspectiva técnica, el proceso implica la sustitución de un gen endógeno por una secuencia de ADN modificada, generalmente mediante el mecanismo de **recombinación homóloga**. Este enfoque ha sido fundamental para el avance de la genómica funcional, permitiendo pasar de la simple secuenciación del genoma a la comprensión profunda de cómo cada componente genético contribuye a la homeostasis y al desarrollo de enfermedades complejas. El uso de organismos modelo, predominantemente el ratón (*Mus musculus*), ha convertido al knockout génico en una herramienta indispensable para la biomedicina contemporánea.

La precisión del knockout génico ha evolucionado significativamente con la introducción de tecnologías de edición genómica programables. Mientras que los métodos iniciales dependían de eventos de recombinación aleatorios y poco frecuentes en células madre embrionarias, las herramientas modernas permiten una interrupción dirigida con una eficiencia sin precedentes. Esta capacidad de "apagar" genes a voluntad no solo ha revelado las bases moleculares de innumerables procesos fisiológicos, sino que también ha sentado las bases para el desarrollo de terapias génicas y el descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas en el tratamiento de patologías humanas.

2. Etimología y Desarrollo Histórico

El término "knockout" proviene del ámbito deportivo, específicamente del boxeo, donde se utiliza para indicar que un oponente ha sido dejado fuera de combate. En el contexto de la genética, esta metáfora describe con precisión la neutralización de un gen para que deje de ejercer su función dentro de la maquinaria celular. El desarrollo histórico de esta técnica es uno de los hitos más importantes de la biología del siglo XX, culminando en el otorgamiento del **Premio Nobel de**

Fisiología o Medicina en 2007 a los científicos [Mario Capecchi, Martin Evans y Oliver Smithies](#) por sus descubrimientos sobre la introducción de modificaciones genéticas específicas en ratones mediante el uso de células madre embrionarias.

Durante la década de 1980, estos investigadores trabajaron de manera independiente pero complementaria para resolver el problema de cómo dirigir cambios genéticos de manera exacta. [Mario Capecchi](#) y Oliver Smithies demostraron que las células de mamíferos poseen la maquinaria enzimática necesaria para realizar la recombinación homóloga entre el ADN introducido y el genoma celular. Por su parte, [Martin Evans](#) identificó y aisló las células madre embrionarias (ESC) de ratón, las cuales podían ser cultivadas in vitro, modificadas genéticamente y luego reintroducidas en embriones para generar ratones quiméricos que transmitieran la modificación a su descendencia.

Este avance transformó la investigación biológica, ya que permitió por primera vez la creación de modelos animales precisos para enfermedades humanas. Antes de esta tecnología, los científicos dependían de mutaciones aleatorias inducidas por agentes químicos o radiación, lo cual era un proceso lento y poco predecible. La capacidad de diseñar mutaciones específicas en el laboratorio y ver su efecto en un organismo vivo completo marcó el inicio de la era de la genética dirigida, permitiendo mapear el mapa funcional del genoma de los mamíferos con una claridad antes inimaginable.

3. Metodologías de Inactivación Génica

La metodología clásica para generar un knockout génico se basa en la construcción de un vector de transfección que contiene una versión alterada del gen objetivo. Este vector incluye típicamente un **marcador de selección**, como un gen de resistencia a antibióticos (por ejemplo, neomicina), flanqueado por secuencias de ADN que son idénticas a las regiones que rodean el gen natural en el genoma. Cuando este vector se introduce en células madre embrionarias, el proceso de recombinación homóloga permite que la secuencia modificada reemplace a la secuencia original, inactivando efectivamente el gen de interés.

Posteriormente, las células que han incorporado con éxito la modificación son seleccionadas y microinyectadas en blastocistos (embriones tempranos). Estos embriones se implantan en madres sustitutas, dando lugar al nacimiento de ratones quiméricos que contienen una mezcla de células normales y células modificadas. Mediante cruces controlados, se obtienen ratones heterocigotos y, finalmente, ratones homocigotos para el knockout, en los cuales ambas copias del gen han sido eliminadas. Este proceso, aunque altamente efectivo, es laborioso y puede tardar varios meses o incluso años en completarse.

En la actualidad, la aparición de la tecnología [CRISPR-Cas9](#) ha revolucionado la creación de knockouts. Este sistema, derivado de un mecanismo de defensa bacteriano, utiliza una guía de

ARN para dirigir la enzima Cas9 hacia una secuencia de ADN específica, donde realiza un corte de doble cadena. La reparación natural de este corte por parte de la célula suele introducir errores (inserciones o deleciones) que provocan un cambio en el marco de lectura del gen, resultando en su inactivación funcional. CRISPR ha democratizado el acceso a esta técnica, permitiendo generar knockouts en una amplia variedad de especies y tipos celulares con una rapidez y economía significativamente superiores a los métodos tradicionales.

4. Características Clave

Especificidad de Diana: La técnica permite dirigirse a un único gen entre los miles que componen el genoma, minimizando las alteraciones en otras regiones genéticas, aunque siempre bajo la vigilancia de posibles efectos fuera de diana (*off-target*).

Heredabilidad: Una vez que la modificación se establece en la línea germinal del organismo modelo, el rasgo de knockout se transmite a las generaciones futuras siguiendo las leyes de la herencia mendeliana.

Fenotipo de Pérdida de Función: El objetivo primordial es generar un organismo que carezca por completo de la proteína funcional, lo que permite estudiar el "fenotipo nulo" y determinar las consecuencias biológicas de dicha ausencia.

Control Condicional y Espacial: Mediante sistemas como el **Cre-LoxP**, los investigadores pueden activar el knockout solo en ciertos tejidos o en momentos específicos del desarrollo, evitando la letalidad embrionaria que ocurre cuando se eliminan genes vitales para el crecimiento inicial.

Modelado de Enfermedades: Los ratones knockout se diseñan para imitar mutaciones humanas específicas, proporcionando una plataforma in vivo para probar fármacos y entender la fisiopatología de trastornos genéticos, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

5. Significancia e Impacto en la Ciencia

La importancia del knockout génico en la ciencia moderna es incalculable. Ha sido la piedra angular para descifrar el código de la vida a nivel funcional, permitiendo a los biólogos asignar roles específicos a genes que antes eran desconocidos. Gracias a esta técnica, se han identificado genes críticos para la formación del corazón, el desarrollo del sistema nervioso y la regulación del sistema inmunológico. Sin la capacidad de generar knockouts, gran parte de nuestro conocimiento sobre la señalización celular y la regulación metabólica seguiría siendo puramente teórico.

En el ámbito de la medicina, el knockout génico ha permitido la creación de miles de modelos de ratón que replican fielmente enfermedades humanas como la fibrosis quística, la distrofia muscular y diversos tipos de cáncer. Estos modelos son esenciales para la fase preclínica del desarrollo de medicamentos, ya que permiten evaluar la eficacia y la toxicidad de nuevos compuestos en un

entorno biológico complejo antes de pasar a ensayos clínicos en humanos. La industria farmacéutica depende de estos organismos para validar si la inhibición de una proteína específica tendrá el efecto terapéutico deseado.

Además, el concepto de knockout ha trascendido la investigación básica para influir en la agricultura y la biotecnología industrial. Se han desarrollado cultivos con knockouts específicos para mejorar la resistencia a plagas o para alterar el contenido nutricional de los alimentos. Aunque el uso de esta tecnología en humanos está estrictamente regulado y limitado a fines terapéuticos en células somáticas, el conocimiento derivado de los estudios de knockout está guiando el diseño de terapias de edición génica destinadas a corregir mutaciones patogénicas en pacientes con enfermedades hereditarias graves.

6. Debates y Críticas

A pesar de su éxito, la técnica de knockout génico no está exenta de críticas y limitaciones técnicas significativas. Uno de los problemas más comunes es la **redundancia genética**, un fenómeno en el que otros genes de la misma familia compensan la pérdida del gen noqueado. En estos casos, el organismo no muestra un fenotipo evidente a pesar de la ausencia del gen, lo que puede llevar a conclusiones erróneas sobre la importancia de dicho gen en un proceso biológico particular. Este desafío requiere a menudo la creación de "dobles o triples knockouts" para observar un efecto real.

Otra limitación crítica es la letalidad embrionaria. Alrededor del 15% al 30% de los genes en el ratón son esenciales para el desarrollo temprano; cuando estos genes son eliminados, el embrión muere antes de nacer, lo que impide el estudio de la función del gen en el organismo adulto. Aunque los sistemas de knockout condicional han mitigado este problema, la complejidad técnica y el costo de estos modelos siguen siendo una barrera para muchos laboratorios de investigación. Asimismo, existen preocupaciones sobre la validez de los modelos animales, ya que las diferencias fisiológicas entre ratones y humanos pueden hacer que los resultados no siempre sean extrapolables.

Desde el punto de vista ético, la generación de animales modificados genéticamente suscita debates sobre el bienestar animal y las implicaciones de alterar permanentemente el genoma de seres vivos. Existe una vigilancia constante por parte de comités de bioética para asegurar que el uso de estos modelos esté justificado por el beneficio potencial para la salud humana. Finalmente, la llegada de CRISPR ha intensificado el debate sobre el **knockout en la línea germinal humana**, planteando dilemas morales profundos sobre la posibilidad de realizar cambios permanentes en el patrimonio genético de nuestra especie.

7. Variaciones y Tecnologías Relacionadas

El campo de la ingeniería genética ha desarrollado diversas variaciones del knockout para abordar preguntas biológicas más complejas. El **knockdown génico**, por ejemplo, utiliza ARN de interferencia (RNAi) para reducir temporalmente la expresión de un gen sin alterar el ADN genómico. Esto es útil cuando se desea estudiar la reducción de la función proteica en lugar de su eliminación total, o cuando se requiere una intervención reversible. Por otro lado, el **knock-in génico** es el proceso opuesto, donde se inserta una secuencia específica (como un gen reportero fluorescente o una mutación puntual específica) en un locus determinado para observar su ganancia de función o localización.

El sistema Cre-LoxP representa una de las herramientas más sofisticadas para el control espacial y temporal de la inactivación génica. Mediante el uso de una enzima recombinasa (Cre) que reconoce secuencias de ADN específicas (LoxP), los investigadores pueden diseñar experimentos donde un gen se elimina solo en el hígado, o solo después de que el ratón haya alcanzado la madurez tras la administración de un fármaco inductor como el tamoxifeno. Esta precisión ha permitido desentrañar funciones génicas que de otro modo estarían ocultas por la letalidad embrionaria o por efectos pleiotrópicos en múltiples órganos.

En años recientes, la combinación de la tecnología de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) con CRISPR ha abierto la posibilidad de realizar estudios de knockout directamente en células humanas. Esto permite crear "modelos de enfermedad en un plato", donde se pueden estudiar los efectos de la inactivación génica en neuronas, cardiomiocitos o células hepáticas humanas derivadas de pacientes. Esta convergencia tecnológica está acelerando la medicina personalizada y reduciendo, en algunos casos, la dependencia de los modelos animales tradicionales, marcando una nueva frontera en la investigación genómica funcional.

Further Reading

[Wikipedia: Ratón knockout y su importancia en la investigación.](#)

[Nature Education: Detailed overview of Gene Knockout technology \(en inglés\).](#)

[National Human Genome Research Institute \(NHGRI\): Glosario de términos genéticos - Knockout.](#)

[Nobel Prize Outreach: The 2007 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Press Release.](#)

[ScienceDirect: Comprehensive academic resources on Gene Knockout techniques.](#)