



Una novedad en la edición de genes CRISPR podría tener aplicaciones más amplias para las enfermedades humanas

Un ensayo inicial exitoso de un fármaco para la Amiloidosis Familiar Transtirética demostró que la edición del gen CRISPR podría usarse de manera segura en el cuerpo humano. ¿Qué significa esto para la edición de genes en la EH?

Por Daniel O'Reilly 21 de julio de 2021 Editado por la Dra. Leora Fox

Un ensayo clínico reciente probó con éxito la seguridad de la edición del gen CRISPR para reducir la cantidad de una proteína tóxica en pacientes con Amiloidosis Familiar por Transtiretina (TTR). Aunque este estudio no está relacionado con la enfermedad de Huntington, es el primero para la edición de genes, y los resultados podrían tener implicaciones para la EH y otros trastornos cerebrales.

CRISPR-Cas9

Repeticiones palindrómicas, agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR), no es solo un bocado, sino también el nombre de un sistema de edición de genes que ha tomado al mundo científico por asalto desde que fue descubierto en 2014. Tal ha sido la importancia del hallazgo que las dos investigadoras que lo descubrieron, Jennifer Doudner y Emmanuelle Charpentier, recibieron el premio Nobel en 2020, la primera vez que dos mujeres comparten el prestigioso premio. El sistema CRISPR-Cas9 se dirige al ADN de doble hebra actuando como un sistema GPS y una tijera microscópica. Un fragmento de ARN actúa como una guía para apuntar al ADN que debe cortarse. La proteína Cas9 luego desenrolla el ADN de doble hebra y escinde ambas hebras. Esto permite a los investigadores insertar nueva información genética y utilizar los mecanismos naturales de reparación del ADN de la célula para suavizar las cosas.

Para entregar los componentes necesarios del sistema CRISPR-Cas9 al órgano relevante, los investigadores utilizan una tecnología llamada Nanopartículas de lípidos. Los lípidos son simplemente moléculas grasas y las nanopartículas simplemente esferas muy pequeñas (¡100.000 veces más pequeñas que un cabello humano!). Estas bolas microscópicas de grasa pueden transportar y administrar una amplia gama de tratamientos, incluido el sistema CRISPR-Cas9, a varias partes de nuestro cuerpo. Por ejemplo, este método de administración se ha utilizado con éxito para administrar las vacunas basadas en ARNm de COVID.



El sistema CRISPR-Cas9 apunta al ADN de doble hebra actuando como un sistema GPS y una tijera microscópica.

Amiloidosis Familiar por Transtiretina

La amiloidosis familiar por transtiretina es una enfermedad genética rara, causada por una mutación o un cambio en el gen TTR. Esta mutación da como resultado la acumulación de proteína amiloide en muchos órganos, y los síntomas varían según los órganos afectados. Por ejemplo, si las células cerebrales del sistema nervioso se ven afectadas, los pacientes pueden experimentar síntomas como pérdida de sensibilidad en las extremidades.

El hígado es un órgano comúnmente afectado. La acumulación de proteínas amiloides da como resultado la pérdida de la capacidad del hígado para regular los niveles de aminoácidos y nutrientes clave en la sangre, lo que finalmente deja un trasplante de hígado como casi la única opción de tratamiento. Un ARN interferente corto (RNAip) terapéutico (Patisiran) muestra eficacia clínica para tratar esta condición, pero desafortunadamente, Patisiran requiere múltiples dosis al año y cuesta más de \$ 100,000 por tratamiento. La edición de genes tiene el potencial de ser una cura única para la Amiloidosis familiar por Transtiretina.

Los resultados

Los resultados de un estudio clínico inicial en pacientes con amiloidosis TTR, respaldado por Intellia Therapeutics y Regeneron Pharmaceuticals, proporcionaron evidencia de una edición genética exitosa dentro del cuerpo humano por primera vez utilizando el sistema CRISPR. Anteriormente, el éxito de la edición genética se debía a la extracción de sangre de pacientes que tenían un trastorno sanguíneo genético y la edición de las células fuera del paciente, antes de volver a introducir la sangre en el paciente. En el estudio de amiloidosis TTR, la edición de genes tuvo lugar dentro del cuerpo, en el hígado, algo que no había sido posible anteriormente.

Como se trata de un estudio de Fase I, su enfoque fue si el sistema CRISPR podría usarse de manera segura de esta manera, en lugar de qué tan bien editó el gen TTR. No obstante, estos resultados indican un knockout exitoso de TTR, lo que resulta en una disminución de la proteína TTR dañina en sangre. En cuanto a la toxicidad, los resultados fueron igualmente prometedores, y los pacientes informaron algunos efectos secundarios leves, pero no graves. Como el tamaño de la muestra del estudio era bastante limitado, se necesitarán más estudios para confirmar los resultados e identificar peligros potenciales más raros.

Posibles obstáculos para CRISPR en enfermedades cerebrales

"Este estudio de Fase I en personas con amiloidosis TTR demuestra efectivamente que tanto la entrega de maquinaria CRISPR-Cas9 y lograr altos niveles de edición en humanos es posible. "

Este estudio de Fase I muestra efectivamente que tanto la entrega de maquinaria CRISPR-Cas9 y lograr altos niveles de edición en humanos es posible. En teoría, la alteración de la maquinaria CRISPR para tratar enfermedades genéticas como la EH debería ser posible. Sin embargo, se sabe que dirigirse al hígado, como hicieron los investigadores en este estudio, es relativamente sencillo, mientras que el cerebro es ampliamente considerado como uno de los órganos más difíciles de tratar. Esto se debe a que el hígado se encarga de filtrar muchas toxinas, metabolitos y otras sustancias de nuestra sangre, por lo que es factible diseñar una terapéutica que el hígado pueda absorber. Por el contrario, el cerebro está protegido por la barrera hematoencefálica, un obstáculo altamente selectivo para las sustancias que buscan ingresar al cerebro. Otra diferencia es que para este tipo de enfermedades, no es necesario editar todas las células del hígado para obtener un beneficio terapéutico. Sin embargo, en el caso de las enfermedades cerebrales, es necesario editar todas las neuronas que queremos salvar.

Siguen existiendo desafíos para CRISPR en la EH

Aunque esta prueba no está relacionada con la EH, sentimos que era importante cubrir esta historia porque estos resultados son emocionantes y sin precedentes. Además, la Organización Mundial de la Salud ha publicado recientemente pautas éticas para garantizar límites seguros en torno a la edición de genes, y la EH se presentó como un ejemplo en las discusiones entre expertos que llevaron a estas pautas. Muchos investigadores en el campo de la EH y más allá están trabajando en formas de lograr una edición genética segura y efectiva, incluida la entrega dirigida al cerebro.

Dicho esto, quedan muchas cosas que no sabemos sobre la edición de genes. Este estudio fue un ensayo de fase 1, diseñado principalmente para probar la toxicidad de esta terapéutica CRISPR-Cas9, y sus resultados en este sentido son muy prometedores, y la mayoría de los pacientes informaron solo efectos secundarios leves a moderados. Sin embargo, quedan algunas preguntas importantes sin respuesta en este estudio. ¿Una reducción de la proteína TTR producirá cambios significativos en los síntomas de la enfermedad del paciente? ¿La edición del gen TTR con CRISPR provocará ediciones no deseadas en otros genes y, de ser así, dónde y en qué grado?

Estos resultados son alentadores, pero un ensayo de fase 1 pone la seguridad en primer lugar, y serán necesarias varias fases más antes de que una terapéutica de este tipo pueda llegar al mercado.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Para obtener más información sobre nuestra política de divulgación, consulte nuestras Preguntas frecuentes ...

GLOSARIO

ensayo clínico Experimentos cuidadosamente planeados diseñados para responder preguntas específicas sobre cómo una droga afecta a los seres humanos.

terapéutico tratamiento

aminoácidos los componentes básicos de los que están hechas las proteínas

Metabolito una sustancia química producida por las células a medida que descomponen los combustibles para obtener energía

eficacia Una medida de si un tratamiento funciona o no.

knockear una forma de ingeniería genética en animales que se crían para que carecen de un gen elegido

amiloide La principal proteína que se acumula en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

neurona Células cerebrales que almacenan y transmiten información.

CRISPR Un sistema para editar el ADN de forma precisa

ARNip Una forma de silenciar genes utilizando moléculas de ARN especialmente diseñadas, como el ADN pero hechas de una sola hebra, que se dirigen a las moléculas mensajeras en las células y les dicen que no produzcan una determinada proteína

ARN mensajero Molécula mensajera, basada en ADN, utilizada por las células como el conjunto final de instrucciones para producir una proteína.

ARN la sustancia química, similar al ADN, que forma las moléculas de "mensaje" que las células utilizan como copias de trabajo de los genes, cuando fabrican proteínas.

© HDBuzz 2011-2021. El contenido de HDBuzz es gratuito para compartir, bajo una atribución de Creative Commons-

ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz no es una fuente de asesoramiento médico. Para más información visite hdbuzz.net

Generado el 21 de julio de 2021 descargado de <https://en.hdbuzz.net/308>