



Otra herramienta en la caja: la creación de un "interruptor de atenuación" molecular avanza la edición de genes

Se ha desarrollado un nuevo sistema que permite a los investigadores ajustar la expresión génica con fármacos orales, trabajo que proporciona una poderosa herramienta para la edición de genes.

Por la Dra. Leora Fox 30 de agosto de 2021 Editado por la Dra. Sarah Hernandez

Un equipo de científicos ha creado recientemente un innovador sistema genético en el que un fármaco ingerido por vía oral podría utilizarse para controlar la acción de un editor de genes, como los utilizados en los sistemas CRISPR. Esto tiene aplicaciones útiles para estudios de investigación en células y animales, y quizás lo más importante, podría conducir a mejoras en la seguridad y precisión de futuras terapias génicas en humanos. La tecnología puede aplicarse ampliamente para estudiar genes y enfermedades, y fue desarrollada por investigadores expertos en la EH, incorporando un fármaco que es relevante para la EH. Aunque los ensayos clínicos reales están muy lejos, la empresa que ha obtenido recientemente la licencia de la tecnología está interesada en la EH.

Mejorando el control de la terapia génica

Aunque los métodos de administración de terapias génicas han mejorado enormemente en los últimos años, aún no ha sido posible controlar las acciones de esas terapias una vez que alcanzan sus objetivos en el cerebro u otras partes del cuerpo. Idealmente, al modificar la genética humana, querríamos ser capaces de afinar aspectos como la ubicación del cambio genético, la cantidad de cambio que se produce a la vez y la capacidad de detener el cambio en las células circundantes si resulta dañino; estos dos últimos han demostrado ser un desafío particular en la edición de genes, hasta ahora.



Con el sistema X^{on}, los científicos pueden poner un semáforo delante de cualquier gen, insertando el gen y el semáforo juntos en un paquete genético y entregándolo a las células en una placa o en un animal vivo

Crédito de la imagen: Ray Miller

Un sistema de conmutación genética recientemente desarrollado, denominado X^{on}, aborda algunos de estos desafíos de una manera novedosa. Fue creado por un equipo de científicos dirigido por Beverly Davidson en el Hospital Infantil de Filadelfia, junto con investigadores de la compañía farmacéutica Novartis. La idea detrás de X^{on} era crear una tecnología de edición de genes que pudiera administrarse con precisión y luego controlarse a lo largo del tiempo mediante un fármaco que actuara como un interruptor de encendido/apagado.

¿Como funciona?

Imagine un semáforo en rojo que está encendido todo el tiempo y que solo puede desactivarse con una herramienta especial. No hay forma de avanzar hasta que se apague la luz roja. Con el sistema X^{on}, los científicos pueden poner un semáforo delante de cualquier gen, insertando el gen y el semáforo juntos en un paquete genético y entregándolo a las células en una placa o en un animal vivo. El nuevo gen está presente pero inactivo, lo que significa que no puede producir mensajes ni proteínas hasta que el semáforo sea eliminado. Pero cuando un fármaco en particular llega a la célula, actúa como la herramienta que apaga el semáforo genético, activando el gen.

La razón por la que se trata de una innovación científica apasionante es que el sistema X^{on} permite a los investigadores insertar un gen y activarlo y desactivarlo simplemente añadiendo un fármaco a una placa de células en crecimiento, o administrando el fármaco a un animal de investigación. Esta podría ser una nueva forma de comprender qué sucede cuando hay demasiado o muy poca cantidad de un gen o proteína determinados, o crear un modelo de enfermedad para explorar fácilmente las intervenciones genéticas en diferentes momentos durante el envejecimiento.

En una reciente publicación en la revista *Nature*, el equipo de Davidson probó la tecnología utilizando una variedad de genes involucrados en enfermedades neurodegenerativas y cánceres para demostrar que sus niveles podrían controlarse en función de cuándo y cuánto del fármaco inhibidor del semáforo se administraba.

Combinando X^{on} con la edición de genética CRISPR

Aún más interesante es la posible aplicación del sistema X^{on} a tecnologías como CRISPR y el futuro de la edición de genes como terapia. Este artículo reciente demuestra la capacidad del sistema X^{on} de combinarse con la tecnología CRISPR-Cas9, para un control más preciso de la edición CRISPR utilizando un fármaco administrado a los ratones. El equipo de Davidson demostró esto utilizando un gen artificial que puede hacer que las células del hígado de un ratón brillen de color verde. Pero, en última instancia, la esperanza es que pueda aplicarse a las terapias humanas.

Un sistema que puede ayudarnos a obtener un mejor control de la edición de genes CRISPR es una perspectiva emocionante porque ofrece más esperanzas de adaptar de manera segura esta tecnología para futuros medicamentos. Actualmente, esto no es posible para la mayoría de las enfermedades, porque los cambios directos e irreversibles en el ADN humano pueden tener consecuencias drásticas. Recientemente [escribimos sobre el primer ensayo de seguridad exitoso de un fármaco CRISPR para una enfermedad humana que comúnmente afecta al hígado](#). Aunque en teoría sería maravilloso eliminar o corregir el gen de la EH en las personas, el sistema CRISPR, similar a un cuchillo, casi siempre conduce a cambios adicionales no deseados en otros genes. Es por eso que hemos enfatizado tan a menudo que la edición de genes debe recorrer un largo camino antes de que podamos aplicarla al tratamiento de las células del cerebro humano, que no pueden regenerarse como las células del hígado.

" El acoplamiento de X^{on} con un sistema CRISPR-Cas9 que se dirige a un gen de la enfermedad (como el gen de la EH) significaría que un fármaco oral podría activar y desactivar el editor de genes. "

El acoplamiento de X^{on} con un sistema CRISPR-Cas9 que se dirige a un gen de la enfermedad (como el gen de la EH) significaría que un fármaco oral podría activar y desactivar el editor de genes. La dosis también podría ajustarse para controlar la cantidad de edición de genes, no solo actuando como una herramienta para desactivar el semáforo en rojo, sino también actuando como un "interruptor de atenuación" para una regulación precisa. Y lo que es más importante por seguridad, si algo saliera mal, el tratamiento podría suspenderse para evitar más cambios en su ADN. Ahora mismo todo esto es teórico, porque el sistema X^{on} y otros "interruptores de atenuación" de edición de genes se encuentran en las primeras etapas de desarrollo. Sin embargo, esta publicación insinúa la posibilidad de aplicarlo a terapias en personas, y Novartis tiene la licencia de la tecnología X^{on}.

Entonces, ¿por qué esta innovación ha sido noticia en la investigación de la EH?

En primer lugar, sabemos que la EH es causada por un cambio en un solo gen, por lo que siempre ha sido un candidato principal para las terapias genéticas, y decenas de investigadores y compañías de todo el mundo están desarrollando soluciones innovadoras para tratar la EH en su origen. HDBuzz (y los investigadores de la EH) siempre están atentos a las nuevas tecnologías que mejoran los métodos existentes. Además, los líderes del equipo que publicó el reciente artículo de *Nature* son respetados investigadores de la EH que han dedicado gran parte de su carrera al desarrollo de terapias génicas.

Sin embargo, la razón principal por la que esta publicación ha aparecido como noticia para la comunidad EH es que el sistema X^{on} en realidad, se basa en un fármaco existente para activar el interruptor de edición de genes, y ese fármaco no es otro que el branaplam. Sí, branaplam, [el fármaco oral desarrollado para tratar a niños con AME, que Novartis pronto probará en ensayos clínicos para adultos con la enfermedad de Huntington.](#)

Esto no significa que la edición del gen X^{on} tiene algún papel en los próximos ensayos para la EH. Simplemente significa que el branaplam, un fármaco con capacidad de corte y pegado genético, forma parte de un nuevo y elegante sistema que puede ser ajustado para controlar la actividad de cualquier gen que los científicos quieran estudiar. Los sistemas de "reguladores de intensidad" para la edición de genes podrían potencialmente diseñarse para usar un fármaco completamente diferente, pero en estos primeros experimentos, X^{on} y su control preciso con branaplam ha resistido muchas pruebas de flexibilidad y precisión.

El mensaje para llevar a casa

El sistema X^{on} es una tecnología de etapa inicial realmente genial y, aunque no está lista para ser aplicada en tratamientos humanos, es un elemento novedoso de la caja de herramientas de edición de genes. Además, fue creado por investigadores con experiencia en HD y ahora cuenta con la licencia de una importante compañía farmacéutica que ya invierte en terapias de HD. Eso es un buen augurio para su desarrollo continuo en el estudio y el tratamiento potencial de la EH y otros trastornos genéticos relacionados.

Leora Fox trabaja para la Huntington's Disease Society of America, que tiene relaciones y acuerdos de no divulgación con compañías farmacéuticas, incluida Novartis. Para obtener más información sobre [nuestrapolítica de divulgación](#), consulte [nuestras preguntas frecuentes](#) ...

GLOSARIO

neurodegenerativo Una enfermedad causada por el mal funcionamiento progresivo y la muerte de las células cerebrales (neuronas).

terapéuticos tratamientos

CRISPR Un sistema para editar el ADN de forma precisa

© 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 30 de agosto de 2021 —Descargado de <https://en.hdbuzz.net/311>