

Apaga el editor del genoma cuando hayas terminado

La edición del genoma CRISPR acaba de recibir un apagado. Cortamos el bombo para explorar la tecnología en EH

Por Dr Michael Flower 12 de diciembre de 2017 Editado por Professor Ed Wild

Traducido por Asunción Martínez

Publicado originalmente el 02 de noviembre de 2017

La edición del genoma es una frontera muy discutida en la ciencia médica en este momento, teniendo en cuenta que la 'cirugía del ADN' tiene el potencial de tratar o curar enfermedades genéticas como la de Huntington. Aquí vamos a ver lo que esta tecnología puede hacer actualmente y discutimos los desafíos que todavía se encuentran en el camino. También discutiremos cómo un equipo de científicos suizos ha desarrollado recientemente una forma de desconectar la maquinaria de edición del genoma una vez que ha hecho su trabajo.

Primero algunos conceptos básicos

Todos estamos compuestos de células y cada célula contiene una copia completa de nuestro ADN. Nuestro ADN es el manual de instrucciones para nuestros cuerpos. Está formado por cuatro "letras" químicas: A, T, G y C. El manual de instrucciones completo se conoce como **genoma**. Nuestras células leen la secuencia de letras químicas en el ADN para producir proteínas, y el ADN correspondiente a una proteína se llama **gen**.



La edición del genoma utiliza máquinas de proteínas para cortar el ADN en lugares precisos. Sin embargo, usarlo para editar genes en las células cerebrales es complicado y

arriesgado. Y en realidad no usa brazos robóticos.

¿Qué es la edición de genoma?

La enfermedad de Huntington está causada por una mutación en el gen que es la receta de una proteína llamada **huntingtina**. En personas con EH, la secuencia CAG se repite demasiadas veces al comienzo del gen. Eso hace que las células fabriquen una proteína dañina - **huntingtina mutada**.

¿No sería increíble si pudiéramos cambiar ese trozo de ADN a la normalidad? Esta idea no es nueva, pero recientemente se han desarrollado herramientas que algún día podrían permitir la edición de ADN en personas.

La edición del genoma utiliza proteínas llamadas **nucleasas**, que son máquinas moleculares que cortan el ADN. La tecnología que ha sido noticia recientemente es **CRISPR**. Su historia se remonta a principios de la década de los 1990 cuando los investigadores encontraron grupos extraños de letras de ADN repetidas en las bacterias. Los llamaron CRISPR, pero no sabían en ese momento lo que hacían. Un poco más tarde, en 2002, los científicos detectaron que hay instrucciones de ADN para hacer una nucleasa muy cerca de estas repeticiones. Llamamos a estas nucleasas 'Cas'. Luego, en 2005, otra pieza del rompecabezas encontró su lugar cuando los investigadores descubrieron que las secuencias cortas entre las repeticiones no provenían de las propias bacterias, sino que en realidad eran ADN virales que se habían agregado al genoma bacteriano después de una infección.

Resulta que la combinación de CRISPR y Cas (CRISPR/Cas) es en realidad un sistema inmune bacteriano, un arma que utilizan contra los virus. Cuando un virus infecta una célula bacteriana, la bacteria roba un poco de su ADN y lo inserta en su propio genoma entre las repeticiones de CRISPR. Toda la secuencia (CRISPR, ADN viral y máquina de corte por nucleasa) se convierte en un arma que puede reconocer el ADN del virus invasor y cortarlo, previniendo la infección.

Finalmente, en 2012, Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier demostraron que ajustando la secuencia de ADN puedes hacer que Cas corte el ADN en el punto que deseas. Esa parte es como el sistema de focalización de la Cas nucleasa - ¡listo! ¡tenemos una herramienta de edición del genoma hecha a medida!

Convertir la edición del genoma en un tratamiento

Las células humanas no tienen CRISPR o Cas, por lo que para editar el genoma humano, primero tienes que enseñar a las células cómo hacer estas herramientas de edición de genes. Para hacer eso, los científicos meten la receta de ADN para hacer CRISPR y Cas en

un virus inocuo e infectan las células con él. El virus inyecta el ADN en las células. Las células fabrican las herramientas de edición CRISPR y Cas, que luego se incorporan al *propio* ADN de la célula, cortándola en la ubicación deseada.

Un gran desafío es asegurarse de que Cas no alcance el objetivo equivocado. Si hay una secuencia de ADN en otro lugar que sea muy similar, Cas podría cortar eso también. Esto significa que, en el proceso de tratar de corregir una mutación en un gen, podría introducir otra en otro lugar, y eso podría causar una enfermedad completamente nueva.

«El sistema de edición del genoma KamiCas9 primero desactiva el gen de la huntingtina, y luego, unas cuatro semanas después, se apaga »

Edición del genoma para tratar enfermedades

La edición del genoma tiene el potencial de curar muchas enfermedades. La investigación se encuentra en una etapa inicial, particularmente en humanos. En un estudio reciente, los investigadores chinos utilizaron CRISPR/Cas en embriones humanos para corregir una mutación que causa la enfermedad de la sangre beta-talasemia. Los embriones no fueron implantados, pero demostraron que el genoma humano puede ser editado.

Usar la edición del genoma para tratar la enfermedad de Huntington

Actualmente se está llevando a cabo un emocionante estudio de “disminución de huntingtina” utilizando un fármaco llamado oligonucleótido antisentido (ASO) para reducir la cantidad de proteína huntingtina en las células cerebrales. Este método a veces se denomina “silenciamiento del gen”, pero esto **no** es edición del genoma, porque el medicamento no altera el ADN del cerebro.

La edición del genoma iría un paso más allá al tratar la enfermedad de Huntington a nivel del ADN. Hay varias formas de abordar esto. Idealmente, sería posible recortar la repetición de CAG larga a una longitud normal. Sin embargo, aunque CRISPR/Cas actualmente es bueno para cambiar letras individuales en el ADN, todavía no puede enfocarse específicamente en el gen expandido y reducir el número de repeticiones de CAG. Un enfoque alternativo es introducir el equivalente genético de un STOP en el gen HTT, por lo que el gen no produciría la proteína.

En teoría, la edición del genoma detendría de forma permanente y completa fabricación de la proteína. Esto puede sonar bien, pero es potencialmente un arma de doble filo, porque una vez hecho no puede revertirse, por lo que si algo sale mal, podría tener efectos duraderos.

Refinando CRISPR/Cas en la enfermedad de Huntington

Una vez que el ADN de CRISPR y Cas se ha insertado en un genoma, permanece allí para siempre. Esto significa que las células continuarán produciendo Cas nucleasas, aunque solo sea necesario para hacer un trabajo: cortar el ADN de la célula en la que está flotando. Después de eso, ya no es necesario.

Tarde o temprano, existe el riesgo de que la Cas nucleasa corte el ADN en alguna parte que no debería, introduciendo una mutación que podría causar una enfermedad. Además, recuerda que Cas originalmente vino de una bacteria. Esto significa que el sistema inmune humano podría reconocerlo como invasor y tratar de atacarlo, produciendo una reacción inmune peligrosa.



Un riesgo de la edición de genes es que podría impactar accidentalmente al objetivo equivocado, alterando los genes que no queremos cambiar

Idealmente, queremos un tratamiento CRISPR/Cas que solo funcione muy brevemente, editando el ADN de la manera elegida y luego lo apagamos.

El equipo de Nicole Déglon de la Universidad de Lausana en Suiza ha desarrollado una forma de conseguir que haga precisamente eso. Desarrollaron una forma de desactivar Cas una vez que terminó de editar el gen HTT, lo que reduce las posibilidades de que desencadene una reacción inmune o corte en algún lugar que no debería.

La genial idea del equipo suizo fue hacer una máquina CRISPR/Cas que se dirija al gen de la huntingtina, pero con una secuencia **extra** de CRISPR que también hace que la Cas nucleasa se dirija a su propio ADN. Cuando corta su propio ADN, el sistema se inactiva por sí mismo.

Esta secuencia CRISPR adicional, a la que denominaron “KamiCas9” (sí, el nombre es un juego de palabras bastante dudoso sobre la palabra “kamikaze”), se produce a un ritmo mucho más lento que el de la huntingtina, por lo que su efecto se retrasa. Eso significa que

primero desactiva el gen de la huntingtina, y luego, aproximadamente cuatro semanas después, el sistema de edición del genoma se apaga. Las ediciones hechas al gen huntingtina durante las primeras cuatro semanas permanecerán para siempre, pero la desactivación eventual de la Cas nucleasa reduce las posibilidades de efectos nocivos más adelante.

¿Dónde deja esto la edición del genoma?

La edición del genoma tiene un gran potencial para tratar una amplia gama de enfermedades. Sin embargo, si no se hace correctamente, también podría introducir problemas genéticos en el ADN humano que tendrían efectos incalculables para los pacientes y las generaciones futuras.

El equipo de Déglon ha hecho un avance importante al apagar el hardware de edición una vez que ha hecho su trabajo. Sin embargo, conseguir que el sistema de edición de genes en el cerebro humano siga siendo un gran desafío, y también lo es el riesgo de que se corte en el lugar equivocado antes de que se desactive.

La edición del genoma es una tecnología emocionante que en el futuro podría ser una ruta para prevenir la enfermedad de Huntington, o incluso eliminar el riesgo para las generaciones futuras. Este nuevo interruptor de apagado es un ejemplo de cómo los científicos trabajan arduamente para mejorar las técnicas todo el tiempo. ¡El trabajo para preparar la edición del genoma para ayudar a las familias afectadas por la enfermedad de Huntington continúa!

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar [Más información sobre nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes](#)

GLOSARIO

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

Edición del genoma Utilización de nucleasas con dedos de zinc para hacer cambios en el ADN. 'Genoma' es una palabra para denominar a todo el ADN que tenemos.

genoma el nombre que se le da a todos los genes que tienen todas las instrucciones para formar una persona u otro organismo

CRISPR Un sistema para editar el ADN de forma precisa

HTT Abreviación del gen que causa la enfermedad de Huntington. Al gen también se le llama EH e IT-15

Cas La parte de un sistema de edición de genes que corta el ADN. Es un tipo de proteína llamada nucleasa. Cas es la abreviatura de 'asociado a CRISPR'.

© HDBuzz 2011-2020. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.

HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net

Generado el 26 de octubre de 2020 — Descargado desde <https://es.hdbuzz.net/248>

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.