

CRISPR-Cas9 en la modificación genética de Fibrosis Quística

CRISPR-Cas9 in the genetic modification of Cystic Fibrosis

Keylin Castillo, Paula Chacón, Rosibel Chacón, Raiza Martínez, Jenny Portillo Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), Decanatura de Microbiología, San José, Costa Rica.

Recibido: 23 Enero 2020
Aceptado: 26 Enero 2020

Pág. 2,3

Resumen:

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno que afecta a muchas personas en todo el mundo, causada por defectos en la proteína de la conductancia transmembrana (CFTR). Esta revisión bibliográfica brinda una actualización acerca de la terapia génica en la FQ mediante técnicas de edición genética como CRISPR-Cas9.

Abstract:

Cystic fibrosis is a genetic disease that affects people all over the world. It is caused by specific mutations in the gene responsible for coding the CFTR protein, the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. This article aims to give an update regarding gene therapy using gene editing tools i.e. CRISPR-Cas9.

Palabras clave: Fibrosis quística, CRISPR, iPSCs

Introducción:

La fibrosis quística es una enfermedad con base genética, en la que se forma una espesa y pegajosa mucosidad en los pulmones, esto produce una dificultad en la respiración y un ambiente ideal para la replicación de patógenos, lo que conlleva a una insuficiencia respiratoria prematura. Además, puede llegar a afectar a otros órganos y sistemas. (4)

A pesar de que se considera que tiene una esperanza de vida promedio, es una enfermedad que afecta de manera significativa la calidad de vida, por ello el interés sustancial en el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. (4)

CRISPR-Cas9 es una herramienta que tiene como propósito la modificación genética, ya sea silenciamiento, expresión o eliminación de un gen^{1,2,3}.

Esta técnica actuaría de manera directa sobre el ADN, logrando corregir las mutaciones relacionadas al gen CFTR.

Metodología

Se efectuó una revisión de la literatura de artículos recuperados de Science, Scielo, Medigraphic y NCBI; los artículos recuperados debían ser entre los años 2013 y 2017, y el idioma de las publicaciones fue inglés y español. No había un mínimo de artículos recuperados por tratarse de una pequeña revisión. De los artículos recuperados se analizó el aporte de CRISPR-Cas9 en la respuesta en cuanto prevención o cura de la fibrosis quística.

Marco Teórico

La técnica de CRISPR se compone de dos elementos: un ARN guía que proviene de la secuencia CRISPR y una endonucleasa Cas, la más utilizada ha sido la Cas9. Este ARN es el encargado de dirigir a la endonucleasa a la región del ADN en donde se va a realizar la modificación



genética. Una aplicación importante es la prevención o cura de enfermedades genéticas causadas por una mutación concreta en el ADN (4).

Se ha estudiado que esta técnica podría tener una buena respuesta en varias enfermedades como en la fibrosis quística, la cual es una patología autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen regulador de conductancia transmembrana de FQ (CFTR). Se ha desarrollado un método para corregir la mutación del gen CFTR en células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) derivadas de fibroblastos (un tipo de célula especializada del tejido conectivo) de pacientes con fibrosis quística. La corrección de la mutación en las iPSCs se hizo gracias al CRISPR, para después ser diferenciadas en células epiteliales respiratorias. Se demostró que la corrección de la mutación del gen CFTR había sido realizada con éxito al observar un incremento en las corrientes de cloruro. Además, se determinó que en las células corregidas se encuentra una modificación post tradicional que no estaba cuando el gen se encontraba mutado. Esta modificación resulta importante ya que permite que el CFTR se pueda adherir a la membrana plasmática, dado que, en ausencia de esta, la proteína permanece en el citoplasma, donde va a ser degradada. (5)

Conclusión

A pesar de tratarse de una tecnología relativamente nueva y que se encuentra en constante modernización, CRISPR-Cas9 está reemplazando a las demás técnicas moleculares con potenciales terapéuticos en el tratamiento de enfermedades como por ejemplo, la fibrosis quística, a partir del estudio de la corrección de mutaciones en iPSCs.

La evolución dirigida de CRISPR-Cas9 permitirá una mejora más refinada en la construcción de herramientas de próxima generación para promover innovaciones en cuanto a la terapia

clínica.

Referencias

1. Lammoglia Cobo MF, Lozano Reyes R, García Sandoval C, Avilez Bahena C, Trejo Reveles V, Muñoz Soto R & López Camacho C. La Revolución en ingeniería genética: Sistema CRISPR/Cas. Revista Investigación en discapacidad [Internet]. 2016 [citado 9 octubre 2019]; 5(2): 116-128. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/investigacion/ir-2016/ir162e.pdf>
2. Cong, L., Ran, F.A., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, et al, F. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. Science [Internet], 1231143. 2013. [Citado 9 octubre 2019]. Disponible en: <http://science.sciencemag.org/content/ea/rly/2013/01/02/science.1231143>
3. Oakes, B. Nadler, D. Savage, D. Protein engineering of Cas9 for enhanced function. [Internet]. Methods Enzymol, 2015; 546:491-511. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641071/>
4. Firth AL, Menon T, Parker GS, Qualls SJ, Lewis BM, Ke E, et al. Functional gene correction for cystic fibrosis in lung epithelial cells generated from patient iPSCs. Cell reports 2015;12(9):1385-1390.
5. Carrasco-Zanini J. Las células troncales pluripotentes inducidas como modelo de estudio y posible terapia celular de la fibrosis quística. Revista de Educación Bioquímica 2017;35(2):46-47.

