



CARTA AL DIRECTOR

A propósito del artículo: Actualización sobre las bases genéticas y perspectivas terapéuticas en la Agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton

Regarding the article: Update on the genetic bases and therapeutic perspectives in X-linked Agammaglobulinemia or Bruton's disease

Noel Taboada-Lugo ¹ 

¹Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, Cuba.

Recibido: 24 de abril de 2024

Aceptado: 26 de abril de 2024

Publicado: 22 de junio de 2024

Citar como: Taboada-Lugo N. A propósito del artículo: Actualización sobre las bases genéticas y perspectivas terapéuticas en la Agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton. Rev Ciencias Médicas [Internet]. Año [citado: fecha de acceso]; 28(2024): e6386. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6386>

Señor director:

Con interés leí el artículo "Actualización sobre las bases genéticas y perspectivas terapéuticas en la Agammaglobulinemia ligada al X o enfermedad de Bruton", de la autoría de noveles investigadores de la especialidad de inmunología.⁽¹⁾

Es conocido el profundo impacto que ha tenido el desarrollo de la genética y las técnicas de la biología molecular en el campo de la inmunología. En opinión de algunos investigadores, estas herramientas son esenciales en el estudio de los errores innatos de la inmunidad.⁽²⁾

Los autores en su artículo plantean que "El advenimiento de la sofisticada tecnología de edición de genes conocida como CRISPR (del inglés: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) proporciona un nuevo enfoque prometedor para tratar la Agammaglobulinemia ligada al X y los errores innatos de la inmunidad en sentido general, manteniendo la expresión transgénica bajo el control de elementos regulatorios endógenos".⁽¹⁾

Dado el desarrollo vertiginoso de la tecnología CRISPR/Cas en los últimos años, desde su descubrimiento como sistema inmune microbiana hasta su evolución actual como una potente herramienta para la modificación de la expresión génica, consideramos oportuno emitir algunos elementos sobre su descubrimiento y sus potencialidades terapéuticas en esta inmunodeficiencia primaria y en otras enfermedades genéticas de origen monogénico.

El descubrimiento de estas secuencias repetitivas de ADN se remonta al año 1987, cuando Ishino y un grupo de investigadores de la Universidad de Osaka, Japón; describen el hallazgo de cinco repeticiones de 29 nucleótidos espaciadas por 32 nucleótidos en el genoma de la bacteria *Escherichia coli*. Más tarde, en 1993 el microbiólogo español Francisco Mojica identificó estas secuencias repetitivas en el genoma de la *Archea Haloferax mediterranei*. El interés por estas secuencias bacterianas, cuya función era aún desconocida, fue en aumento y es en el año 2002 cuando se acuña el término CRISPR para designar a estas secuencias repetidas, que se traduce al español como repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas.

El estudio en profundidad de estas secuencias llevó a un nuevo descubrimiento: todas ellas presentaban secuencias adyacentes con un alto grado de conservación, que después se denominarían genes Cas, por su nombre en inglés (*CRISPR-associated proteins*), incluyendo la nucleasa Cas9 y Cas12. Así, un locus CRISPR consiste en repeticiones directas cortas separadas por secuencias denominadas espaciadores y flanqueadas por diversos genes Cas, así como dos tipos de ARN, uno programable (crRNA) y otro transactivado (tracrRNA).^(2,3)

Desde el año 2012 el sistema CRISPR-Cas se ha convertido en la herramienta de edición genómica más usada en los laboratorios de biología molecular, lo que avaló el otorgamiento del Premio Nobel en Química en el año 2020 a Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna, por el desarrollo de esta tecnología.

La proteína Cas más utilizada hasta la fecha para la edición de genomas es SpCas9, que es una endonucleasa multidomínios y multifuncional de gran tamaño, que produce dos cortes en la doble cadena de ADN que generan extremos romos, por lo que se le denomina indistintamente "tijeras genéticas, tijeras genómicas o tijeras moleculares".⁽³⁾

El sistema CRISPR-Cas tiene el potencial de usarse para regular la expresión génica endógena, incluida la regulación tanto transcripcional como epigenética. Uno de los usos más recientes de esta tecnología es la edición de bases, que permite sustituciones de nucleótidos de manera programable y con ello la manipulación específica del genoma, lo que permite su uso como una nueva opción terapéutica para las enfermedades genéticas originadas por mutaciones puntuales como la Agammaglobulinemia ligada al X en el gen BTK (*Bruton Protein Kinase*).^(1,3)

La edición genética constituye un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento de enfermedades hematológicas monogénicas, así como en los errores innatos de la inmunidad. En la actualidad, numerosos estudios combinan este método de edición genómica con células madre pluripotentes inducidas, cuyo descubrimiento ha resultado enormemente enriquecedor para la investigación en clínica.^(3,4)

Gray y col.,⁽⁵⁾ utilizaron la plataforma CRISPR/Cas para lograr la integración precisa de un ADN complementario (ADNc) del gen BTK optimizado con codones correctivos. El ADNc se modificó para incluir el intrón terminal del gen BTK, lo que condujo a un aumento considerable de la expresión de BTK a niveles potencialmente terapéuticos en líneas celulares in vitro, en células madres y progenitoras hematopoyéticas humanas.

Los donantes que contenían variantes truncadas del intrón terminal también produjeron una expresión elevada de la proteína, aunque en menor grado que el intrón completo. La adición del elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis Woodchuck provocó un significativo incremento en la expresión del gen transgénico BTK. La combinación de estas modificaciones generó niveles casi fisiológicos de expresión del gen BTK en las líneas celulares, lo que permitió alcanzar niveles potencialmente terapéuticos in vitro.⁽⁵⁾

Estos hallazgos respaldan la conclusión de los autores del artículo, quienes plantean que...” La edición genética constituye un promisorio enfoque para tratar la Agammaglobulinemia ligada al X y los errores innatos de la inmunidad en sentido general”.⁽¹⁾ Bastaría aportar que, a la fecha, se ha utilizado para corregir mutaciones causantes de diversas enfermedades genéticas como la fibrosis quística, beta-Talasemia, deficiencia de Alfa1-antitripsina, inmunodeficiencia combinada grave, entre otras.⁽³⁾

La revolucionaria edición genética CRISPR ya forma parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de la anemia falciforme y de la beta-talasemia dependiente de transfusiones, al ser aprobadas por las agencias reguladoras de Reino Unido y de Estados Unidos.⁽⁶⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Pacheco JI, Lorenzo-Rodríguez MA. Actualización sobre las bases genéticas y perspectivas terapéuticas en la Agammaglobulinemia ligada al X. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: 20/03/2024]; 28(1): e6271. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6271>
2. El diagnóstico molecular, esencial en el estudio de los errores de la inmunidad innata [Internet]. NIH; 2023 [citado 20/03/2024]. Disponible en: <https://healthincode.com/diagnostico-molecular-errores-inmunidad-innata/>
3. Sánchez-Artigas R, Díaz-Armas MT, Rodríguez-Duque R, Miguel-Soca PE. Principios y aplicaciones médicas de la edición de genes mediante CRISPR/Cas. Medisur [Internet]. 2021 [citado: 20/03/2024]; 19(6): 1005-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttex&pid=S1727-897X2021000601005
4. Liu X, Li G, Liu Y, Zhou F, Huang X, Li K. Avances en la terapia génica CRISPR/Cas para errores congénitos de la inmunidad. Inmunol Front [Internet]. 2023 [citado 20/03/2024]; 14: 1111777 Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/37051232>
5. Gray DH, Villegas I, Long J, Santos J, Keir A, Abele A, et al. Optimizing integration and expression of transgenic Bruton's Tyrosine Kinase for CRISPR-Cas9-Mediated Gene Editing of X-Linked Agammaglobulinemia. CRISPR J [Internet]. 2021 [citado 20/03/2024]; 4(2): 191-206. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/crispr.2020.0080>
6. GOV. UK. MHRA authorises world-first gene therapy that aims to cure sickle-cell disease and transfusion-dependent beta-thalassemia [Internet]. GOV. UK; 2023 [citado 20/03/2024] Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-authorises-world-first-gene-therapy-that-aims-to-cure-sickle-cell-disease-and-transfusion-dependent-thalassemia>