



LA EDICIÓN DE BASES: UNA PROMETEDORA VÍA TERAPÉUTICA CON GRANDES INNOVACIONES

Las terapias celulares y génicas (CGT por sus siglas en inglés) comprenden un conjunto de enfoques terapéuticos moleculares novedosos que consisten, por ejemplo, en corregir el ADN para tratar una enfermedad genética o modificar células del sistema inmunitario para atacar tejido enfermo de forma específica.



MICHELLE FRASER,
Responsable del área de Terapia Celular y Génica de Revvity.

Los avances recientes en terapias celulares y génicas han abierto las puertas a opciones de tratamiento que resultan prometedoras ya que tienen el potencial para curar pacientes que padecen enfermedades raras y trastornos crónicos, como el cáncer, en lugar de solo tratar sus síntomas.⁽¹⁾

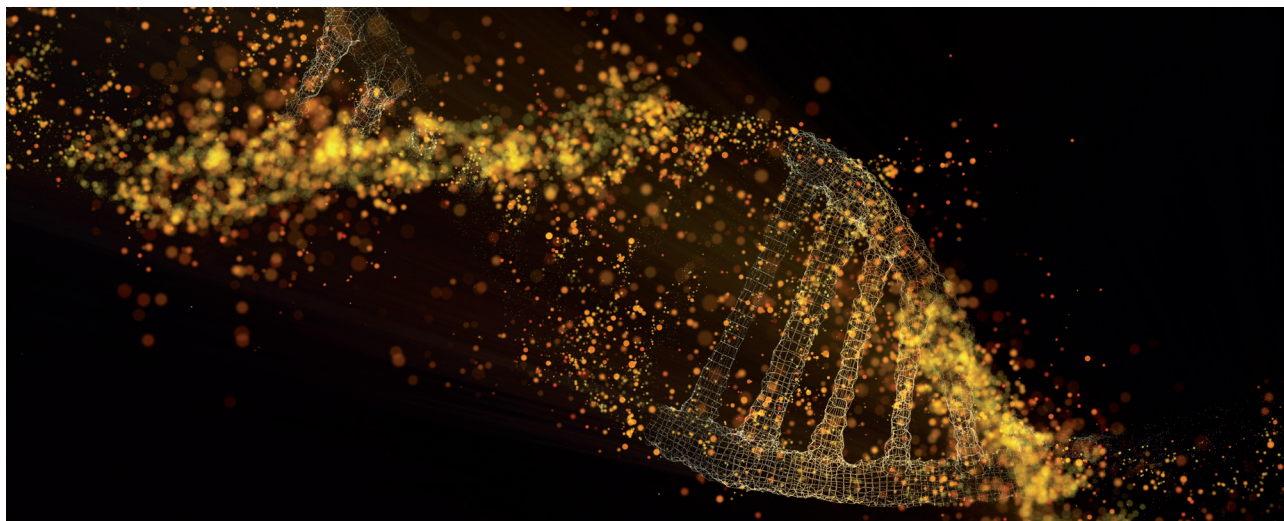
La corrección de la secuencia genética mediante la edición a nivel genómico, la eliminación ("knock out"), represión o aumento de un gen a nivel de ADN o ARN o la inserción de un gen de sustitución o secuencia de control permite a los científicos abordar la causa del trastorno de raíz. Estos enfoques pueden utilizarse para crear terapias que estimulen una respuesta inmunitaria contra las células diana, como la terapia de linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T, por sus siglas en inglés), o para reemplazar la función de las células enfermas proporcionando un tratamiento más duradero o incluso la cura en pacientes que viven con una enfermedad crónica.^{(2) (3)}

Por ejemplo, la educación de las células inmunitarias del propio organismo para que reconozcan y combatan las células cancerosas, se conoce como terapia CAR-T y ha revolucionado el tratamiento de los cánceres de

transmisión sanguínea, como los linfomas. Este proceso comienza con el aislamiento de los linfocitos T (células encargadas de defender al organismo) de los propios pacientes o de un donante; luego, a estas células se les transfecta la información para reconocer y combatir las células tumorales mediante un vehículo de transferencia genética o "vector", que les permite expresar en su superficie receptores de antígeno quimérico (CAR) específicos del cáncer.⁽⁴⁾ Estas células modificadas genéticamente son reinfundidas en el torrente sanguíneo, donde desencadenan una respuesta inmunitaria frente al antígeno de la célula cancerosa; lo que, en muchos casos, conduce a una remisión completa y duradera.

Edición de bases: una de las tecnologías de edición genética más recientes

Le edición de bases ofrece correcciones múltiples y simultáneas, manteniendo, gracias a su precisión y facilidad de uso, un perfil de seguridad significativamente más elevado que sus predecesoras, las tecnologías basadas en CRISPR. En comparación con las tecnologías CRISPR tradicionales (en español Repeticiones Palindrómicas



Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas), que crean roturas de doble cadena en el ADN que pueden provocar un cambio genético a partir del mecanismo de reparación del ADN de la célula, este nuevo sistema de edición utiliza una enzima Cas modificada que solo corta una de las cadenas del ADN, y una deaminasa para realizar un cambio de base específico en la cadena de ADN intacta.

De esta forma se permite un mayor control de la alteración genética y la corrección de bases y, consecuentemente, se disminuye el riesgo de comprometer la funcionalidad y viabilidad de la célula.

Además, ya que la edición puede realizarse simultáneamente en lugar de secuencialmente debido a que no utiliza roturas de doble cadena en el ADN, se espera que este enfoque reduzca el tiempo necesario para crear terapias.

Últimos avances en edición de bases

Un ejemplo de edición de bases es nuestro sistema Pinpoint, que ha demostrado ser capaz de eliminar proteínas inmunogénicas e introducir un CAR diana en una misma reacción de edición, creando una línea celular CAR-T funcional y eficaz capaz de eliminar células tumorales. Actualmente se está estudiando más a fondo de esta tecnología en inmunoterapia contra el cáncer para la creación de células CAR-T alogénicas universales y listas para usar, con el objetivo de lograr que los tratamientos CAR-T sean más seguros, más rápidos de fabricar y menos costosos.

Otros estudios están evaluando el potencial de las tecnologías de edición de bases para corregir las variaciones en un solo nucleótido (SNV por sus siglas en inglés) implicadas en la patogénesis de enfermedades genéticas como la distrofia muscular de Duchenne y la progeria de Hutchinson-Gilford.

Con los avances y prometedores resultados observados hasta la fecha en la edición de bases, los investigadores siguen trabajando en la aplicación de estas tecnologías en la clínica, ya que tienen potencial para transformar las terapias celulares y génicas destinadas a pacientes que esperan curas que les cambien la vida.

Conclusión

La terapia celular y génica es un área que seguirá evolucionando, a medida que las innovaciones tecnológicas sigan permitiendo a los investigadores realizar mejoras continuas. Y es probable que en los próximos años se produzcan avances en los sistemas de administración de cargas terapéuticas, a través de vectores víricos y no víricos, que ayudarán a que se consiga una mayor eficacia en el transporte de dichas cargas, a dosis más bajas que resulten seguras.

Referencias

1. Economic Times: Healthworld. CGT can effectively treat chronic, rare diseases precisely targeting the root causes. Disponible en: <https://health.economictimes.indiatimes.com/news/industry/technology-in-enhancing-quality-of-life-for-cancer-patients/104238122>.
2. Bioindustry. Cell and Gene Therapy. Disponible en: <https://www.bioindustry.org/policy/strategic-technologies/cell-and-gene-therapy.html#:~:text=Cell%20and%20gene%20therapies%20are%20different,lasting%20effects%20than%20traditional%20medicines>.
3. Kumar SR, Markusic DM, Biswas M, High KA, Herzog RW. Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016 May 25;3:16034.
4. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol.* 2019 May;94(S1):S3-S9.