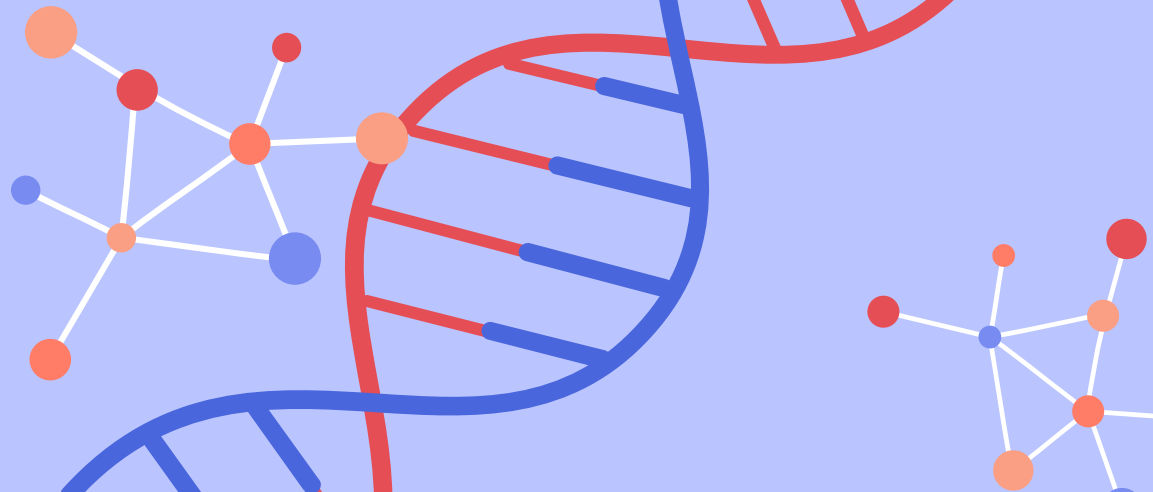


# Genética

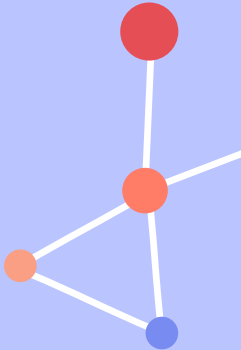
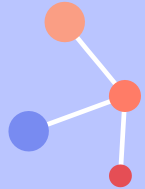
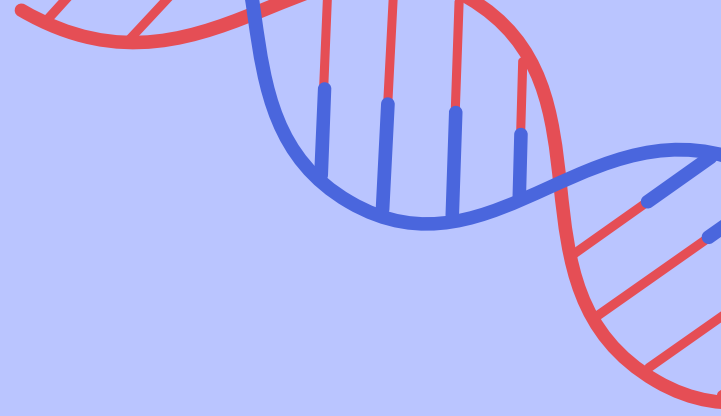
## CRISPR-Cas9: Revolucionando la Medicina



**Interno:** Roberto Rehbein  
**Tutor:** Dr. Solar

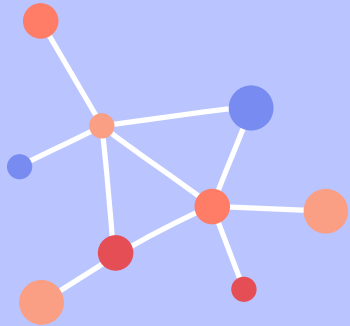
# Hoja de ruta:

1. *Introducción*
2. *Historia breve CRISPR-Cas9*
3. *¿Cómo funciona CRISPR-Cas9?*
4. *Aplicaciones en la medicina*
5. *Tratamiento de enfermedades genéticas*
6. *Aplicaciones en oncología*
7. *CRISPR-Cas9 y enfermedades infecciosas*
8. *Investigación de terapias genéticas*
9. *Ventajas de CRISPR-Cas9*
10. *Desafíos y limitaciones*
11. *Ediciones no deseadas*
12. *Casgevy*
13. *Conclusión*
14. *Bibliografía*



# ¿Qué es la genética?

- **La genética** es el estudio de los genes y su influencia en las características y enfermedades.
- **La medicina genética** nos permite entender las causas de muchas enfermedades y desarrollar tratamientos específicos.
- Nos permite entender la **herencia biológica**.

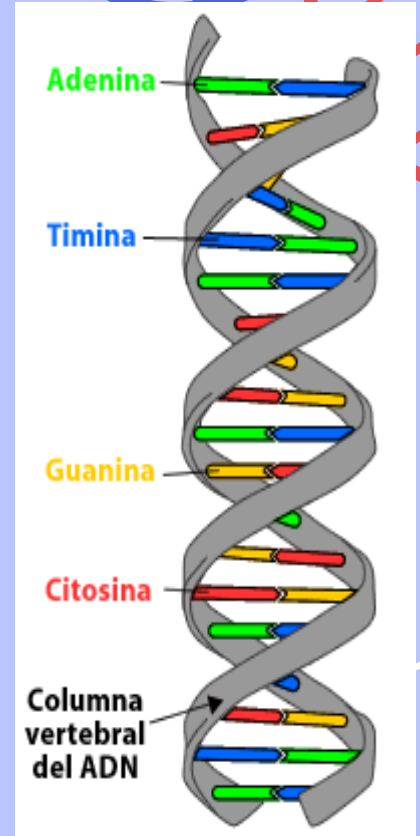


# ¿Cómo funciona el ADN?

El **ADN** es una molécula formada por dos cadenas que se unen mediante pares de bases nitrogenadas. **Su secuencia determina la información genética y la herencia de los organismos.**

# ¿Qué es una enfermedad genética?

Alteración del ADN, pudiendo ser hereditarias o no, su gravedad varía según la función de la **alteración genética que las causa.**





# CONOCES HEMORED?

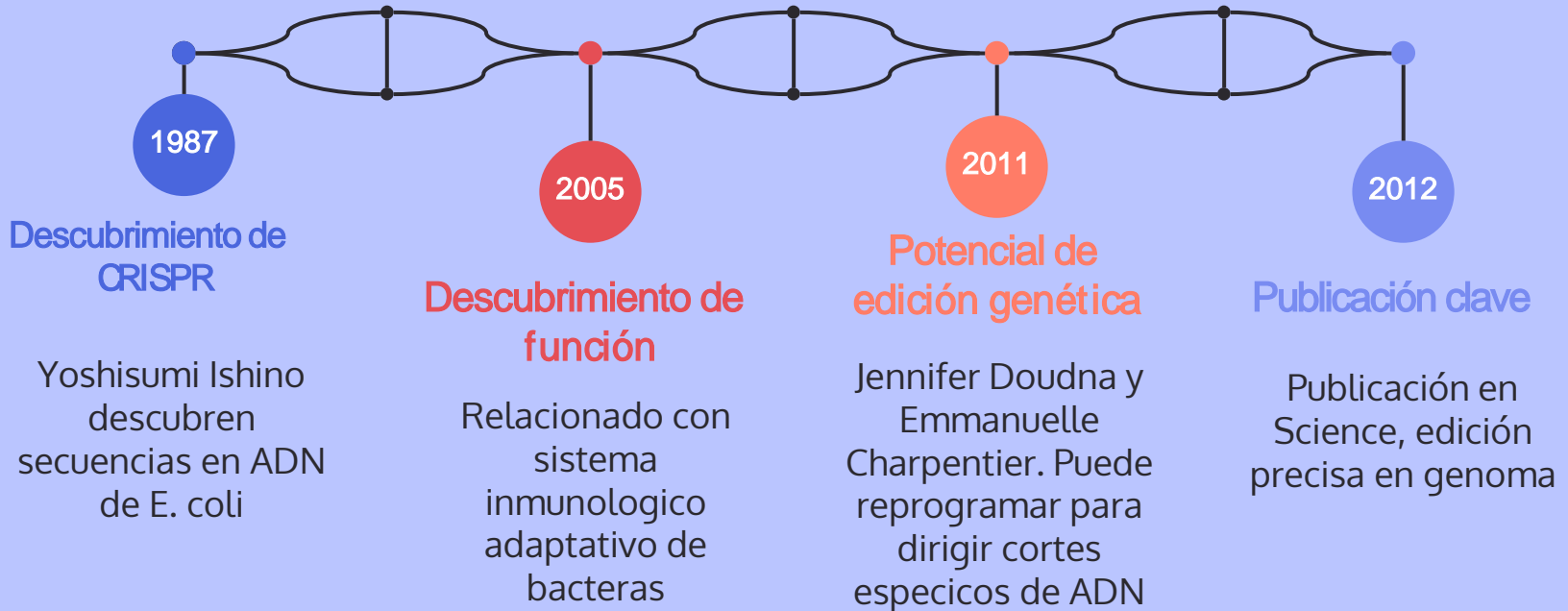
Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia[Home](#) » [News](#) » [GACETA MÉDICA: La CE aprueba la primera terapia génica con CRISPR/Cas9 para la ECF y la beta talasemia](#)

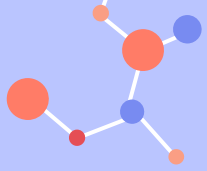
## GACETA MÉDICA: La CE aprueba la primera terapia génica con CRISPR/Cas9 para la ECF y la beta talasemia

Last Updated: Friday, 16 February 2024 13:46

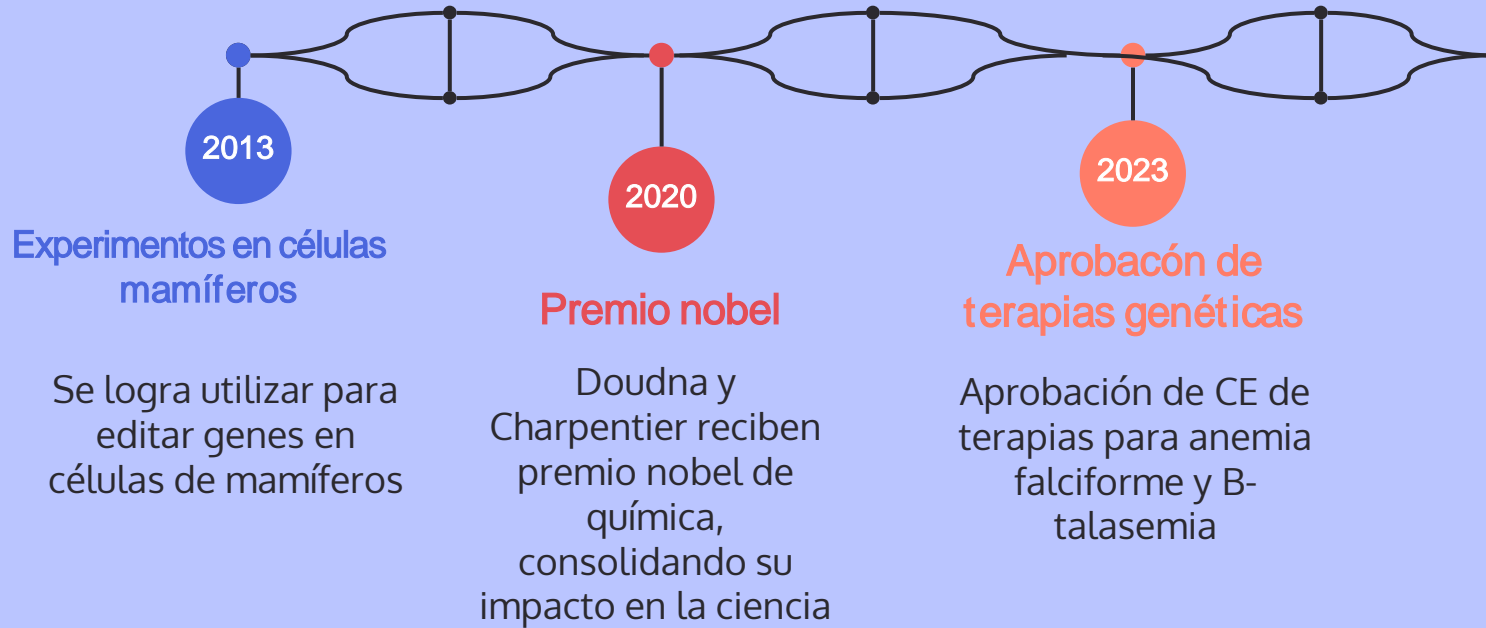
Vertex Pharmaceuticals Incorporated ha anunciado que la Comisión Europea ha concedido la autorización condicional de comercialización para Casgevy (exagamglogene autotemcel [exacel]), una terapia de edición génica con CRISPR/Cas9. El tratamiento está aprobado para pacientes a partir de los 12 años con enfermedad de células falciformes (ECF) grave caracterizada por crisis vaso-oclusivas (CVO) recurrentes; o para el tratamiento de la beta talasemia dependiente de transfusiones (TDT) para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado pero no se dispone de un donante de CMH emparentado con el complejo del antígeno leucocitario humano HLA idéntico.

# Breve línea de tiempo

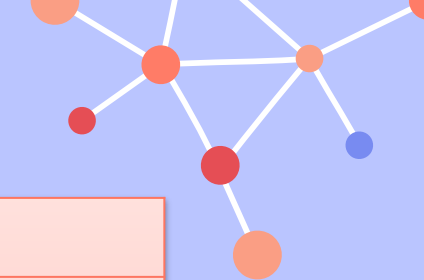




# Breve línea de tiempo



# Comparación de métodos



Características	ZFN (Zinc Finger Nucleases)	TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases)	CRISPR-Cas9
<b>Mecanismo de Acción</b>	Dominios de unión al ADN "dedo de zinc" + nucleasa FokI que corta el ADN.	Dominios de unión al ADN derivados de bacterias + nucleasa FokI que corta el ADN.	Guía de ARN que dirige la nucleasa Cas9 para cortar el ADN en una secuencia específica.
<b>Especificidad</b>	Alta especificidad, pero con riesgos de efectos fuera del objetivo (off-target effects).	Alta especificidad con menor riesgo de off-target effects que ZFN.	Alta especificidad, depende de la precisión de la guía de ARN.
<b>Facilidad de Diseño</b>	Complejo y costoso; requiere diseñar una proteína específica para cada objetivo.	Menos complejo que ZFN pero aún requiere un diseño personalizado para cada objetivo.	Simple y flexible; solo se requiere diseñar una secuencia de ARN guía.
<b>Eficiencia</b>	Moderada, con dificultades para realizar múltiples ediciones simultáneamente.	Moderada, pero más eficiente que ZFN en ediciones simples.	Alta, especialmente eficaz en ediciones múltiples simultáneamente.
<b>Entrega a Células</b>	Difícil debido al tamaño y complejidad de las proteínas.	Menos complicado que ZFN, pero aún limitado por el tamaño de la proteína.	Relativamente fácil; Cas9 es una proteína más pequeña y la guía de ARN es simple.
<b>Costo y Tiempo de Desarrollo</b>	Alto costo y largo tiempo de desarrollo debido a la complejidad del diseño.	Menor costo que ZFN pero sigue siendo relativamente elevado y lento.	Bajo costo y rápido desarrollo en comparación con ZFN y TALENs.
<b>Aplicaciones Clínicas</b>	Limitadas debido a los desafíos en entrega y especificidad.	Aplicaciones limitadas pero mejores que ZFN.	Amplias aplicaciones en investigación y ensayos clínicos debido a su versatilidad y eficiencia.
<b>Popularidad y Uso Actual</b>	En desuso debido a la complejidad y la llegada de alternativas más eficaces.	Aún en uso en algunos contextos específicos, pero desplazado por CRISPR.	Predominante en la investigación genética moderna y terapias génicas en desarrollo.



# ¿Qué es CRISPR-Cas9?

**CRISPR:** Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Interespaciadas.

**Cas9:** Proteína asociada a CRISPR 9





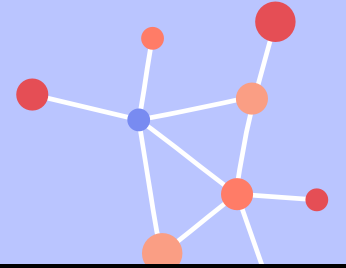
Secuencia  
de virus 1



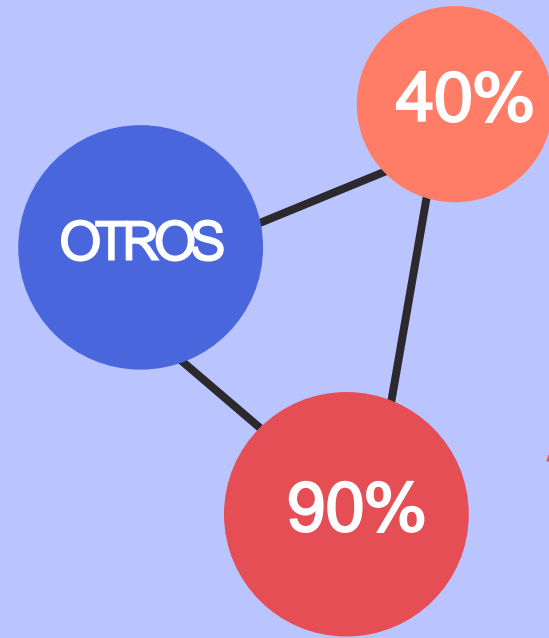
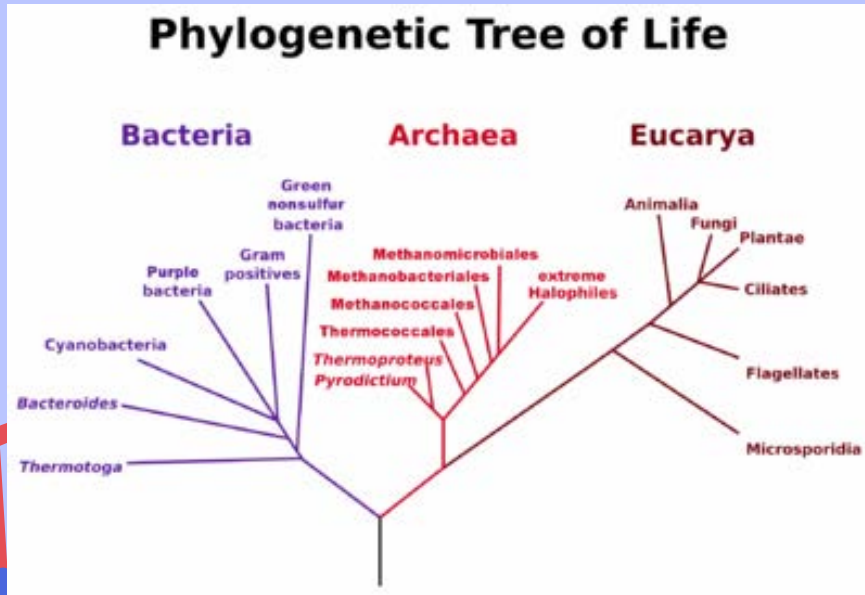
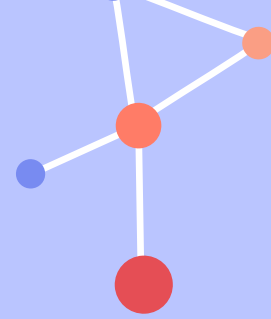
Secuencia  
de virus 2



Secuencia  
de virus 3



# ¿En dónde se encuentra CRISPR-Cas9?

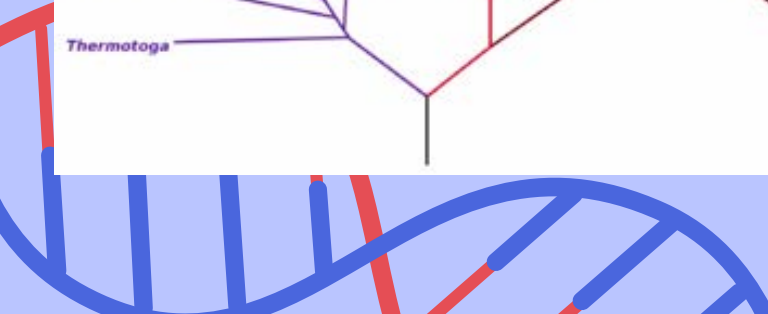


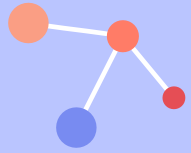
**Bacterias  
conocidas**

Escherichia coli,  
Streptococcus  
pyogenes, Neisseria  
meningitidis

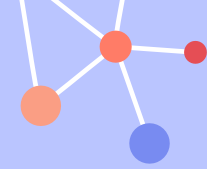
**Arqueas**

Methanocaldococcus  
jannaschii, Sulfolobus  
solfataricus.





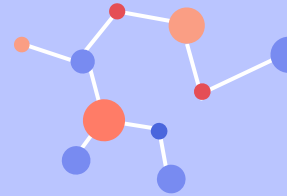
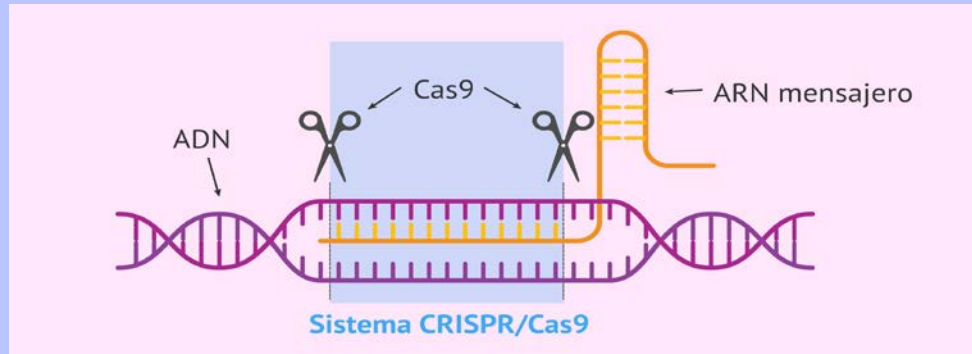
# ¿Cómo Funciona CRISPR-Cas9?



**1.- Guía de ARN (gRNA):** Se diseña complementaria a la secuencia específica de ADN que se quiere editar. El gRNA se une a la enzima Cas9.

**2.- Cas9:** Una vez que el gRNA guía a Cas9 al lugar exacto del ADN que se quiere editar, Cas9 hace un corte en ambas hebras del ADN en ese lugar. **Nucleasa y Helicasa.**

**3.- Edición del ADN:** Después del corte, la célula intenta reparar el ADN roto. Este proceso de reparación puede ser utilizado por los científicos para introducir cambios en la secuencia genética del organismo. Se pueden realizar inserciones, deleciones o sustituciones de bases de ADN.

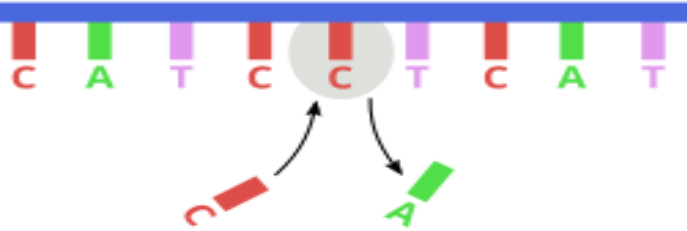


# Una cadena de ADN

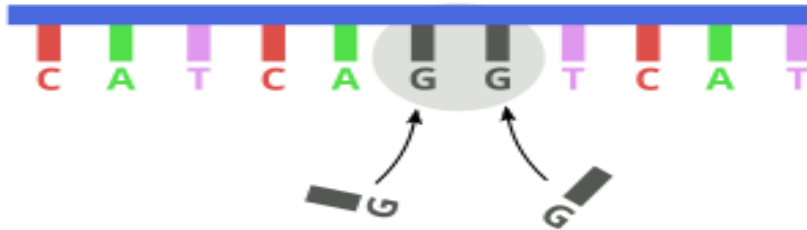
Normal



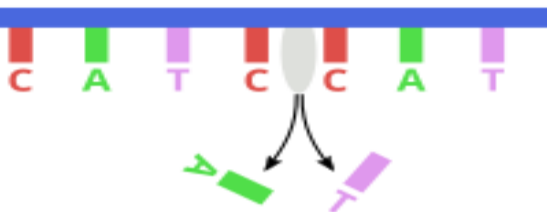
Sustitución



Adición



Delección

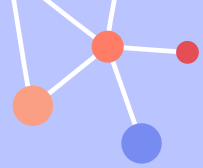
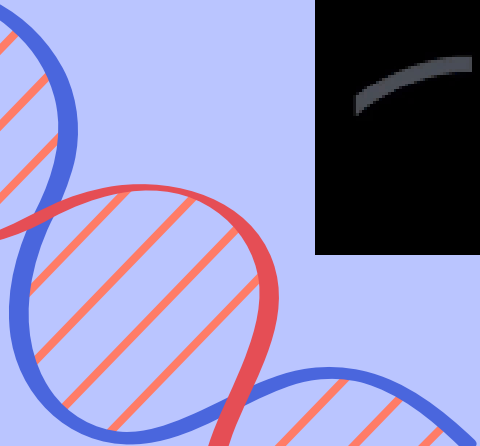


ADN  
VIRAL

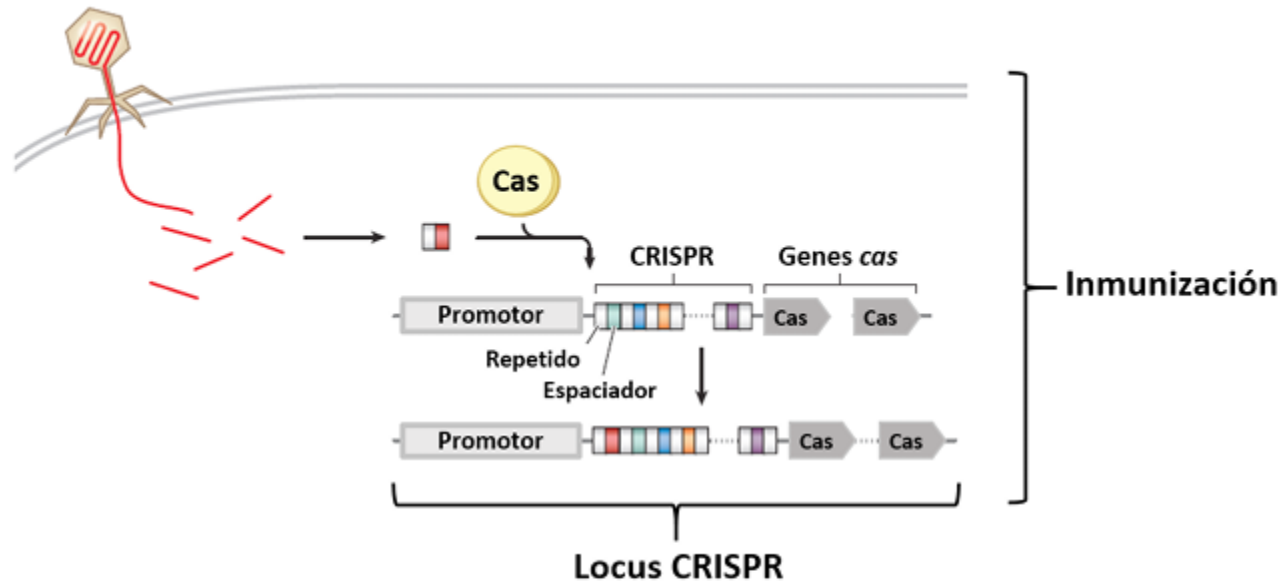


Genes  
CAS

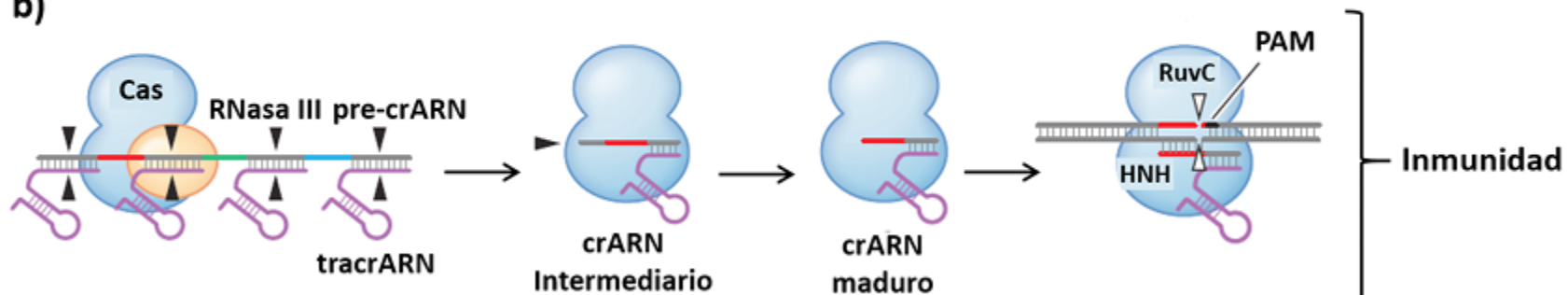
CRISPR



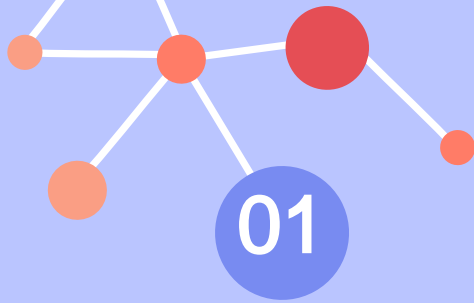
a)



b)

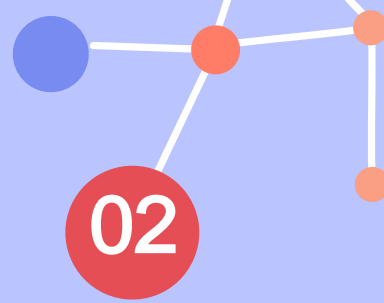






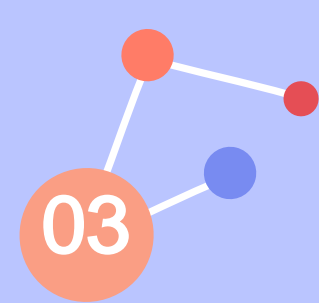
## Tratamiento de enf. genéticas

Corrección de mutaciones genéticas



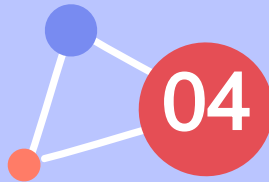
## Investigación del cáncer

Investigación y desarrollo de terapias



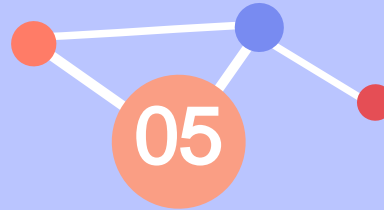
## Mejoras en cultivos agrícolas

Mejora de resistencia, rendimiento y adaptación



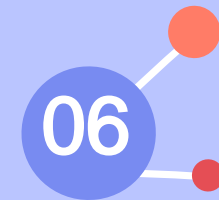
## Biotecnología

Organismos con características específicas



## Tratamiento de enfermedades virales

Eliminar ADN integrado



## Modificación de la microbiota intestinal

Modificación de bacterias probióticas y tto de disbiosis

01

# Terapias genéticas

## Talasemia

Corrección gen HBB

## Fibrosis quística

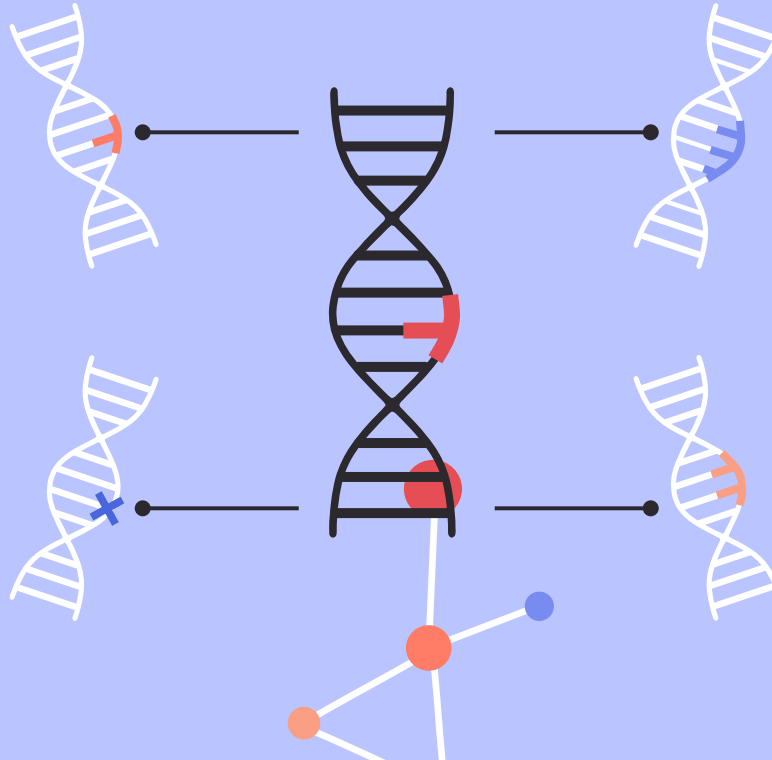
Corrección gen CFTR

## Distrofia muscular de duchenne

Corrección en gen DMD

## Anemia falciforme

Mutación gen HBB



# Investigación del cáncer

02

Estudio de  
Mecanismos de  
Resistencia

Terapias  
personalizadas

Terapias con  
células T  
modificadas

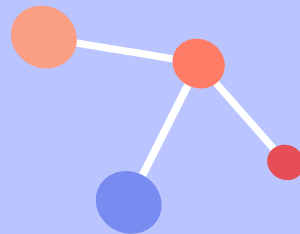




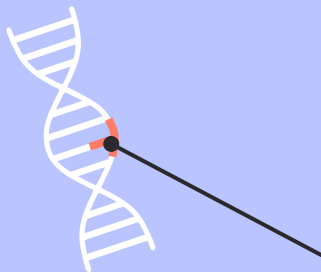
## Tratamiento de enfermedades infecciosas



Infecciones Bacterianas Resistentes



Tratamiento de VIH



CRISPR-Cas9 también se está investigando como una herramienta para combatir enfermedades infecciosas. Por ejemplo, se están realizando estudios para utilizar CRISPR para eliminar el ADN del VIH de las células infectadas y para desarrollar terapias contra infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos.

# Ventajas

- **Especificidad y Eficiencia:** Es altamente específico, lo que permite realizar *ediciones precisas en el genoma*. Su eficiencia en la edición genética supera a muchas otras técnicas anteriores.
- **Versatilidad:** Capacidad para *editar múltiples genes simultáneamente* es especialmente útil para investigar redes genéticas complejas y desarrollar nuevas terapias.
- **Aplicaciones Amplias:** Tiene aplicaciones en *múltiples campos*, desde la biomedicina hasta la biotecnología y la agricultura, ofreciendo una herramienta poderosa para diversas investigaciones.



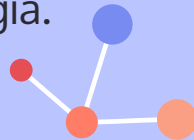
# Limitaciones



**Entrega del Sistema:** Uno de los principales desafíos es *la entrega eficiente del sistema CRISPR a las células objetivo*, lo que es crucial para asegurar que las ediciones se realicen con éxito.

**Efectos Fuera del Objetivo (Off-Target):** *Riesgo de ediciones no deseadas en otras partes del genoma*, lo que podría causar efectos secundarios no intencionados.

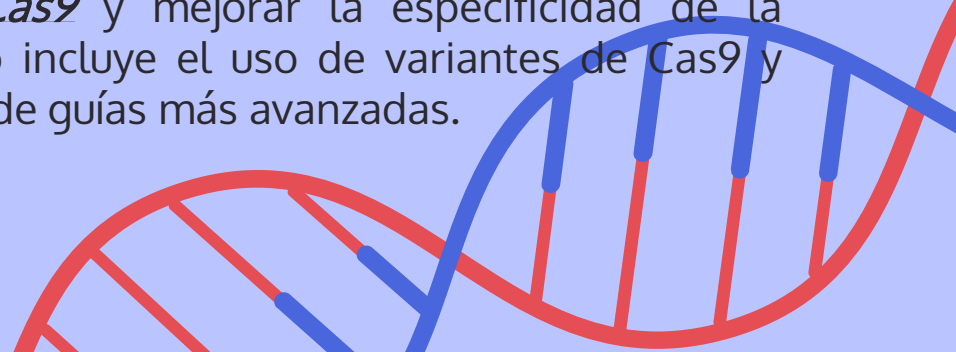
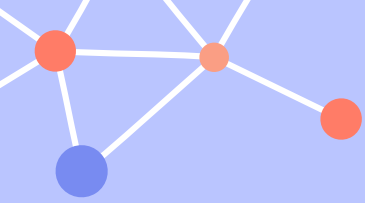
**Cuestiones Éticas:** Modificaciones en embriones o cambios heredables. La regulación y la ética juegan un papel crucial en el desarrollo de esta tecnología.



# Ediciones no deseadas

**Impacto Potencial:** Estas ediciones pueden resultar en mutaciones inesperadas que podrían tener consecuencias negativas, como la alteración de la función de genes no deseados o la activación de oncogenes.

**Mitigación:** Para minimizar los efectos off-target, *los investigadores están desarrollando métodos más precisos para guiar CRISPR-Cas9* y mejorar la especificidad de la edición genética. Esto incluye el uso de variantes de Cas9 y estrategias de diseño de guías más avanzadas.





# CONOCES HEMORED?

Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia

Home » News » GACETA MÉDICA: La CE aprueba la primera terapia génica con CRISPR/Cas9 para la ECF y la beta talasemia

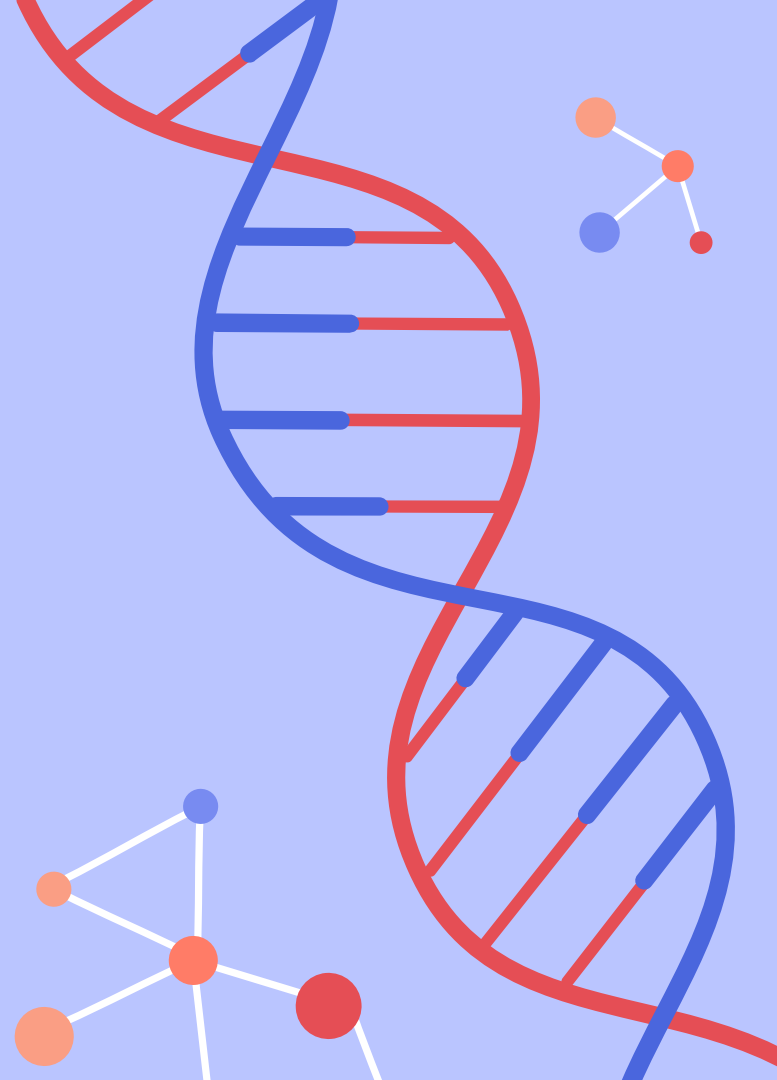
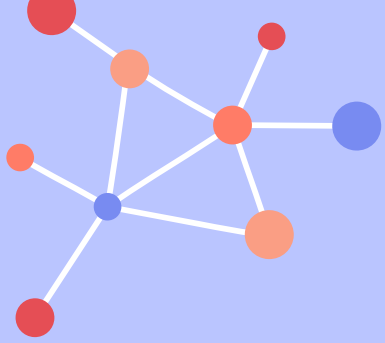
## GACETA MÉDICA: La CE aprueba la primera terapia génica con CRISPR/Cas9 para la ECF y la beta talasemia

Last Updated: Friday, 16 February 2024 13:46

Vertex Pharmaceuticals Incorporated ha anunciado que la Comisión Europea ha concedido la autorización condicional de comercialización para Casgevy (exagamglogene autotemcel [exacell]), una terapia de edición génica con CRISPR/Cas9. El tratamiento está aprobado para pacientes a partir de los 12 años con enfermedad de células falciformes (ECF) grave caracterizada por crisis vaso-oclusivas (CVO) recurrentes; o para el tratamiento de la beta talasemia dependiente de transfusiones (TDT) para los que el trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) es apropiado pero no se dispone de un donante de CMH emparentado con el complejo del antígeno leucocitario humano HLA idéntico.

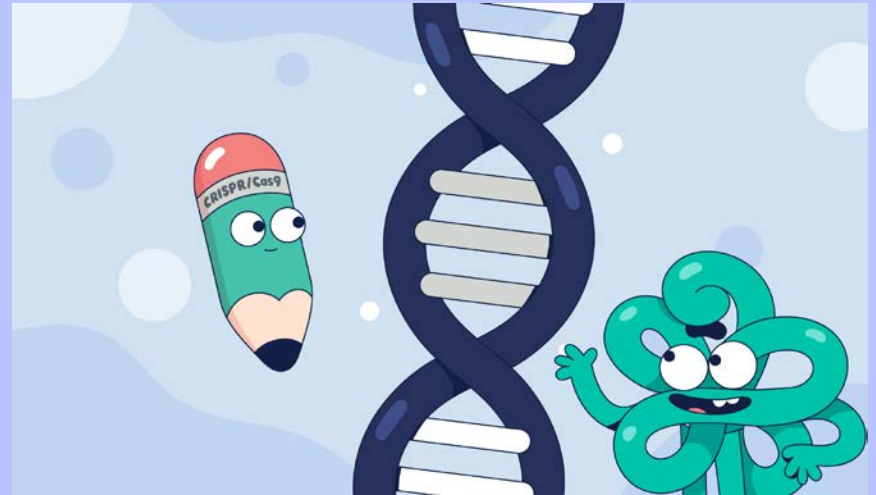


# Casgevy



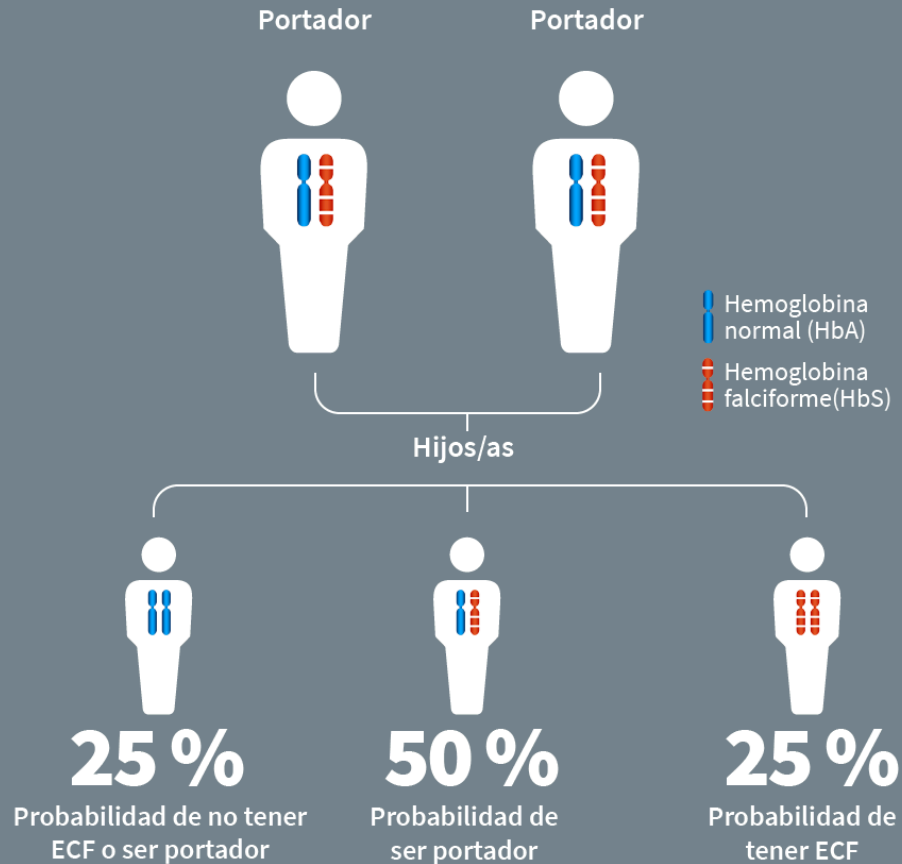
# Casgevvy

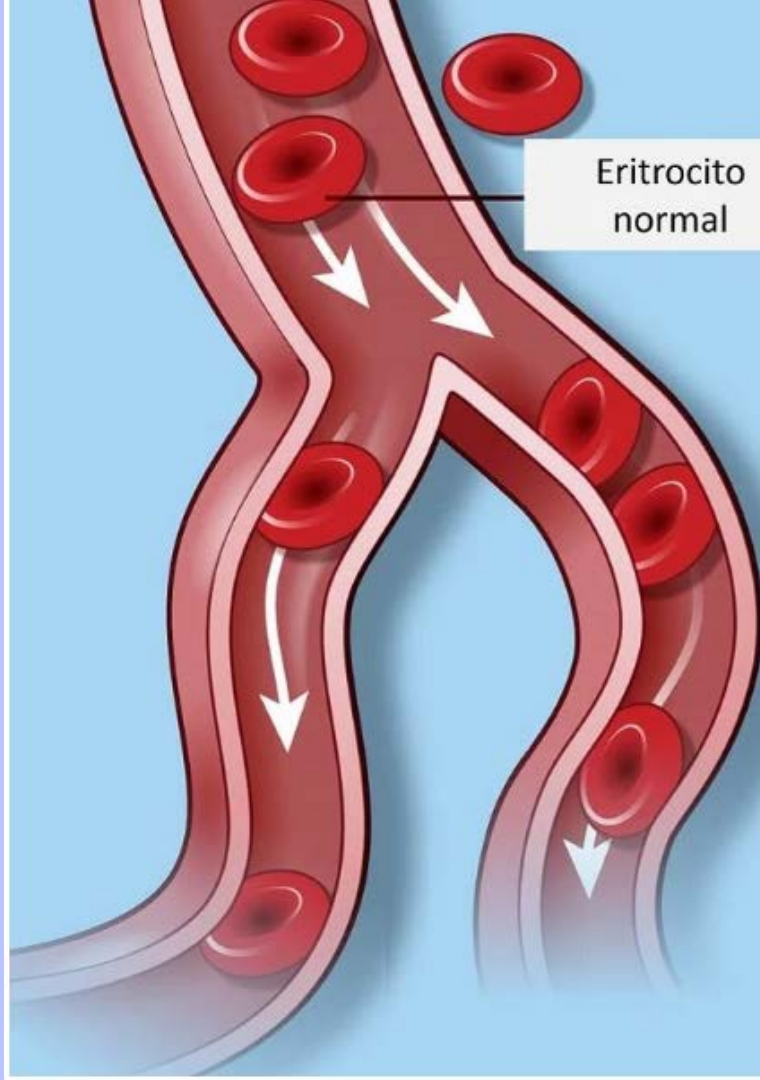
Es una terapia génica innovadora que utiliza la tecnología **CRISPR-Cas9** para corregir la mutación genética responsable de la **anemia de células falciformes y B-talasemia**.



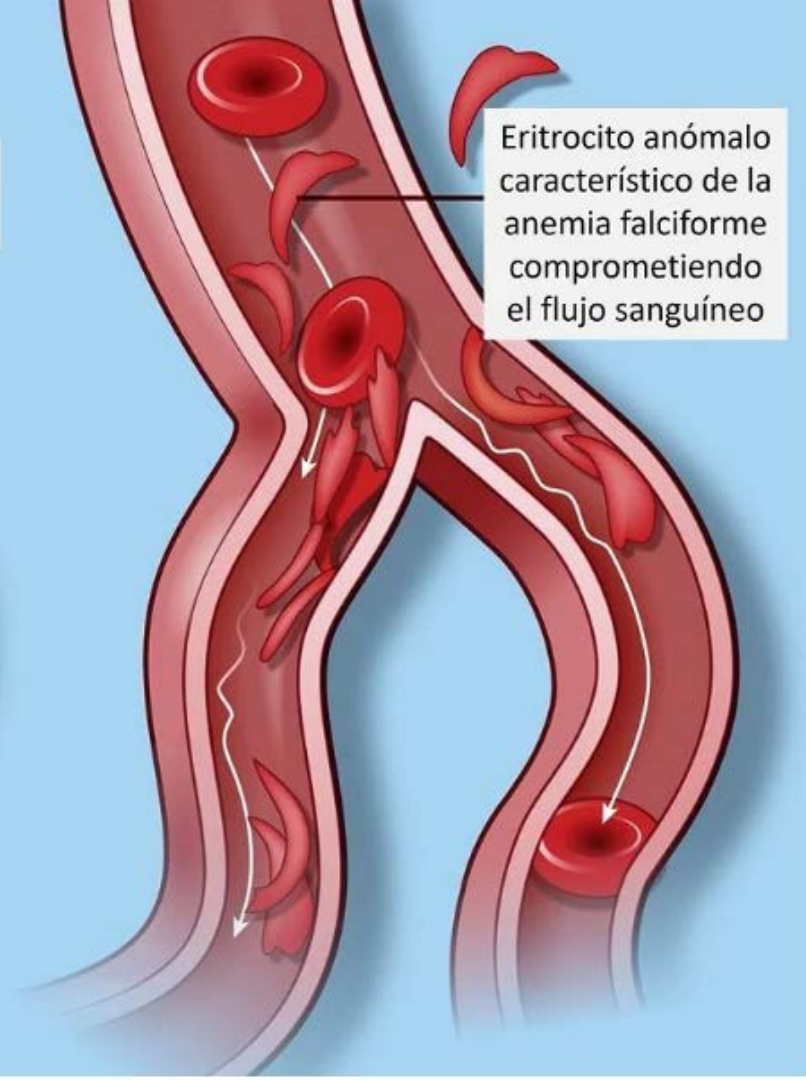
<b>Aspecto</b>	<b>Beta-Talasemia</b>	<b>Anemia de Células Falciformes</b>
<b>Gen Causante</b>	Gen HBB (cadena beta de hemoglobina)	Gen HBB (cadena beta de hemoglobina)
<b>Tipo de Mutación</b>	Mutaciones que afectan la producción de hemoglobina beta	Mutación que cambia glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta
<b>Producción de Hemoglobina</b>	Reducción de hemoglobina A, incremento de HbF y HbA2	Producción de hemoglobina S (HbS)
<b>Forma de Glóbulos Rojos</b>	Glóbulos rojos generalmente normales	Glóbulos rojos en forma de hoz
<b>Síntomas Clínicos</b>	Anemia severa, fatiga, palidez, deformidades óseas, sobrecarga de hierro	Crisis de dolor, anemia crónica, infecciones frecuentes, daño a órganos
<b>Tratamiento Principal</b>	Transfusiones de sangre, quelación de hierro, trasplante de células madre	Manejo del dolor, transfusiones de sangre, hidroxiurea, trasplante de células madre
<b>Herencia</b>	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva
<b>Complicaciones</b>	Sobrecarga de hierro, retraso en el crecimiento	Crisis vaso-oclusiva, daño a órganos, aumento de riesgo de accidente cerebrovascular
<b>Edad de Inicio de Síntomas</b>	Generalmente en la infancia	Generalmente en la infancia, aunque puede variar
<b>Impacto en la Vida</b>	Requiere manejo regular con transfusiones y medicamentos para quelación	Requiere manejo de crisis y tratamientos regulares para prevenir complicaciones

# Cómo la ECF puede ser transmitida de padres a hijos/as

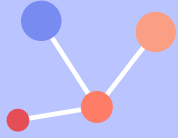




Eritrocito normal



Eritrocito anómalo característico de la anemia falciforme comprometiendo el flujo sanguíneo



# Proceso de administración:

## Extracción de Células (Autólogo)

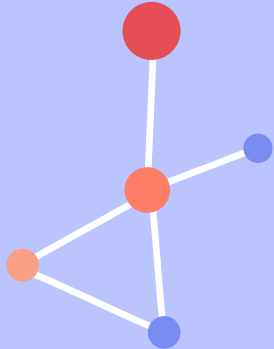
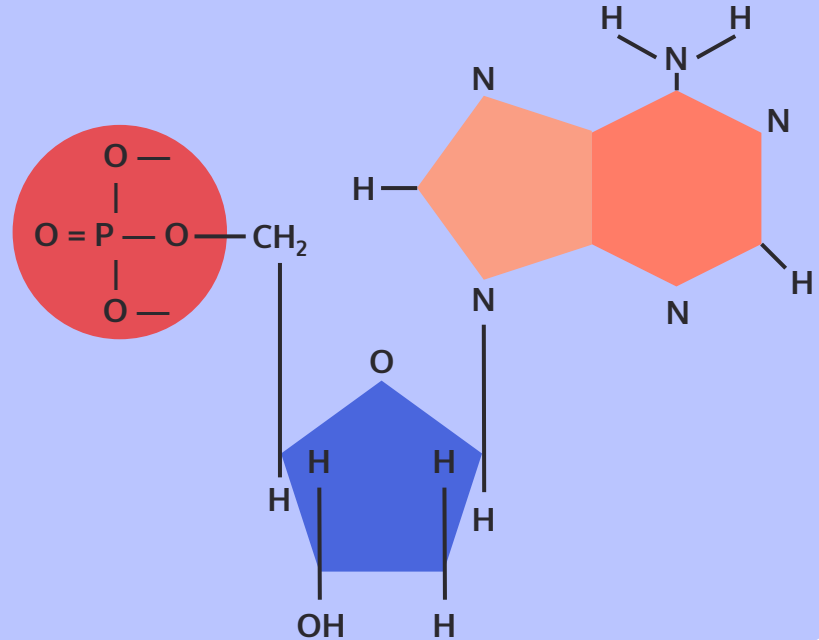
Se extraen las células madre hematopoyéticas del paciente.

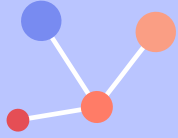
## Edición Genética

Se corrige la mutación en el ADN usando CRISPR-Cas9 en el laboratorio.

## Reintroducción:

Las células modificadas se reintroducen en el paciente, donde producen glóbulos rojos funcionales.



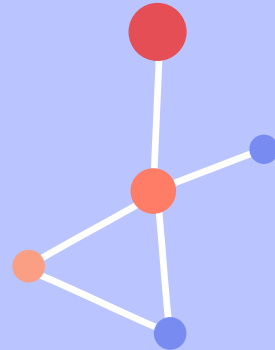


# Forma de administración:

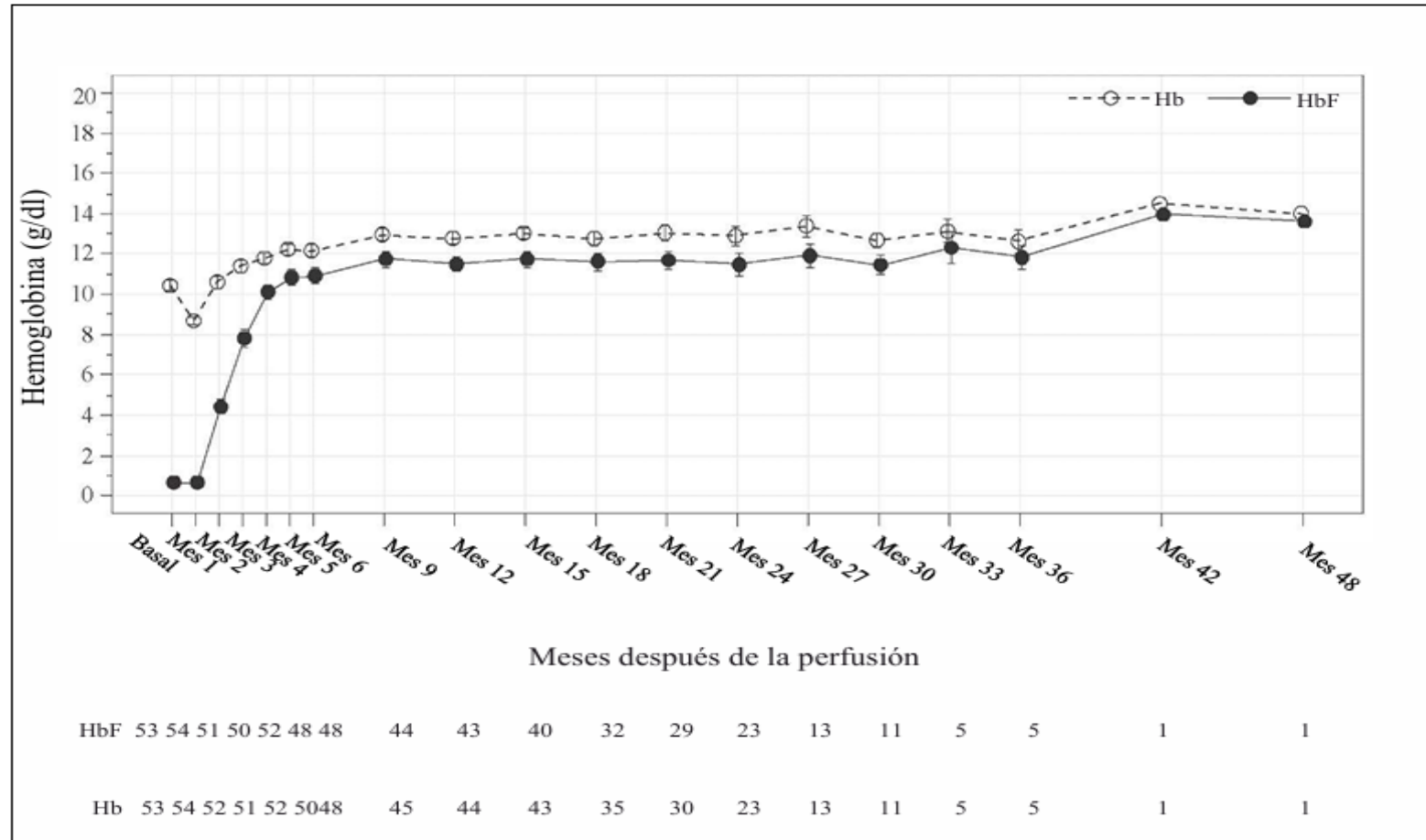
**Casgevy** debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado por un **médico con experiencia en trasplantes de CMH y en el tratamiento de pacientes con hemoglobinopatías  $\beta$** , y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con el medicamento.

Antes de iniciar la movilización, la aféresis y el acondicionamiento mieloablativo, se debe confirmar que el trasplante de **células madre hematopoyéticas es apropiado para el paciente.**

Los pacientes deben someterse a una movilización de **CMH CD34+** seguida de aféresis para aislar las células CD34+ para la elaboración del medicamento.



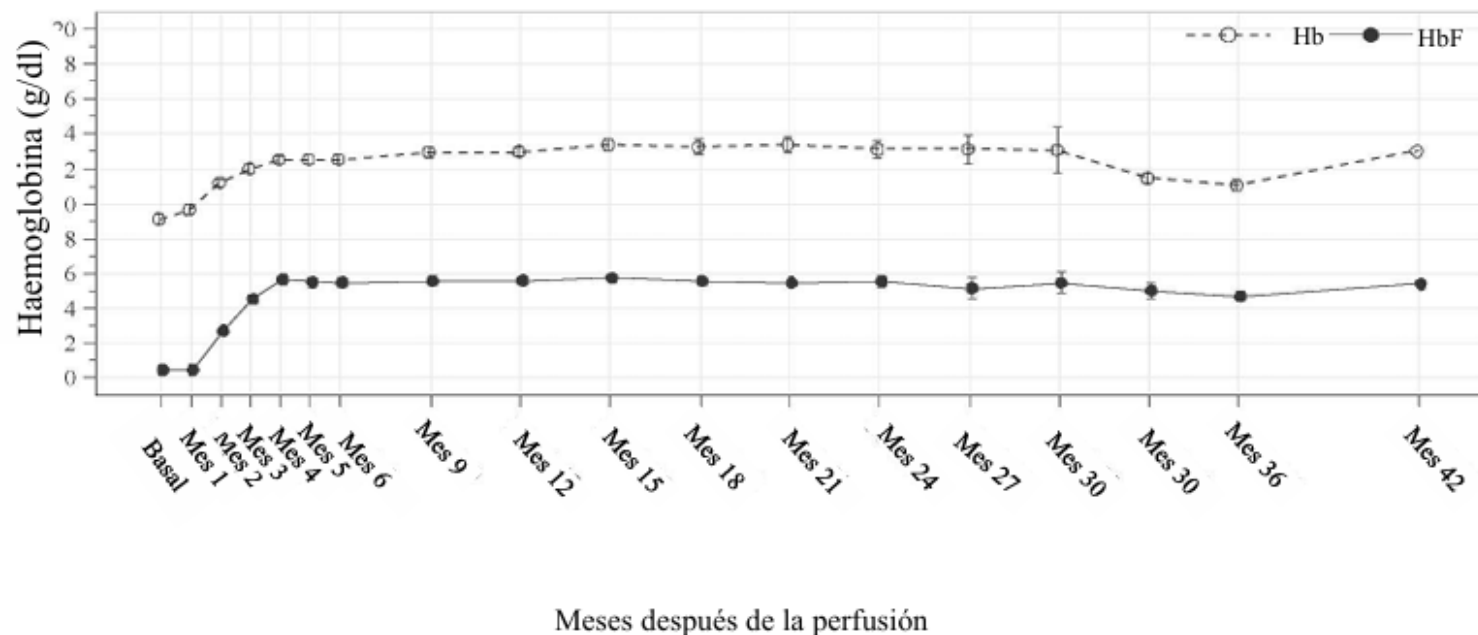
**Figura 1: Niveles medios de Hb total (g/dl) y HbF (g/dl) a lo largo del tiempo en pacientes con TDT**



Los valores medios se representan en la línea, la media + error estándar (SE) y los valores SE medios se representan como barras en cada visita. El número de pacientes con valores disponibles en las visitas correspondientes se muestra debajo de la figura.



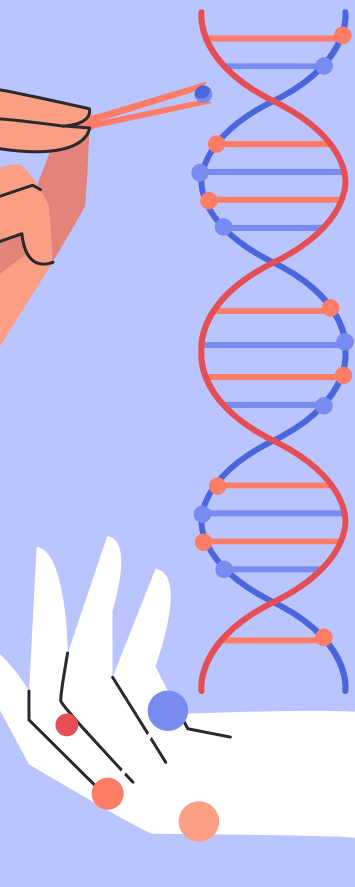
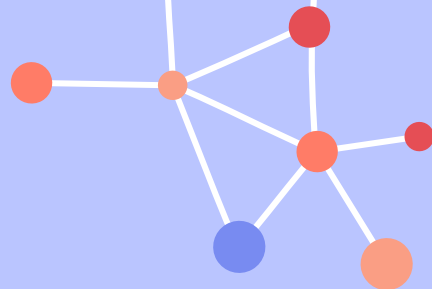
**Figura 2: Niveles medios de Hb total y HbF a lo largo del tiempo en pacientes con ACF**



HbF	42	42	42	41	40	38	37	33	29	29	20	16	15	7	5	2	2	1
Hb	42	42	42	41	40	39	37	33	29	29	20	16	15	7	5	2	2	1

Los valores medios se representan en la línea, la media + error estándar (SE) y los valores SE medios se representan como barras en cada visita. El número de pacientes con valores disponibles en las visitas correspondientes se muestra debajo de la figura.

# CONCLUSIONES



**-Resumen de aplicaciones:** CRISPR-Cas9 ha demostrado su valor en diversas áreas, incluyendo la medicina para tratar enfermedades genéticas, oncología para desarrollar terapias personalizadas, la agricultura para crear cultivos mejorados, y la biotecnología para optimizar procesos industriales.

**-Impacto Global:** La tecnología CRISPR-Cas9 está transformando el enfoque hacia la investigación y tratamiento de enfermedades, así como la producción agrícola y biotecnológica, con el potencial de generar avances significativos en estos campos.

**-Perspectivas Futuras:** El desarrollo continuo en la precisión de CRISPR-Cas9 y la expansión de sus aplicaciones futuras son prometedores. Sin embargo, es crucial abordar los desafíos éticos y regulatorios para garantizar un uso seguro y responsable de esta tecnología.





**With great power comes great responsibility.**

# Bibliografía

- Frangoul, H., Altshuler, D., Cappellini, D., Chen, Y.-S., Domm, J., Eustace, B., Foell, J., de la Fuente, J., Grupp, S., Handgretinger, R., Ho, T. W., Kattamis, A., Kernytsky, A., Lekstrom-Himes, J., Li, A., Locatelli, F., Mapara, M. Y., de Montalembert, M., Rondelli, D., ... & Corbacioglu, S. (2021). CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia. *The New England Journal of Medicine*, 384(3), 252-260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>
- Chávez-Jacobo, V. M. (2018). El sistema de edición genética CRISPR/Cas y su uso como antimicrobiano específico. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 21(2), e5. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.2.5>
- Tolosa, A. (2023, noviembre 21). Reino Unido aprueba la primera terapia CRISPR para una enfermedad genética. *Genética Médica News*. Recuperado de [https://genotopia.com/genetica\\_medica\\_news/reino-unido-aprueba-la-primer-terapia-crispr/](https://genotopia.com/genetica_medica_news/reino-unido-aprueba-la-primer-terapia-crispr/)
- Frangoul, H., Altshuler, D., Cappellini, M. D., Chen, Y.-S., Domm, J., Eustace, B. K., Foell, J., ... & Corbacioglu, S. (2021). CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia. *The New England Journal of Medicine*, 384(3), 252-260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>
- Encina Silva, G. (2022). Avances en terapia génica en humanos: Algunos conceptos básicos y un recorrido histórico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(2), 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.03.001>
- [La importancia de la genética y el ADN en la salud - Eurofins Megalab Canarias \(lgs-analysis.es\)](https://www.eurofins.com/es/la-importancia-de-la-genetica-y-el-adn-en-la-salud)
- Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2014). The CRISPR-Cas9 system for genome editing. *Science*, 346(6213), 1258096. <https://doi.org/10.1126/science.1258096>
- Zhang, Y., & Chen, C. (2019). CRISPR/Cas9-mediated gene editing for biotechnology applications. *Biotechnology Advances*, 37(1), 107-124. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.12.005>
- Snyder, A., & Gagnon, J. A. (2021). CRISPR-Cas9 for cancer research and treatment. *Nature Reviews Cancer*, 21(1), 47-60. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00425-x>
- [anx\\_161728\\_es.pdf \(europa.eu\)](https://www.europa.eu/press-room/media/30612/attachment/data/1/attachment_data/file/114116/anx_161728_es.pdf)