

Demostrada la capacidad terapéutica de CRISPR en ratones con leucemia mieloide crónica

- Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer logran interrumpir la secuencia del gen BCR/ABL y reestablecer la hematopoyesis normal en un modelo de trasplante de médula ósea en ratón. El gen BCR/ABL es responsable de la transformación maligna y del desarrollo de la leucemia mielode crónica.
- El trabajo realizado por Elena Vuelta, bajo la dirección de los Drs. Sánchez Martín y García-Tuñón Llanio ha sido publicado en *The CRISPR Journal*.

Uno de los objetivos que persigue la comunidad científica es eliminar los oncogenes que dirigen el cáncer humano mediante la aplicación de la tecnología CRISPR/Cas9 de forma eficaz. Esta terapia elimina la causa primera del desarrollo de distintos tipos de cáncer, por lo que la eficacia del tratamiento es mayor que otros tratamientos actuales.

Las células madre mieloides pueden convertirse en tres tipos de células maduras de la sangre: en glóbulos rojos, en glóbulos blancos (salvo en linfocitos) o en plaquetas. Cuando se produce una transformación de células madre mieloides sanas a cancerígenas se debe a un cambio genético. Dicha mutación genética consiste en una translocación cromosómica, es decir, dos cromosomas intercambian la secuencia de ADN. La comunidad científica ha constatado que a partir del cambio de posición de t(9;22) (q34;q11) se genera el oncogén de fusión BCR-ABL, por consiguiente estas células cancerígenas cuentan con este gen anormal (BCR-ABL). También se ha constatado que esta mutación se produce cuando las células mieloides aún son inmaduras.

Determinadas mutaciones genéticas acaban provocando una respuesta distinta del organismo, y en ocasiones están en el origen de distintas patologías. En el caso de las neoplasias mieloproliferativas la médula ósea genera demasiados glóbulos rojos, blancos o plaquetas.

Las proteínas de fusión originadas, como consecuencia de las translocaciones cromosómicas mencionadas, dirigen gran variedad de hemopatías malignas como la leucemia mieloide crónica. En concreto, el oncogén de fusión BCR-ABL codifica una oncoproteína que es la responsable de la transformación maligna y del desarrollo de la leucemia mieloide crónica.

Por esta razón, el tratamiento actual de la leucemia mieloide crónica se basa en fármacos que inhiben la actividad de estas proteínas de fusión. Una de las dificultades actuales de la asistencia médica de la leucemia mieloide crónica es que debido a que el fármaco que inhibe la actividad de la proteína codificadas por BCR-ABL se debe administrar constantemente al paciente, acaban apareciendo resistencias y el fármaco deja de tener eficacia. En consecuencia, la única alternativa terapéutica para este tipo de leucemia es el trasplante de médula ósea, con la complejidad que conlleva.

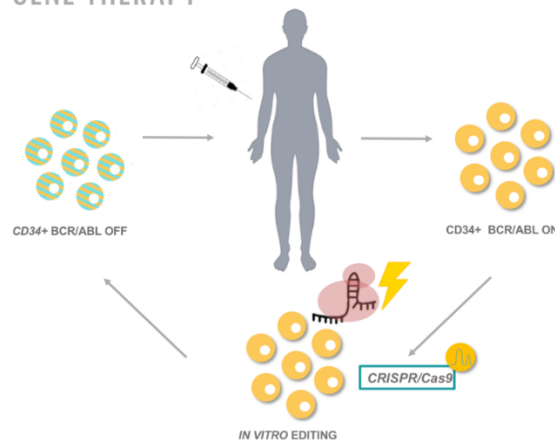
Recientemente la tecnología de edición del genoma con nucleasas CRISPR/Cas9 ha iniciado una nueva era en los tratamientos de las enfermedades provocadas por eventos genéticos, que permite superar las limitaciones y bajo rendimiento de herramientas previas para la terapia génica.

El trabajo realizado por la investigadora Elena Vuelta Ramos, autora principal del trabajo, en el grupo de investigación dirigido por los doctores Sánchez Martín y García-Tuñón Llanio, en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC, centro mixto de la Universidad de Salamanca y el CSIC), constituye la prueba de la capacidad terapéutica de esta tecnología para eliminar la expresión del oncogén responsable de la malignidad de las células de la

leucemia mieloide crónica. Mediante el uso del sistema CRISPR/Cas9, los investigadores han conseguido interrumpir la secuencia del gen humano de BCR/ABL, evitando así su expresión en las células madre hematopoyéticas, consiguiendo restablecer la hematopoyesis normal, en un modelo de trasplante de médula ósea en ratón.

De esta manera se abre la posibilidad de extraer las células madre hematopoyéticas de un paciente con leucemia, editar su genoma "in vitro" para luego realizar un autotrasplante, consiguiendo finalmente la regeneración de la hematopoyesis normal. Los resultados obtenidos por este grupo de investigación demuestran el potencial terapéutico que tiene esta nueva tecnología en algunos tipos de tumores como las leucemias, y constituyen un nuevo avance hacia la posibilidad de su aplicación clínica.

BCR/ABL: GENE THERAPY



Los resultados de esta investigación han sido publicados en The CRISPR Journal. (Vuelta E, Ordoñez JL, Alonso-Pérez V, Méndez L, Hernández-Carabias P, Saldaña R, Sevilla J, Sebastián E, Muntión S, Sánchez-Guijo F, Hernández-Rivas JM, García-Tuñón I, Sánchez-Martín M. CRISPR-Cas9 Technology as a Tool to Target Gene Drivers in Cancer: Proof of Concept and New Opportunities to Treat Chronic Myeloid Leukemia. CRISPR J. 2021 Aug;4(4):519-535. doi: 10.1089/crispr.2021.0009. PMID: 34406033) y ha sido financiado por el ISCIII-Fondos Feder (ref. PI17/01895), y la asociación Bomberos Ayudan "Jabones Solidarios para Daniel".