

## **Editando nuestras mutaciones Rett ([LINK](#))**

Por Monica Coenraads | 26 de octubre de 2017

Hasta que sepamos qué forma tomará la cura del Rett, es crítico seguir múltiples estrategias en paralelo. Así que, además de financiar el desarrollo de la primera generación de terapias genéticas para el Síndrome de Rett, que ahora está siguiendo AveXis, RSRT apoya de manera paralela el desarrollo de potenciales terapias futuras que también se focalizan en el MECP2. Una de estas aproximaciones, la edición de ARN, que forma parte de nuestro [Roadmap to a Cure](#), ha dado un importante paso adelante.

Gail Mandel, miembro tanto del [Consortio MECP2](#) como del [Consortio de Terapia Genética](#) ha publicado recientemente un artículo en el que provee prueba de principio para reparar las mutaciones del Síndrome de Rett como alternativa al reemplazo de genes. El estudio, publicado en [Proceedings of the National Academy of Sciences](#), demuestra la capacidad de una encima modificada para reparar una clase de mutaciones que causan el Síndrome de Rett en las personas.

Muchos de vosotros recordareis de la biología de la escuela o de la universidad que el ADN está compuesto de cuatro bases de nucleótidos: timina (T), citosina (C), guanina (G) y adenina (A). Muchas de las mutaciones que causan el Síndrome de Rett son mutaciones puntuales, es decir, que cambian solo uno de los nucleótidos en la secuencia de ADN del MECP2.

Un enfoque terapéutico obvio sería corregir el error en la secuenciación de ADN usando CRISPR o enfoques de edición genética. Aunque es posible editar el ADN en algunos tejidos, todavía no es posible editar y corregir ADN de manera efectiva en el cerebro humano. Estamos siguiendo muy de cerca este campo de investigación que evoluciona tan rápido e intentamos explotar los avances tan rápido como ocurren.

En vez de editar el ADN, el laboratorio Mandel ha sido el primero en enfocarse en la edición y en la corrección funcional de una mutación puntual en el paso intermedio de ARN, después de que el ARN sea transcrito del ADN pero antes de que el ARN se traduzca en proteína. El objetivo es producir una proteína MeCP2 de funcionalidad normal. Para conseguir esto, lo primero que hizo el laboratorio Mandel es lograr una encima que se dirija y corrija una mutación puntual específica del Rett donde G está incorrectamente copiada como una A. La han llamado la encima optimizada Editase. Lo siguiente que han hecho es demostrar que tres mutaciones G a A diferentes que causan el Síndrome de Rett en humanos se podrían corregir con una Editase optimizada.

Para ensayar si Editase puede reparar el ARN MeCP2 en un animal vivo, el laboratorio Mandel creó un nuevo modelo de ratón con Síndrome de Rett que contuviera la mutación humana relevante R106Q. Editase pudo reparar y corregir la mutación en más del 70% de las neuronas.

La mutación R106Q causa dos déficits clave: 1) menos proteína MeCP2 expresada y 2) la proteína mutada no se incorpora al ADN. Lo que es más importante: tras el tratamiento con

Editase, ambos déficits fueron restablecidos. Actualmente el laboratorio está avanzando en experimentar la capacidad de Editase de revertir los síntomas en ratones con esta mutación Rett.

Aunque estas mutaciones de G a A son raras, este estudio da una importante prueba de principio de que el ARN es capaz de corregir mutaciones de Rett. Hay otras enzimas capaces de editar y corregir otras mutaciones a nivel del ARN y en el futuro puede que sea posible usar esta misma estrategia para corregir muchas de las mutaciones más comunes. Ahora que la edición de ARN se ha probado que funcional en un modelo de enfermedad celular, vamos a animar y financiar investigaciones adicionales para avanzar en este enfoque terapéutico para curar el Síndrome de Rett.

Este es el mejor ejemplo de cómo los fondos que consiguen las familias afectadas para RSRT nos permiten atacar estratégicamente al Síndrome de Rett desde todos los ángulos. Gracias a todos nuestros generosos benefactores por hacer posible este importante trabajo.