



La terapia génica, con tecnologías clave como CRISPR, sigue abriendo opciones terapéuticas para las enfermedades raras

- La Unidad de Terapia Génica del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del ISCIII estudia diferentes opciones para desarrollar tratamientos, destinados principalmente a patologías monogénicas y utilizando herramientas como la edición genética, que permite modificar el ADN y reparar el daño genético.
- Este martes 28 de febrero se celebra un nuevo Día Mundial de las Enfermedades Raras, un grupo de miles de patologías de escasa prevalencia que afectan a 3,5 millones de personas en España, y que en muchos casos carecen de diagnóstico y de tratamiento.

27 de febrero de 2023. Este martes, como cada 28 de febrero, se celebra el Día Mundial de las Enfermedades Raras, patologías que, se estima, afectan a más de tres millones y medio de personas en España. Se denomina enfermedad rara a aquella cuya prevalencia es menor de cinco personas por cada 10.000 habitantes, pero el hecho de que existan tantas enfermedades raras -miles- deriva en una incidencia global importante. Muchas de estas enfermedades no tienen tratamiento, y muchos casos no están diagnosticados, aunque los avances biomédicos en los últimos años están permitiendo desarrollar nuevas terapias y mejoras para la calidad de vida de las personas afectadas.

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) tiene entre sus centros propios el Instituto de [Investigación de Enfermedades Raras \(IIER\)](#), que cuenta con en su Área de Genética Humana con una Unidad de Terapia Génica, dirigida por el investigador Ignacio Pérez de Castro. Las terapias génicas son tratamientos basados en la introducción o modificación de genes específicos en las células del paciente para combatir ciertas enfermedades. Una de las líneas de investigación más destacadas de la unidad dirigida por Pérez de Castro está centrada en el uso de la tecnología CRISPR, una herramienta para editar genes que está abriendo nuevas posibilidades para avanzar en el tratamiento de muchas enfermedades raras. El investigador lo explica [en este vídeo](#), disponible en el canal de Youtube del Instituto.

Las denominadas secuencias CRISPR, originalmente descritas por el investigador español Francis Mojica hace casi 20 años, son fragmentos de ADN que forman parte del sistema inmunitario que algunas bacterias utilizan para luchar contra infecciones causadas por virus. Tras el hallazgo de Mojica se descubrió que esta maquinaria bacteriana permite editar el ADN de eucariotas, es decir, modificarlo, copiarlo y pegarlo, para tratar de reparar alteraciones genéticas que provocan enfermedades.

Enfermedades causadas por defectos en un solo gen

El impacto en la medicina de la tecnología CRISPR está siendo muy significativo, explica Ignacio Pérez de Castro: “Es especialmente útil en las enfermedades de origen genético y, dado que más del 80% de las enfermedades raras son de ese tipo, CRISPR se ha convertido en una de las herramientas favoritas para quienes buscamos su cura”. Dentro de las enfermedades raras de origen genético, muchas están provocadas por defectos en un solo gen -enfermedades monogénicas-, y es en estos casos en los que CRISPR tiene más posibilidades de resultar eficaz.

“Un cambio en un solo nucleótido, entre los más de 30.000 millones que tienen nuestras células, es el causante de muchas enfermedades raras”, señala Pérez de Castro. “CRISPR nos permite editar el ADN y, por ejemplo, cambiar ese nucleótido erróneo y, bien convertirlo en uno normal modificándolo, bien eliminarlo de manera selectiva, para tratar de solucionar el daño genético que está provocando la enfermedad rara”, añade el investigador del ISCIII.

Cuando aparece la posibilidad de desarrollar un nuevo tratamiento, por ejemplo basado en esta tecnología CRISPR, es necesario hacer pruebas preclínicas antes de probarlo en personas. De esta manera, la Unidad dirigida por el científico del ISCIII utiliza modelos celulares -experimentos con células realizados en laboratorio- y modelos animales para tratar de acercar la realización de ensayos clínicos en pacientes afectados de estas enfermedades. Para llevar a cabo este

trabajo, el equipo de Pérez de Castro se centra en algunas de estas enfermedades raras, por ejemplo los tumores de la granulosa ovárica y la distrofia muscular congénita asociada al gen LMNA.

Estas dos enfermedades raras están asociadas a mutaciones puntuales en un único gen. En el caso de los tumores de célula de la granulosa, que suponen el 5% de los cánceres de ovario, se trata de una mutación denominada C134W, que afecta a un gen llamado FOXL2. Con respecto a distrofia muscular citada, la mutación que la provoca, R249W, afecta al gen LMNA. “Lo que hacemos es trabajar con modelos animales portadores de la mutación asociada a la enfermedad para poder buscar terapias y ponerlas a prueba”, explica Pérez de Castro. En ambos casos, el modelo animal en el que se investiga ‘imita’ el desarrollo de la enfermedad en personas, lo que facilita la posibilidad de observar la eficacia de la terapia y el posible desarrollo de ensayos clínicos en pacientes.

Diferentes vías de investigación

La hipótesis con la que trabaja el equipo del ISCIII en el estudio de los tumores de células de la granulosa supone que se puede usar la tecnología CRISPR para destruir el alelo portador de la mutación FOXL2-C134W, lo que tendría un efecto terapéuticamente beneficioso. Los estudios realizados en la única línea celular que existe procedente de este tipo de tumores ya han confirmado esta hipótesis, ya que las células en las que destruimos el alelo mutante ven disminuidas de forma significativa sus propiedades malignas.

Además, las células resultantes una vez aplicada la herramienta CRISPR han permitido encontrar compuestos que inducen efectos terapéuticos similares, y que podrían utilizarse en el tratamiento de esta enfermedad. El siguiente paso, tras el trabajo con modelos celulares, es analizar esta posible terapia en modelos de ratón generados como ‘avatar’ de los pacientes que padecen esta enfermedad.

En el caso de la distrofia muscular congénita asociada a LMNA, el [laboratorio de Pérez de Castro](#) ha utilizado tres aproximaciones diferentes de terapia génica. El uso de la tecnología CRISPR y de guías específicas de la mutación ha permitido destruir el alelo portador de la mutación R249W, manteniendo intacto el otro alelo que permite funcionar al gen. Tanto en células animales como humanas, este acercamiento ha permitido revertir las propiedades celulares malignas asociadas a la mutación. Los estudios realizados en modelos ‘avatar’ de ratón han confirmado las posibilidades de esta terapia, duplicando la supervivencia de los animales tratados con CRISPR para reparar el alelo dañado, en comparación con los ratones no tratados.

Las otras dos aproximaciones de terapia génica utilizadas, basadas en reemplazamiento o inserción de gen exógeno mediada por CRISPR, han confirmado también buenos resultados en modelos celulares y animales, prolongando la vida de los ratones 'avatar'. Las posibilidades de estas tres aproximaciones terapéuticas se están confirmando en nuevos modelos animales como paso previo antes de pasar a futuros ensayos clínicos con personas.

Sobre el IIER-ISCIH

El Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), al que pertenece la Unidad de Terapia Génica dirigida por Pérez de Castro, cuenta con otras unidades que cubren otras necesidades de investigación en estas patologías, como las Unidades de Genética Molecular, Biotecnología Celular, Epigenética, Modelos y Tumores Sólidos Infantiles y Terapias Farmacológicas.

Además del Área de Genética Humana, el IIER-ISCIH cuenta con un Área de Epidemiología, que estudia cuestiones como el [síndrome del aceite tóxico](#) y las [anomalías congénitas](#), y con diversos programas complementarios, como el de Diagnóstico Genético, el de [Casos sin Diagnóstico](#), el [Biobanco](#) y el [Registro de Pacientes con Enfermedades Raras](#). Los diferentes departamentos del IIER-ISCIH colaboran con sociedades médicas, centros sanitarios y de investigación, y asociaciones de pacientes para reforzar su labor de investigación.

