XV Simposio de Investigación
Genética Médica

TERAPIA GÉNICA CRISPR-DCAS9 PARA LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Baeza Pacheco Camila María, Díaz Ramírez María del Pilar y García Espinosa Montserrat
Universidad Marista de Mérida

Palabras clave: Enfermedad de Huntington; CRISPR/dCas9; gen *HTT*; metilación del ADN.

ANTECEDENTES: La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo hereditario de transmisión autosómica dominante, causado por la expansión de repeticiones del trinucleótido CAG del gen *HTT*. Esta alteración produce una huntingtina anómala asociada con disfunción celular y degeneración neuronal progresiva con manifestaciones motoras, cognitivas y psiquiátricas. Los tratamientos disponibles se orientan principalmente al control de los síntomas. Aunque algunas estrategias han reducido la huntingtina anómala, esto no demuestra que pueda detenerse la progresión clínica[1].

OBJETIVOS: Describir el potencial terapéutico y las limitaciones de CRISPR/dCas9 para regular la expresión de *HTT* y explorar su posible utilidad en tratamientos dirigidos a la causa molecular de la enfermedad.

MÉTODOS: Se realizó una revisión documental de literatura científica mediante búsquedas en PubMed sobre enfermedad de Huntington, terapia génica, silenciamiento de *HTT* y el uso de CRISPR-Cas9. Finalmente, se analizó un estudio experimental que utilizó el sistema CRISPR-dCas9[2].

RESULTADOS: El estudio analizado muestra que dCas9-DNMT3A se dirigió a las regiones upstream, promotora, intragénica y downstream de *HTT*. La expresión del ARNm se evaluó a los 7 y 30 días mediante RT-qPCR, y los cambios de metilación mediante pirosecuenciación. Los resultados mostraron reducciones cuya magnitud y persistencia dependieron de la región. La combinación de guías produjo una disminución aproximada del 50 % a los 7 días, pero el efecto disminuyó a cerca del 20 % al día 30. Las regiones upstream y promotora mostraron un silenciamiento más sostenido, con reducciones aproximadas del 19–20 % al día 30[2].

DISCUSIÓN: Los resultados todavía no demuestran beneficios terapéuticos. Se requieren estudios en modelos neuronales para evaluar su duración, selectividad y seguridad, procurando reducir la huntingtina anómala sin comprometer las funciones esenciales de la proteína normal[2].

CONCLUSIÓN: CRISPR/dCas9-DNMT3A constituye una estrategia experimental prometedora para disminuir la expresión de *HTT* sin cortar directamente el ADN. No obstante, el estudio se limitó a células HEK293T y a un seguimiento de 30 días. Se requieren estudios adicionales para corroborar la especificidad y seguridad del silenciamiento epigenético antes de considerar una aplicación clínica. También deben estudiarse los riesgos potenciales, incluidos los efectos fuera del objetivo y la citotoxicidad.

REFERENCIAS

1. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, et al. Targeting huntingtin expression in patients with Huntington's disease. N Engl J Med [Internet]. 2019;380(24):2307–16.
2. Tay YL, Thomson SB, Hnatova S, Ng S, Teo SR, McCallum R, et al. Silencing of human HTT by targeted CRISPR/dCas9-mediated epigenetic editing. J Huntingtons Dis [Internet]. 2026;15(3):399–407.