XV Simposio de Investigación
Genética Médica

# TERAPIA GÉNICA AAV-K55-GRDC24 DIRIGIDA AL GEN NF1 EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Luis Miguel Interian Magaña, Bruno Pinzón Tapia, Linda Nicole Ugarte López
Universidad Marista de Mérida

**Palabras Clave: Neurofibromatosis tipo 1, Neurofibromina, AAV-NF, GRD.**

**Introducción.** La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una de las enfermedades monogénicas más frecuentes (1 en 3000), autosómica dominante y con cerca de la mitad de casos *de novo*. Resulta de variantes patogénicas en *NF1* (17q11.2), que codifica la neurofibromina, reguladora negativa de RAS; su pérdida sostiene la cascada RAS-MEK-ERK y origina neurofibromas, tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos (MPNST) y gliomas[1]. Los inhibidores de MEK1/2, único tratamiento aprobado, actúan corriente abajo sin restituir la proteína[1,2]. La terapia génica aborda la causa, pero el gen supera los 8400 pb, más de lo que empaquetan los vectores adenoasociados (AAV) y los serotipos naturales carecen de tropismo tumoral[1].

**Objetivos.** Describir la terapia génica AAV-NF como estrategia dirigida a la causa molecular de la NF1 a partir de Bai *et al.*[1]: exponer el desarrollo del vector, explicar su mecanismo sobre la vía RAS/MAPK y describir sus resultados preclínicos y sus limitaciones.

**Métodos.** Revisión documental descriptiva, transversal, observacional y retrospectiva centrada en Bai et al.[1], con búsqueda en PubMed (septiembre-octubre de 2026) sobre reemplazo genético con vectores AAV dirigidos a *NF1*; análisis cualitativo, sin tratamiento estadístico propio.

**Resultados.** Ambos obstáculos se abordaron por separado. Para la capacidad de empaquetamiento se diseñó GRDC24, un dominio relacionado con GAP (GRD) truncado de 333 aminoácidos fusionado al extremo carboxilo de KRAS4B, que ancla la proteína a la membrana plasmática, donde reside RAS. El transgén inhibió la vía RAS-MEK-ERK, indujo apoptosis en células *NF1* nulas y restauró la diferenciación hacia células de Schwann[1]. Para la entrega se generó el vector AAV-K55 por evolución dirigida, combinando la mezcla de ADN de cápsides con la selección de una biblioteca de péptidos expresada en *E. coli* e insertada en la cápside, sometida a rondas sucesivas en xenoinjertos. El AAV-K55 mostró captación hepática reducida frente a los serotipos naturales y una transducción tumoral del 20 al 60 % según el modelo. Una dosis única frenó el crecimiento tumoral de forma transitoria, mientras que una segunda administración sostuvo la respuesta[1].

**Discusión y Conclusión.** El tamaño del gen deja de ser un obstáculo definitivo cuando se identifica y reconstituye el dominio funcional esencial, y la evolución dirigida permite obtener cápsides con un tropismo que los serotipos naturales no ofrecen. La estrategia actúa sobre la causa genética y muestra efecto en MPNST, tumores sin tratamiento eficaz[1,2]. Permanece, sin embargo, en fase preclínica: se desconoce el receptor celular de K55, parte de la población presenta inmunidad previa frente a los AAV, lo que compromete la readministración que el modelo requirió, y falta validar su seguridad en primates[1].

**Referencias**

1. Bai, R.-Y., Shi, J., Liu, J., Sun, N., Lu, Y., Chen, X., Xu, M., Lim, H., Li, Y., Xu, H., Weisgerber, K., Ren, Z., Pratilas, C. A., Blakeley, J. O., Fishel, M. L., Carrió, M., Serra, E., & Staedtke, V. (2025). Development of an adeno-associated virus vector for gene replacement therapy of NF1-related tumors. Nature Communications, 16, Article 8594. https://doi.org/10.1038/s41467-025-63619-4
2. Báez-Flores J, Rodríguez-Martín M, Lacal J. The therapeutic potential of neurofibromin signaling pathways and binding partners. Commun Biol. 2023;6(1):436. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s42003-023-04815-0