Un grupo de investigadores de todo el mundo logra revertir mediante terapia génica el efecto de una mutación en el gen de COL6A1 que causa distrofia muscular

Dr. Eduard Goñalons, Asesor Científico, Fundación Noelia

En un reciente artículo, el Dr. Carsten Bönnemann del NIND[1] de EEUU nos muestra cómo se ha logrado revertir el efecto de una mutación patológica del gen de la cadena alfa-1 del colágeno-6 (COL6A1) en células procedentes de pacientes con distrofia muscular por déficit de colágeno 6.

El artículo viene firmado por numerosos investigadores de hasta 20 centros de todo el mundo (desde EEUU hasta Australia), entre los que se cuenta nuestra colaboradora, la Dra. Cecilia Jiménez-Mallebrera, del Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona,

Como marco de referencia de los resultados que presentan, recordemos que los genes se encuentran codificados en el ADN. Para producir la proteína correspondiente, es necesario primero transcribir la información del ADN a un mensajero de ARN (ARNm) el cual, antes de ser leído por la maquinaria de síntesis de proteínas,debe pasar por un proceso de maduración en el que se cortan las partes sobrantes que no contienen información. En este caso específico, la mutación estudiada provoca que, durante el proceso de maduración, una parte que debería eliminarse permanezca en el mensajero. Esto provoca que la proteína resultante contenga un fragmento adicional que impide que lleve a cabo su función de manera adecuada.

Por medio de dos tipos distintos de terapia génica, uno con un efecto temporal y el otro de carácter más definitivo, los investigadores han logrado revertir el efecto de la mutación, la cual resulta ser bastante frecuente entre los pacientes que sufren una alteración del COL6A1, en fibroblastos procedentes de biopsias de pacientes.

Como primer abordaje, se han utilizado oligonucleótidos específicos (pequeñas secuencias de ADN) que, inyectados en el núcleo de las células, son capaces de producir un ARN complementario del mensajero del gen defectuoso de COL6A1. Este fragmento de ARN interfiere en el proceso de maduración del mensajero defectuoso del COL6A1 y logra que la maquinaria de corte ignore el fragmento adicional (que es el que provoca que el COL6 sea disfuncional) y produzca mayormente mensajeros maduros con la secuencia correcta. El resultado es que la matriz extracelular recuperauna estructura muy parecida a la de una célula sana, con fibrillas de colágeno mucho más gruesas y largas que las células que expresan la mutación.

No obstante, si pensamos en la aplicabilidad clínica de esta terapia, dado que los fibroblastos no viven para siempre, cuando mueren, con ellos desaparece el fragmento de ADN terapéutico que les hemos inyectado, por lo que será necesario administrarlo repetidamente al paciente para mantener el efecto.

Por esta razón, el grupo de investigadores ha trabajado en otro abordaje, más arriesgado pero a la vez más definitivo, que consiste, no en subsanar el proceso de maduración del mensajero defectuoso sino en ir directamente a la fuente y corregir la mutación en el ADN.

Para lograrlo, han diseñado un sistema específico basado en la tecnología CRISPR/Cas9 que corta y extrae el fragmento de ADN que incluye la mutación. Dado que ésta se encuentra en una región del ADN que no contiene información (sino que es una parte que se pierde durante el proceso de maduración del mensajero) se puede esperar que la extracción de esta pequeña parte del genoma no cause alteraciones de la producción de COL6. En efecto, una vez eliminada este pequeño fragmento, se ha observado que los niveles de producción de colágeno de las células son completamente normales, habiéndose reducido significativamente la presencia de la proteína defectuosa.

Aunque estos resultados se hanconseguido *in vitro* y no en pacientes y el efecto no es del 100%, demuestran que es posible revertir los efectos de una mutación mediante aproximaciones terapéuticas y, por tanto, constituyen un extraordinario avance en el desarrollo de terapias génicas orientadas a bloquear o corregir la expresión de genes defectuosos que causan enfermedades genéticas.

Artículo original:
V. Bolduc et al. A recurrent COL6A1 pseudoexon insertion causes muscular dystrophy and is effectively targeted by splice-correction therapies. JCI Insight. 2019;4(6):e124403. https://doi.org/10.1172/jci.insight.124403.

---

[1]Neuromuscular and Neurogenetic Disorders of Childhood Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, Bethesda, Maryland, USA.