



Universidad del Sureste

Escuela de Medicina

Título del trabajo:

Resumen del artículo Direccionamiento in vivo
CRISPR / Cas9.

Nombre del alumno: Cristian Jonathan Aguilar Ocampo

Nombre de la asignatura: Biología molecular

Semestre y grupo: Octavo semestre grupo A

Nombre del profesor: Najera Mijangos Hugo

Lugar y fecha: Comitán de Domínguez Chiapas a 05 de Marzo del 2021.

Los oncogenes de fusión.

Son comunes en muchos tipos de cáncer y son impulsores poderosos del desarrollo de tumores. Debido a que su expresión es exclusiva de las células cancerosas y su eliminación induce la apoptosis celular en los cánceres impulsados por FO, los FO son dianas terapéuticas atractivas. Sin embargo, específicamente apuntar directamente a los productos quiméricos resultantes es un desafío.

Basado en la tecnología CRISPR / Cas9, aquí diseñamos un sencillo, eficiente y no específico del paciente método de edición de genes a través de la orientación de dos intrones de los genes involucrados en el reordenamiento, lo que permite una interrupción robusta de la especificación de FO en las células cancerosas. Como prueba de concepto de su potencial, demostramos la eficacia de la orientación basada en intrones de factores de transcripción o FO de tirosina quinasa en la reducción de la carga tumoral / mortalidad en modelos in vivo. El enfoque de focalización de FO presentado aquí podría abrir nuevos horizontes para la eliminación selectiva de células cancerosas.

El cáncer sigue causando comportamiento de las células cancerosas y mecanismos de enfermedades moleculares. En este sentido, la edición del genoma ofrece oportunidades sin precedentes para ampliar nuestro conocimiento de la biología del cáncer y para impulsar el desarrollo de nuevos modelos preclínicos y más eficaces. Estrategias científicas y dirigidas para eliminar las células cancerosas. A diferencia de otras enfermedades genéticas como la distrofia muscular de Duchenne o quística fibrosis, el desarrollo del cáncer implica varias mutaciones genéticas que pueden desregular múltiples genes. En el contexto de la terapia génica del cáncer, está claro que dirigirse a un solo gen a menudo es insuficiente. Eficiente para eliminar las células cancerosas - Sin embargo, muchos tipos de cánceres son adictos a la presencia de un solo evento oncogénico que puede reprogramar las células desregulando los programas moleculares y (epi) genéticos posteriores.

Este es el caso de los denominados oncogenes de fusión (FO), que son genes quiméricos resultantes de fusiones en el marco de las secuencias codificantes de dos genes implicados en un reordenamiento cromosómico. Si bien la naturaleza de

los OC puede ser diversa, se clasifican principalmente como implicando factores de transcripción o tirosina quinasas. Se ha demostrado que el silenciamiento de las transcripciones de FO inhibe el crecimiento de células tumorales in vitro e in vivo.

Estrategia de edición del genoma mediada para apuntar a los FO, que creemos que representa un enfoque válido para la eliminación dirigida de las células cancerosas que albergan un FO determinado. El enfoque se basa en apuntar a dos secuencias intrónicas - uno en cada uno de los genes implicados en el FO que induce una célula cancerosa específica fi c delección del genoma que elimina dominios proteicos clave o cambia el marco de lectura del FO. En particular, este enfoque basado en la edición de genes induce la delección solo en las células que albergan un FO sin afectar las secuencias exónicas o la expresión de proteínas de los alelos no reorganizados de la línea germinal.

Los mismos dos ARN guía únicos (ARNsg) permiten la orientación de diferentes isoformas o de cada paciente específico. Fi C de un punto de corte dado y, por lo tanto, es un enfoque universal para los FO asociados al cáncer. El análisis in vitro y los modelos de xeno injerto derivado del paciente (PDX) muestran que la administración de componentes CRISPR / Cas9 dirigidos a un FO da como resultado eficiente y específico control del crecimiento tumoral. Nuestra fi Los hallazgos proporcionan una prueba de concepto para un suficiente y no específico del punto de interrupción fi c estrategia de edición del genoma dirigida a los FO como un enfoque innovador para la eliminación selectiva de células cancerosas.

La focalización intrónica mediada por CRISPR permite la interrupción de FO. Nuestro razonamiento fue idear un enfoque de edición del genoma para fi interrumpen claramente los FO en las células cancerosas que cumplen fi Tiene dos criterios estrictos: i) no afectaría las secuencias exónicas o la expresión de los alelos de tipo salvaje involucrados en el reordenamiento, y ii) sería factible independientemente de la isoforma FO o del paciente específico fi c punto de interrupción. Para probar este enfoque, fi Primero se utilizó un modelo celular de sarcoma de Ewing, uno de los cánceres más comunes en niños.

Fuentes bibliograficas:

M. Martínez-Lage. (2013) Direccionamiento in vivo CRISPR / Cas9 de oncogenes de fusión para la eliminación selectiva de células cancerosas. Nature communications.