



# USC

## Mi Universidad

*Nombre del Alumno: Nancy Paulina Arguello Espinosa*

*Nombre del tema: CRISPR/Cas and the Future of Gene Editing in Allergic and Immunologic Diseases*

*Parcial: II*

*Nombre de la Materia: Imagenología*

*Nombre del profesor: Dr. Diego Rolando Martínez*

*Nombre de la Licenciatura: Licenciatura en Medicina Humana*

*Semestre: 4to*

# CRISPR/Cas

El futuro de la edición de genes en enfermedades alérgicas e inmunológicas

## Enfermedades Alérgicas e Inmunológicas

Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas (CRISPR) y la proteína asociada a CRISPR (Cas). Identificado por primera vez como un sistema inmunitario adaptativo primitivo que se encuentra en bacterias y arqueas, CRISPR/Cas se adoptó rápidamente para facilitar la edición de genes, como sistema versátil que permite la modificación directa de secuencias específicas a través de la nucleasa Cas9, rotura de doble cadena mediada y utilización de los mecanismos de reparación del ADN celular para mutar/corregir, utilizado para manipular e interrogar el genoma de una amplia gama de organismos, como plantas, *C. elegans*, pez cebra, *Drosophila*, vertebrados y humanos. Modificaciones del sistema han permitido que su uso se amplie para incluir la creación de una variedad de ediciones genéticas específicas, como mutaciones puntuales, translocaciones, inserciones y eliminaciones, realizando exámenes genéticos de alto rendimiento. Se ha utilizado dCas9 fusionado con citidina desaminasa para convertir directamente citidina en uracilo (C→T) sin provocar ninguna escisión del ADN y así corregir mutaciones puntuales específicas. Este avance es prometedor para tratar los trastornos mendelianos hereditarios del sistema inmunitario, incluidos las enfermedades alérgicas. El sistema CRISPR/Cas utiliza un ARN quimérico de guía única (sgRNA) para dirigir la endonucleasa Cas9 (spCas9)



de *S. pyogenes* a una secuencia de ADN, se induce una ruptura de doble cadena (DSB) utilizando sus dominios de nucleasa RuvC y HNH. Una limitación del sistema CRISPR/Cas9, son las mutaciones fuera del objetivo causadas por SpCas9 en regiones de complementariedad parcial de ARNg. Para superar esto se requieren dos ARNg dirigidos a cadenas diferentes para crear un DSB, lo que aumenta la especificidad. El sistema CRISPR/Cas9 se ha utilizado ampliamente para la edición de genes de modelos animales e in vitro de enfermedades humanas, incluida la distrofia muscular de Duchenne, fibrosis quística,  $\beta$ -talasemia, cataratas y tirosinemia hereditaria tipo 1. También se ha utilizado con éxito para interrumpir los virus de ADN, herpes simple 1, inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis B. El sistema de fusión SunTag array-dCas9, permite el reclutamiento de múltiples copias de la proteína de fusión VP64-fragmento variable de cadena única a un dCas9 y el activador tripartito VP64, p65 y R transactivador. Los ARN de andamiaje (scRNA) se han generado incorporando aptámeros de ARN de unión a proteínas que actúan ortogonalmente en sgRNA, lo que permite la represión y activación simultáneas de la transcripción.

### CRISPR/Cas en Alergia e Inmunología

Los sistemas de edición de genes CRISPR/Cas han fa-



citado muchas contribuciones al campo de la inmunología con resultados preclínicos significativos, el más notable ha sido el diseño de sistemas como posibles tratamientos para la infección por VIH, han utilizado CRISPR/Cas para corregir mutaciones en el ligando CD40 que se encuentran en el Síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X, para inducir la recombinación de cambio de clase de la cadena de IgH en las subclases deseadas o como fragmentos de unión a Ag, con el objetivo de abrir un análisis más cuidadoso de las subclases de inmunoglobulina. CRISPR/Cas se está convirtiendo rápidamente en la principal herramienta para crear modelos mutantes de enfermedades en ratones, incluidas enfermedades alérgicas e inmunológicas, debido a la facilidad, precisión y flexibilidad de esta técnica. CRISPR/Cas está preparado para convertirse en una metodología dominante en el estudio y el tratamiento potencial de enfermedades alérgicas e inmunológicas, esto brinda a los investigadores una enorme flexibilidad para generar modelos de enfermedades mendelianas o diseñar enfoques de tratamiento para la corrección genética. Se puede usar para modificar los SNP que contribuyen a la enfermedad alérgica, comenzando en sistemas experimentales y luego a terapia. Los sistemas CRISPR/Cas revolucionaron tanto la investigación como el tratamiento de enfermedades alérgicas e inmunológicas.

# Referencias

*HHS Public Access, CRISPR/Cas and the Future of Gene Editing in Allergic and Immunologic Diseases.* (Michael A. Goodman, Donya Moradi Manesh, Punam Malik and Marc E. Rothenberg). *Expert Rev Clin Immunol*. Author manuscript; available in PMC 2018 January 01.