



Mi Universidad

RESUMEN

Manuel Alexis Albores López

Parcial Iv

Biología molecular

Dra. Mayela Toledo

Licenciatura en Medicina Humana

Cuarto Semestre grupo "C"

Comitán de Domínguez, Chiapas a 30 de junio de 2025.

"TERAPIA GENÉTICA EN ENFERMEDADES NEUROGENERATIVAS"

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la pérdida progresiva e irreversible de neuronas en regiones específicas del sistema nervioso. Su abordaje clínico ha sido históricamente paliativo. Sin embargo, la terapia génica representa una revolución terapéutica, ya que permite intervenir directamente sobre las bases moleculares de estas enfermedades.

Actualmente, las estrategias de terapia génica no solo se limitan a introducir genes funcionales sino que también exploran técnicas avanzadas como:

- Edición genómica (CRISPR-Cas9, Prime editing)
- Control inducible de expresión génica
- Terapia celular combinada con ingeniería genética

Modalidades y métodos

A. Según tipo de célula

• **Germinales:** Modifica células reproductoras, con herencia transgeneracional. No se aplica clínicamente por riesgos éticos y técnicos.

• **Somáticas:** Modifica células del cuerpo (como neuronas, astrocitos, etc.). Es la modalidad usada en humanos.

B. Según su procedimiento

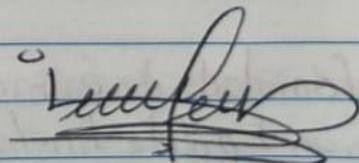
• **In vivo:** El gen se introduce directamente en el cuerpo, generalmente en cerebro.

• **Ex vivo:** Células se extraen, modifican en laboratorio y reimplantan en el paciente.

Vehiculización y control genético

La eficacia depende de:

- Un vector eficiente, viral o no viral



17166125

- Un promotor específico, que asegure la expresión localizada (es. promotores neuronales como Synapsin I)

Los virus adenoasociados y los lentivirus son ampliamente utilizados por su alta afinidad hacia las neuronas y su capacidad de integración estable

Aplicaciones clínicas

Enfermedad de Alzheimer (EA)

Es un tipo de demencia neurodegenerativa progresiva, afecta memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, comportamiento. Daña la corteza cerebral y el hipocampo.

Esto debido a la acumulación de placas extracelulares de beta-amiloide, Formación de ovillos neurofibrilares de prot. tau hiperfosforilada, Activación neuroinflamatoria, disfunción sináptica y muerte neuronal

Factores genéticos:

- APOE E4: mayor riesgo
- Mutaciones en APP, PSEN 1, PSEN 2 (familiares)

Terapia génica en desarrollo:

- Transferencia de NGF o BDNF para proteger neuronas colinérgicas
- Silenciamiento de genes productores de A β mediante ARNi o CRISPR
- Regulación de la expresión de tau y genes inflamatorios
- Uso de vectores AAU para expresar enzimas degradadoras de A β

Enfermedad de Parkinson (EP)

Es un tipo de trastorno del movimiento progresivo, síntomas como temblor en reposo, rigidez, bradicinesia, inestabilidad postural afecta principalmente a sustancia negra y circuito dopaminérgico

El mecanismo patológico es la muerte de neuronas en la SNC. Presencia de Lewy compuestos de α -sinucleína

Factores genéticos

- Mutaciones en SNCA, PARK2, LARK2, PINK1, DJ-1
- También factores ambientales

Terapia genica

- Expresión de tirosina hidroxilasa, AADC y GCH1 para restaurar síntesis de dopamina
- Transferencia de GAD en el núcleo subtalámico para inhibir act normal
- Silenciamiento de SNCA con oligonucleótidos antisentido
- Uso de AAV para transferir GDNF (factor neurotrófico dopaminérgico)

Enfermedad de Huntington (EH)

Es un trastorno hereditario autosómico dominante, con síntomas motores (corea), psiquiátricos y deterioro cognitivo inicio en adultos jóvenes o mediana edad

Mecanismo patológico

Expansión anormal (>36 rep) de triplete CAG en el gen HTT, produce prot. con regiones poliglutamina que se agregan y son tóxicas, daño severo en ganglios basales y corteza frontal.

Genético

- 100% Penetrancia en mutaciones patogénicas
- Relación directa entre num CAG y severidad

Terapia genica