



# NUEVA HERRAMIENTA TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid

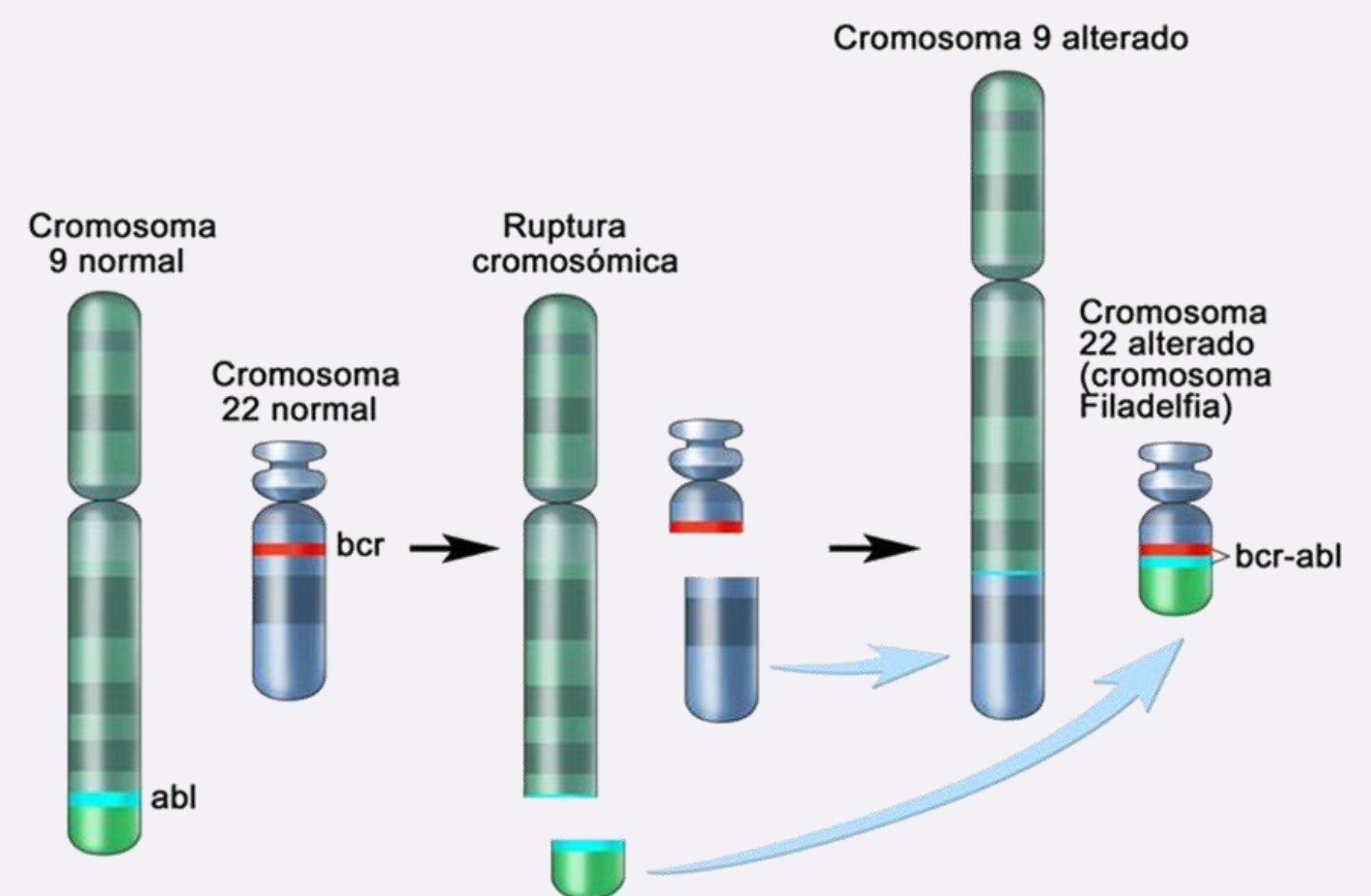
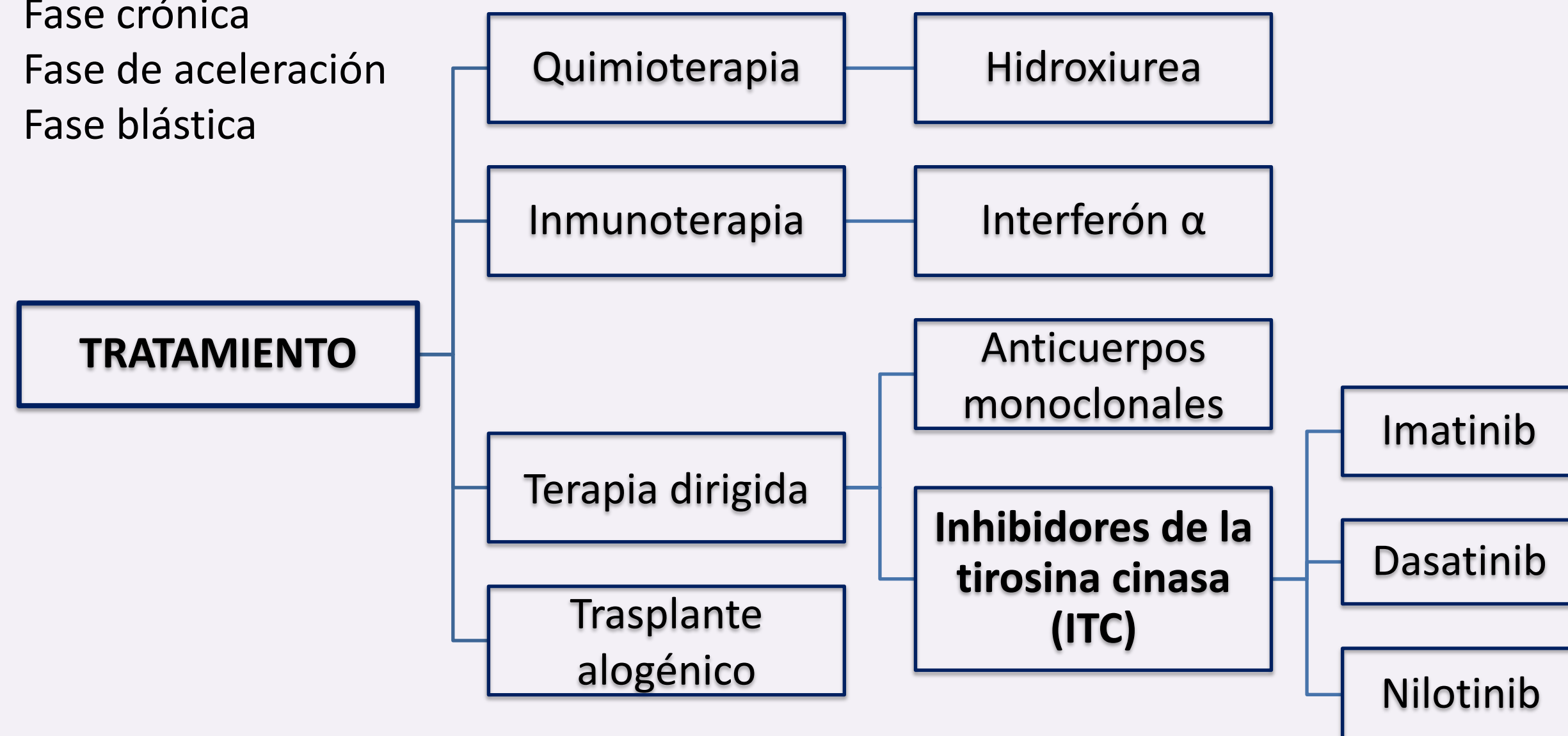
Autor: Sara Ortega Baraibar. Trabajo de Fin de Grado, Febrero 2018

## 1. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica que afecta a las células precursoras de la sangre. Se origina por una mutación genética característica, la translocación entre los cromosomas 9 y 22, generando un **oncogén BCR-ABL** (cromosoma *Ph*), que codifica para una proteína con actividad tirosina cinasa (**p210**) cuya actividad se encuentra incrementada.

La LMC se desarrolla en 3 fases:

1. Fase crónica
2. Fase de aceleración
3. Fase blástica



## 2. OBJETIVOS

Descripción general de la LMC, su tratamiento actual y la nueva terapia génica **CRISPR-Cas9** que podría erradicar de forma definitiva esta enfermedad.

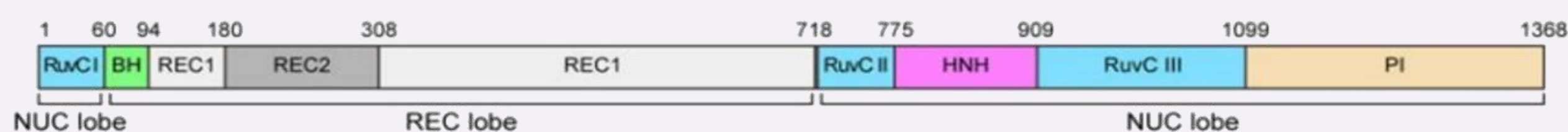
## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica extensa sobre la LMC mediante la utilización de diversas bases de datos como Pubmed, Scielo, revistas online y paginas web oficiales.

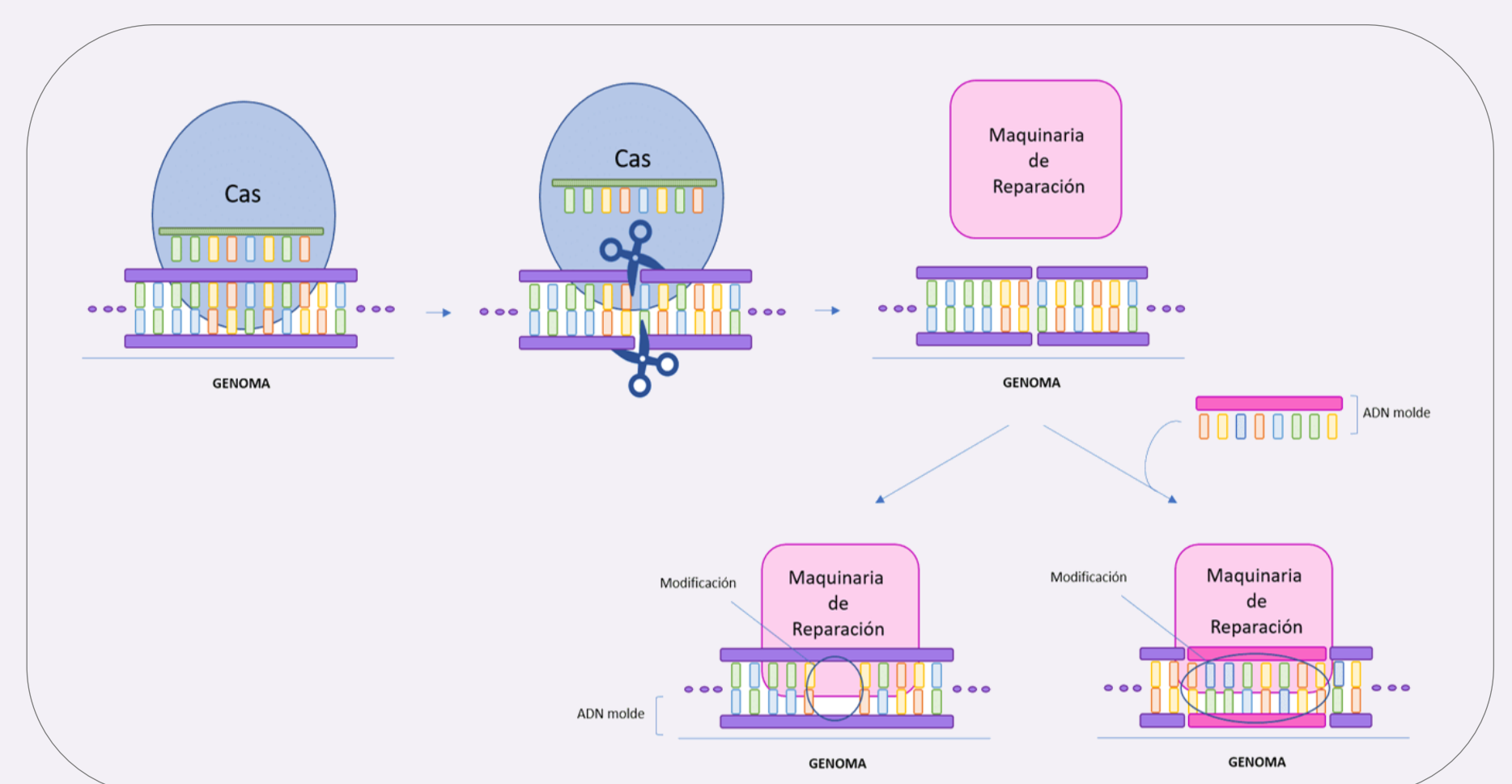
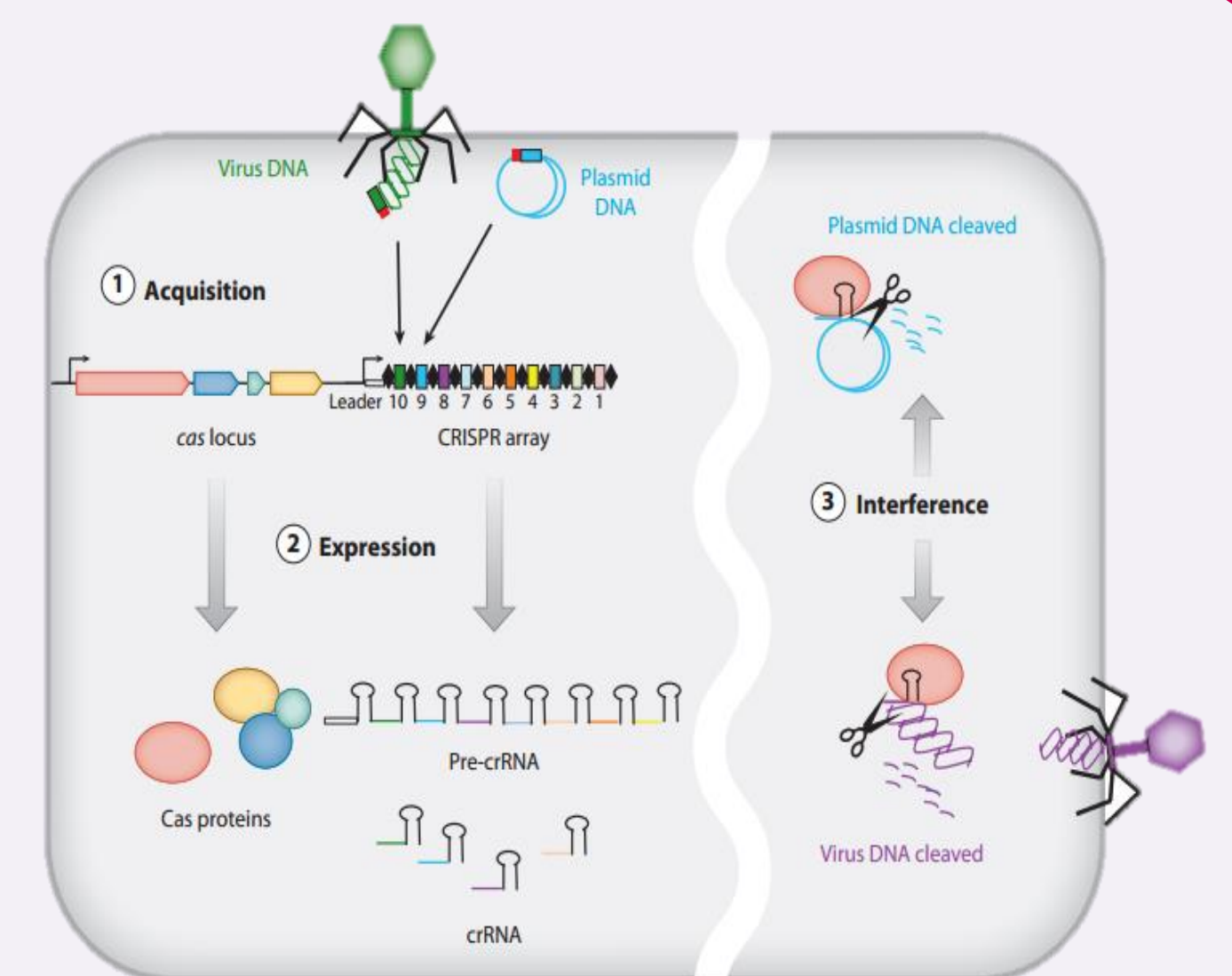
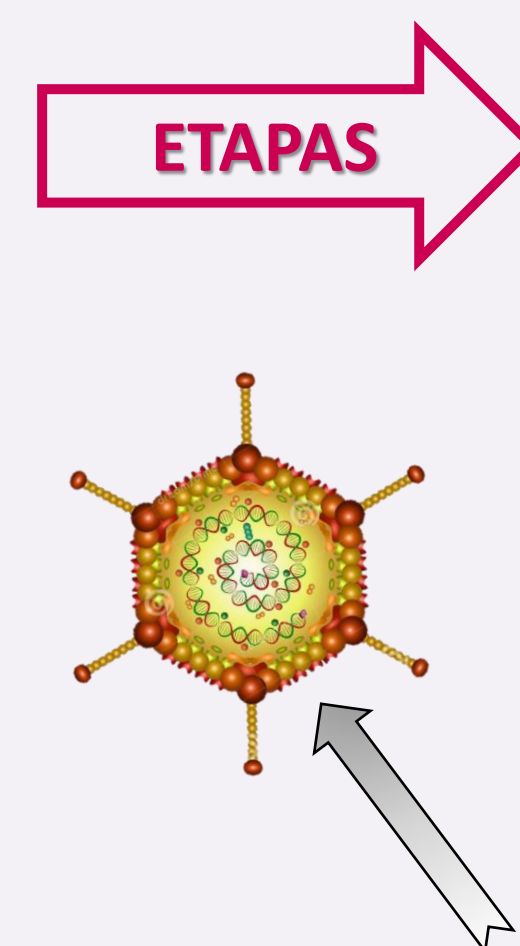
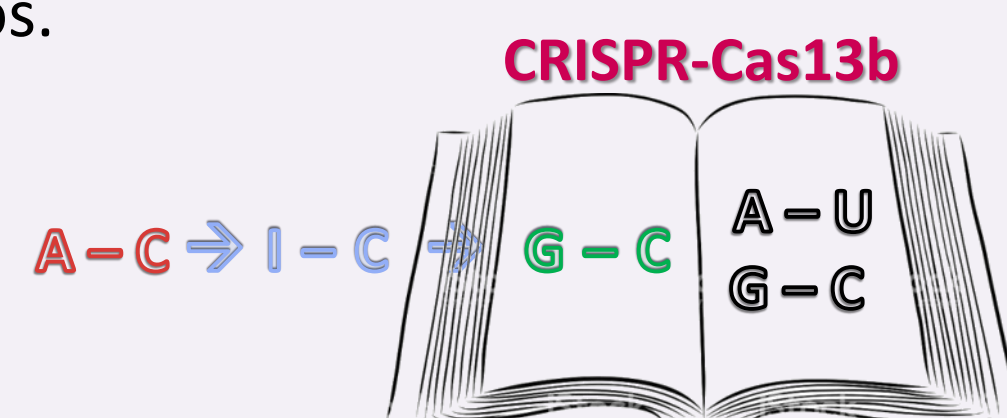
## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TERAPIA GÉNICA  $\rightarrow$  **CRISPR-Cas9** (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas), asociadas a una endonucleasa. Permite corregir el genoma de cualquier célula mediante endonucleasas que eliminan el error y lo corrigen. Para que la técnica se lleve a cabo es necesaria la presencia de la **enzima Cas9**, un **ARN guía** y el **ADN molde**.

La proteína Cas9 presenta una estructura bilobulada, compuesta por un lóbulo de reconocimiento de la diana (REC) y un lóbulo con actividad nucleasa (NUC). El lóbulo NUC está compuesto de dos dominios nucleasa (HNV y RuvC) y un dominio PI que se encarga de reconocer la secuencia PAM.



Posee el **inconveniente** de cortar secuencias del genoma que tengan cierta similitud con la secuencia diana que lleva el ARN guía, pudiendo producir graves errores. Para ello, se quiere modificar Cas9 para que únicamente posea un único centro catalítico activo (**Cas9n**) y así se produzcan cortes en una sola hebra del ADN diana, disminuyendo los cortes en sitios no deseados.



## 5. CONCLUSIONES

- ✓ Actualmente la única forma de curar de forma definitiva la LMC es mediante un **trasplante alogénico** de células madre, pero se realiza con poca frecuencia debido a la dificultad para encontrar donantes histocompatibles.
- ✓ Las herramientas **CRISPR** están facilitando el diagnóstico molecular y estudio de trastornos genéticos, infecciones o procesos neoplásicos con el desarrollo de nuevos tratamientos que incluyan estas herramientas como agentes terapéuticos.
- ✓ La tecnología CRISPR ha supuesto una gran revolución en la **investigación** biomédica, siendo su incorporación a la práctica clínica una realidad a corto plazo para la prevención, cura y erradicación de enfermedades suponiendo un gran avance para la medicina personalizada.

## 6. BIBLIOGRAFÍA



1. Carreras Muntaner. Leucemia mieloide crónica. Fundación Josep Carreras contra la Leucemia.
2. Leucemia - mieloide crónica - CML - en adultos: Opciones de tratamiento . Cancer.net.
3. Jesús F. San Miguel, Fermín M. Sánchez-Guijo. Hematología. Manual básico razonado. 3ª. Elsevier; 2009
4. Clarkson B, Strife A, Wisniewski D, Lambek CL, Liu C. Chronic myelogenous leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative strategies. Leukemia. julio de 2013;17(7):1211-62.
5. Griffin P. Rodgers, Neal S. Young. Manual de hematología clínica. 3ª. Wolters Kluwer; 2014.
6. ATLAS OF HEMATOLOGY. Disponible en: <http://www.hematologyatlas.com/>
7. G.L. Ruiz Argüelles. Fundamentos de la hematología. 5ª. Panamericana; 2014.
8. Terapia dirigida: Anticuerpos monoclonales, antiangiogénesis y otras terapias contra el cáncer.
9. Bhaya D, Davison M, Barrangou R. CRISPR-Cas systems in bacteria and archaea: versatile small RNAs for adaptive defense and regulation. Annu Rev Genet. 2011;45:273-97.
10. Logran revertir células de leucemia mieloide crónica a su estado normal mediante el corta y pega genético - JANO.es – ELSEVIER
11. Cong L, Zhang F. Genome engineering using CRISPR-Cas9 system. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2015;1239:197-217.