

## ¿QUÉ ES UNA ENFERMEDAD GENÉTICA? ¿QUÉ LA CAUSA?

Todos heredamos material genético de nuestra madre y padre.

El material genético está codificado en 23 cromosomas que se heredan de cada progenitor.



Los cromosomas contienen el ADN de una persona.



Los genes están compuestos por ADN, y actúan como instrucciones para fabricar las proteínas que son necesarias para que el organismo funcione con normalidad.



En una enfermedad genética, hay una ausencia o mutación de un gen, lo que significa que carece de las instrucciones para fabricar una proteína normal.

Muchas enfermedades genéticas tienen como causa mutaciones en un único gen. Las enfermedades autosómicas recesivas son aquellas en las que una persona solo desarrolla la enfermedad si hereda dos copias mutadas de un gen, una de la madre y otra del padre. Algunos ejemplos de enfermedades autosómicas recesivas son la fenilcetonuria (PKU), la fibrosis quística, la anemia falciforme y la leucodistrofia metacromática, entre otras.

En el caso de la PKU, el gen *PAH* escribe las instrucciones para producir la proteína de fenilalanina hidroxilasa (PAH), que es la responsable de metabolizar la fenilalanina, un aminoácido presente en las proteínas de los alimentos que comemos. En las personas con PKU, las mutaciones en el gen *PAH* provocan una pérdida de la función de la proteína de PAH, lo que provoca que los niveles tóxicos de fenilalanina se acumulen en el organismo y puedan causar problemas neurológicos graves. El metabolismo de la fenilalanina también es necesario para la producción de tirosina y neurotransmisores.

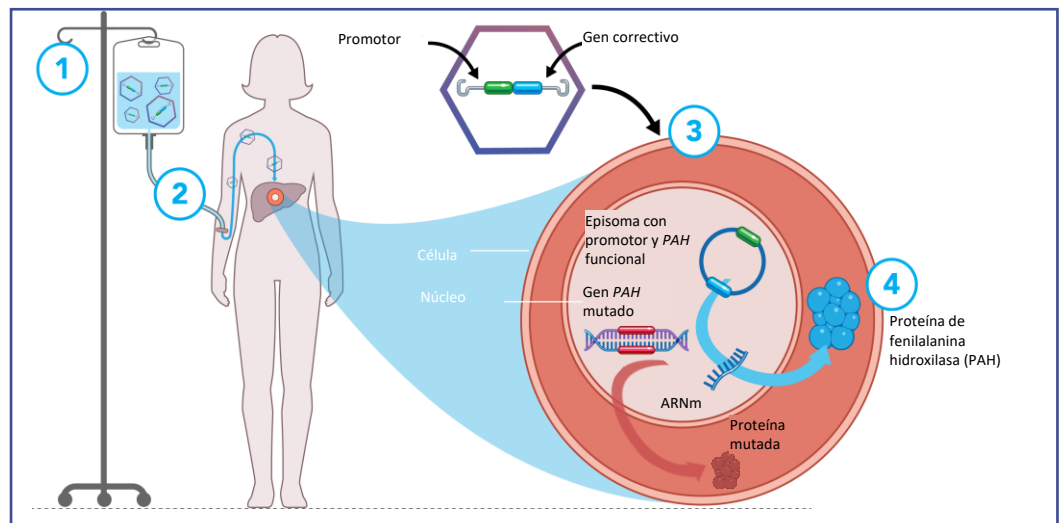
Existen algunos tratamientos para abordar los síntomas o ralentizar la progresión de las enfermedades genéticas, mientras que otra opción es abordar directamente las mutaciones génicas causantes.

## ¿QUÉ ES LA TERAPIA GÉNICA?

La terapia génica implica introducir una copia funcional de un gen en las células de un paciente cuando falta un gen o existe una mutación. El gen funcional permanece dentro de la célula con un conjunto de instrucciones para crear la proteína necesaria.

Las terapias génicas se pueden realizar de diferentes maneras. Las terapias génicas se administran con mayor frecuencia utilizando un vector de virus adenoasociado (adeno-associated virus, AAV), que es un virus que no causará enfermedad.

A la derecha, se muestra cómo se podría administrar una posible terapia génica a un adulto con PKU. Actualmente, todas las posibles terapias génicas para la PKU están en fase de investigación y ninguna ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA).



**Paso 1:** un paciente podría recibir una única administración intravenosa (i.v.) de la terapia génica para la PKU. Esto podría incluir vectores de AAV con una copia del gen *PAH* funcional.

**Paso 2:** la terapia génica podría actuar sobre las células del hígado, donde es necesaria la actividad de la PAH para metabolizar la fenilalanina con normalidad.

**Paso 3:** la terapia génica podría entrar en la célula hepática, donde administraría el gen funcional y el promotor, lo que ayudará a "activar" el gen.

**Paso 4:** el gen *PAH* funcional contiene las instrucciones necesarias para crear la proteína PAH funcional que metaboliza la fenilalanina procedente de los alimentos, lo que podría restaurar la vía bioquímica normal.

Este enfoque se está estudiando como posible tratamiento para adultos con PKU.