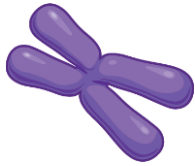


## ¿QUÉ ES UNA ENFERMEDAD GENÉTICA? ¿QUÉ LA CAUSA?

Todos heredan material genético de su madre y su 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.



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 y la enfermedad de células falciformes, entre otras.

En el caso de la PKU, el gen de *PAH* escribe las instrucciones para producir la proteína de fenilalanina hidroxilasa (PAH), que es responsable de metabolizar la fenilalanina (Phe), que se encuentra en las proteínas. 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 (Tyr) y neurotransmisores.

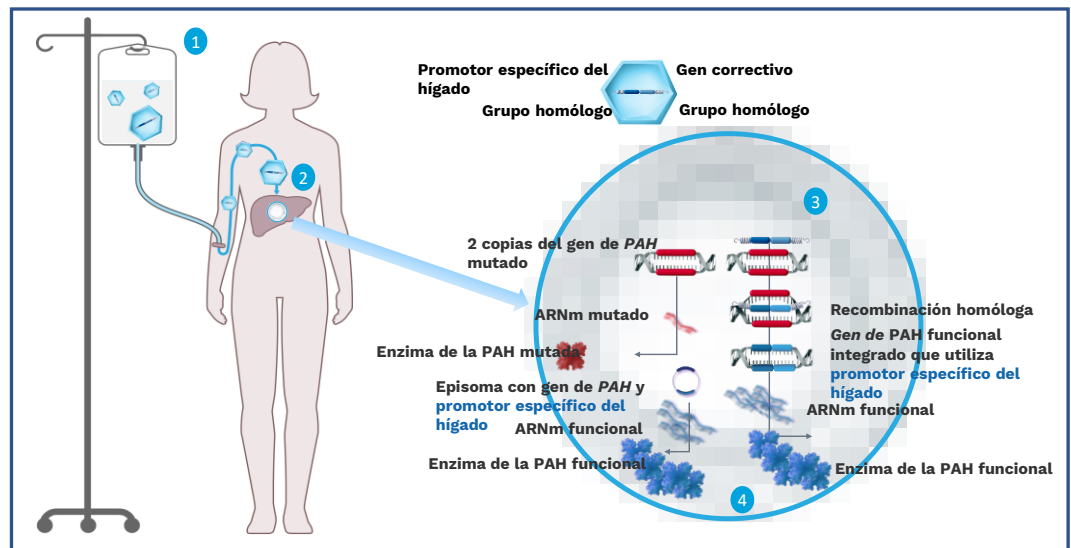
Existen algunos tratamientos para abordar los síntomas o ralentizar el progreso de las enfermedades genéticas, mientras que otra opción es abordar directamente las mutaciones génicas causantes.

### ¿QUÉ ES LA EDICIÓN GÉNICA?

La edición génica está diseñada para hacer una corrección permanente al genoma cuando hay un gen faltante o mutado. La edición génica a través de la recombinación homóloga, el mecanismo de reparación de ADN altamente preciso del cuerpo, no requiere corte de ADN (como otros métodos) y puede integrar un gen funcional completo en el genoma.

Los tratamientos de edición génica pueden realizarse y administrarse de diferentes maneras. Los tratamientos de edición génica basados en la recombinación homóloga se administran en un sistema de AAV (virus adenoasociado) de componente único.

A la derecha hay una explicación de cómo un posible tratamiento de edición de genes, HMI-103, puede administrarse a un adulto con PKU. Actualmente, todas las posibles terapias génicas y tratamientos de modificación génica para la PKU están en fase de investigación y ninguno ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA). ▶▶▶



**Paso 1:** Un paciente recibiría una administración i.v. única de HMI-103, que consiste en copias funcionales del gen *PAH* con un promotor específico del hígado rodeado de secuencias largas de ADN homólogas a una ubicación específica en el genoma (grupos homólogos).

**Paso 2:** HMI-103 está diseñado para actuar sobre las células hepáticas, donde es necesaria la actividad de la PAH para metabolizar la Phe con normalidad.

**Paso 3:** HMI-103 está diseñado para ingresar en las células hepáticas y transportar el gen *PAH* al núcleo. A través del proceso natural de reparación del ADN de la recombinación homóloga, en algunas células el gen de *PAH* funcional podría integrarse en el genoma en la ubicación exacta en la que es necesario.

**Paso 4:** El gen integrado de *PAH* podría entonces crear una proteína PAH funcional. Los genes *PAH* no integrados forman episomas que también crean la proteína PAH funcional. La PAH metaboliza la Phe alimentaria, lo que posiblemente restaura la vía bioquímica normal.

Este enfoque está estudiándose como un posible tratamiento para personas con PKU.