

Terapia antisentido aplicada a mutaciones que causan inclusiones intrónicas identificadas en acidemia Propiónica y acidemia Metilmalónica

Autores

A. Rincón, C. Aguado, R. Sánchez-Alcudia, L.R. Desviat, M. Ugarte y B. Pérez.
Centro de Biología Molecular, UAM. Madrid. Spain.

Categoría

Nuevas terapéuticas

Resumen

En este trabajo se describen cuatro nuevas mutaciones intrónicas internas identificadas en los genes MUT, PCCA y PCCB que provocan inclusiones de pseudoexones y la aplicación de oligonucleotidos antisentido de tipo morfolinós como terapia. Los morfolinós se dirigieron contra los sitios crípticos de splicing para bloquear el acceso de la maquinaria de splicing a la región del pseudoexón en el pre-mRNA. Se ha confirmado mediante ensayo de funcionalidad con minigenes que estos cambios no son SNP y que provocan la inclusión de las correspondientes secuencias intrónicas porque aumentan los valores de las secuencias de splicing de pseudoexones o generan secuencias consenso de unión para factores de splicing como SRp40. Utilizando la terapia antisentido se obtienen en los cuatro casos mRNA correctamente procesados, estos son eficientemente traducidos y las actividades PCC y MCM se recuperan en los fibroblastos de los pacientes hasta alcanzar niveles control. El efecto es duradero durante 11 días, es dependiente de secuencia y dosis. Nuestros resultados demuestran que la exonización de secuencias es la causa de la enfermedad en estos pacientes y que los cambios detectados son la causa de la inclusión intrónica. Estos resultados proporcionan una nueva estrategia terapéutica en ésta y otras enfermedades genéticas potencialmente aplicable a este tipo de cambios que hasta ahora eran difícilmente detectables con las técnicas actuales de identificación de mutaciones.