

Acelere el descubrimiento de nuevos fármacos mediante cribado de detección de edición y modulación génica

Los enfoques de detección modernos están acelerando la identificación de nuevos objetivos farmacológicos y mejorando nuestra comprensión del papel que desempeñan los cambios genéticos en las enfermedades humanas. Conjuntamente con el cribaje por ARNi, la variedad de las nuevas sofisticadas tecnologías CRISPR completan el conjunto de herramientas de descubrimiento de nuevos fármacos.

El desarrollo de bibliotecas de gRNA ha permitido examinar ampliamente todo el genoma a través de la tecnología CRISPR, lo que nos ha proporcionado información generalizada de todos los genes involucrados en algunas vías biológicas específicas. Son posibles tanto las pruebas de pérdida de función ("lost of function" LOF) como las de ganancia de función ("Gain of function" GOF), lo que permite la identificación imparcial de nuevos objetivos farmacológicos.

Los cribados LOF se pueden lograr de varias maneras. En CRISPR knockout (KO), se edita directamente el gen objetivo evitando así la expresión del producto génico funcional. Los métodos de interferencia incluyen ARNi, que interrumpe la traducción de los transcritos de ARNm, y la interferencia CRISPR (CRISPRi), donde la transcripción del gen objetivo se inhibe al evitar que la maquinaria transcripcional exprese el gen.

Los métodos de detección de GOF incluyen la sobreexpresión por ORF y la activación por CRISPR (CRISPRa). Uno de los sistemas más efectivos es el que utiliza el complejo CRISPR Synergistic Activation Mediator (SAM) que recluta varios dominios de activación transcripcional al promotor del gen objetivo para estimular la transcripción.

Una estrategia sumamente eficaz es aplicar múltiples

enfoques de detección para obtener una visión más profunda de las complejas redes que gobiernan las vías biológicas. Por ejemplo, el uso combinado de LOF y GOF puede identificar genes que sensibilizan y desensibilizan células delante de un tratamiento específico.

La transducción lentiviral es un poderoso método de entrega que es esencial para muchas aplicaciones de edición y modulación génica. La carga útil genética se empaqueta dentro del virus y se incorpora de forma permanente en el genoma del huésped, lo que lo hace ideal para aplicaciones de detección que requieren expresión constitutiva y células difíciles de transfectar.

Al elegir la tecnología, el formato y el método de entrega apropiados, los enfoques modernos de genómica funcional permiten un descubrimiento de objetivos farmacológicos más rentable y más rápido que nunca.