

# Usando Python para curar enfermedades genéticas

Marina Moro López



# ¡Hola! :D



- Ingeniera biomédica
- Futura doctora en biomedicina
- 'Programadora' en mi día a día científico

# Índice

**01**

## **INTRODUCCIÓN**

¿Qué es la enfermedad de Huntington?

**02**

## **GENÉTICA BÁSICA**

Teoría para entender el caso práctico

**03**

## **CASO PRÁCTICO**

Tratamiento con CRISPR y Python

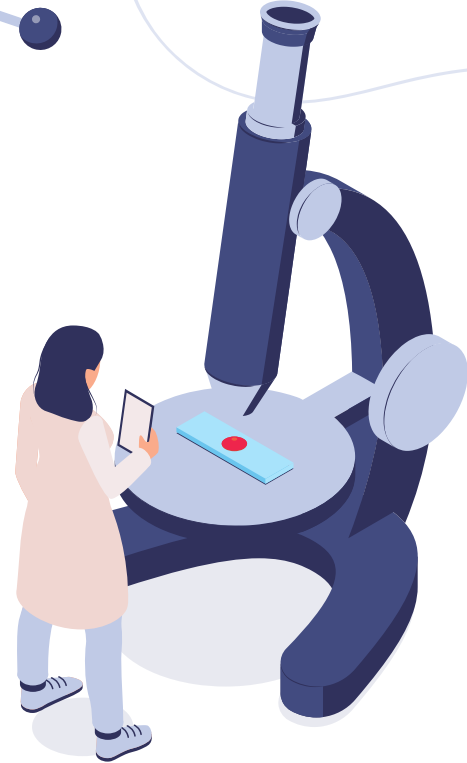
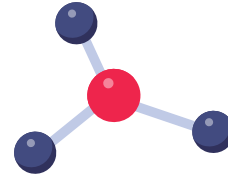
**?**

## **RONDA DE PREGUNTAS**

01

# INTRODUCCIÓN

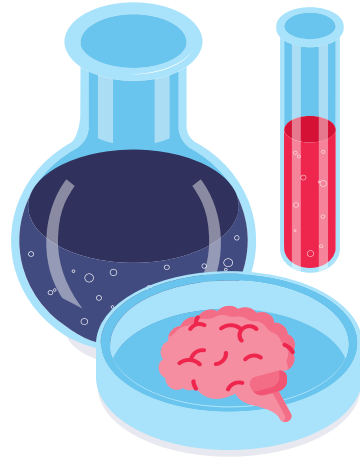
¿Qué es la enfermedad de Huntington?



# ¿Qué es la **enfermedad de Huntington?**

Enfermedad rara genética  
neurodegenerativa hereditaria

Producida por una mutación en  
el gen de la proteína Huntingtina

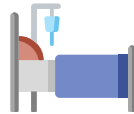


**De 5 a 10 afectadxs  
cada 100.000 habitantes**

# Síntomas y tratamientos



Movimientos involuntarios, dificultad en el habla, pérdida de memoria, demencia, depresión y suicidio



Dependencia completa en los estadios más avanzados de la enfermedad

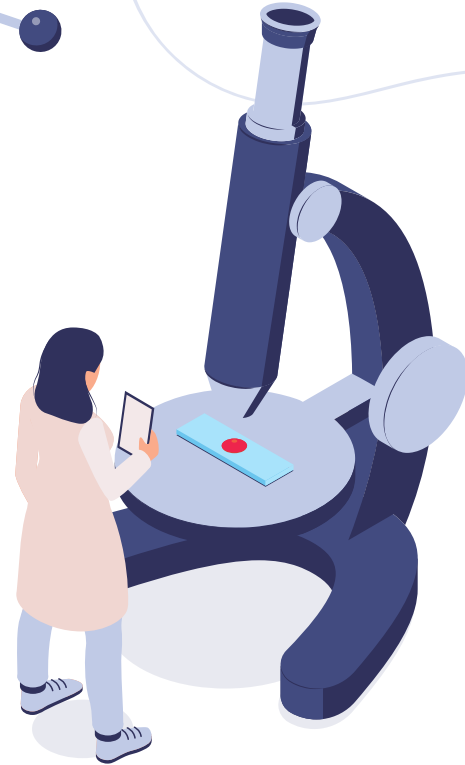
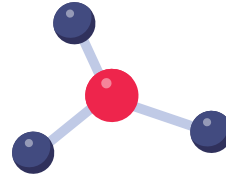


Tratamientos paliativos farmacológicos  
Sin cura actualmente

02

# GENÉTICA BÁSICA

Teoría para entender el caso práctico

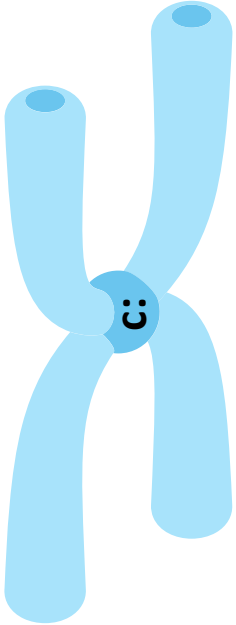




# Cromosoma - Gen - ADN

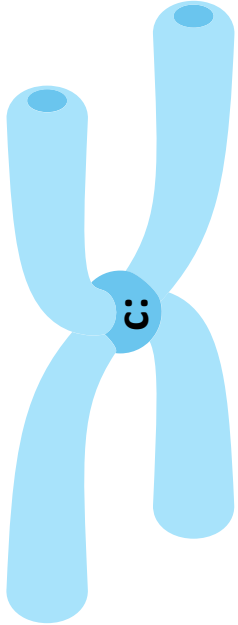
# Cromosoma - Gen - ADN

Estructura que contiene  
todos los genes



# Cromosoma - Gen - ADN

Estructura que contiene  
todos los genes

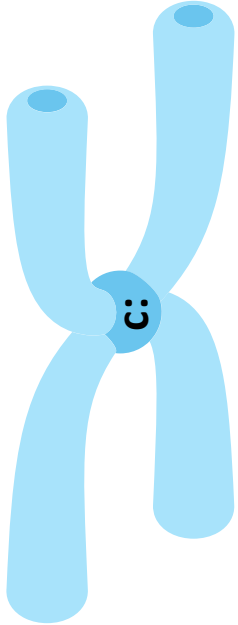


Segmento de ADN que  
determina un rasgo



# Cromosoma - Gen - ADN

Estructura que contiene  
todos los genes



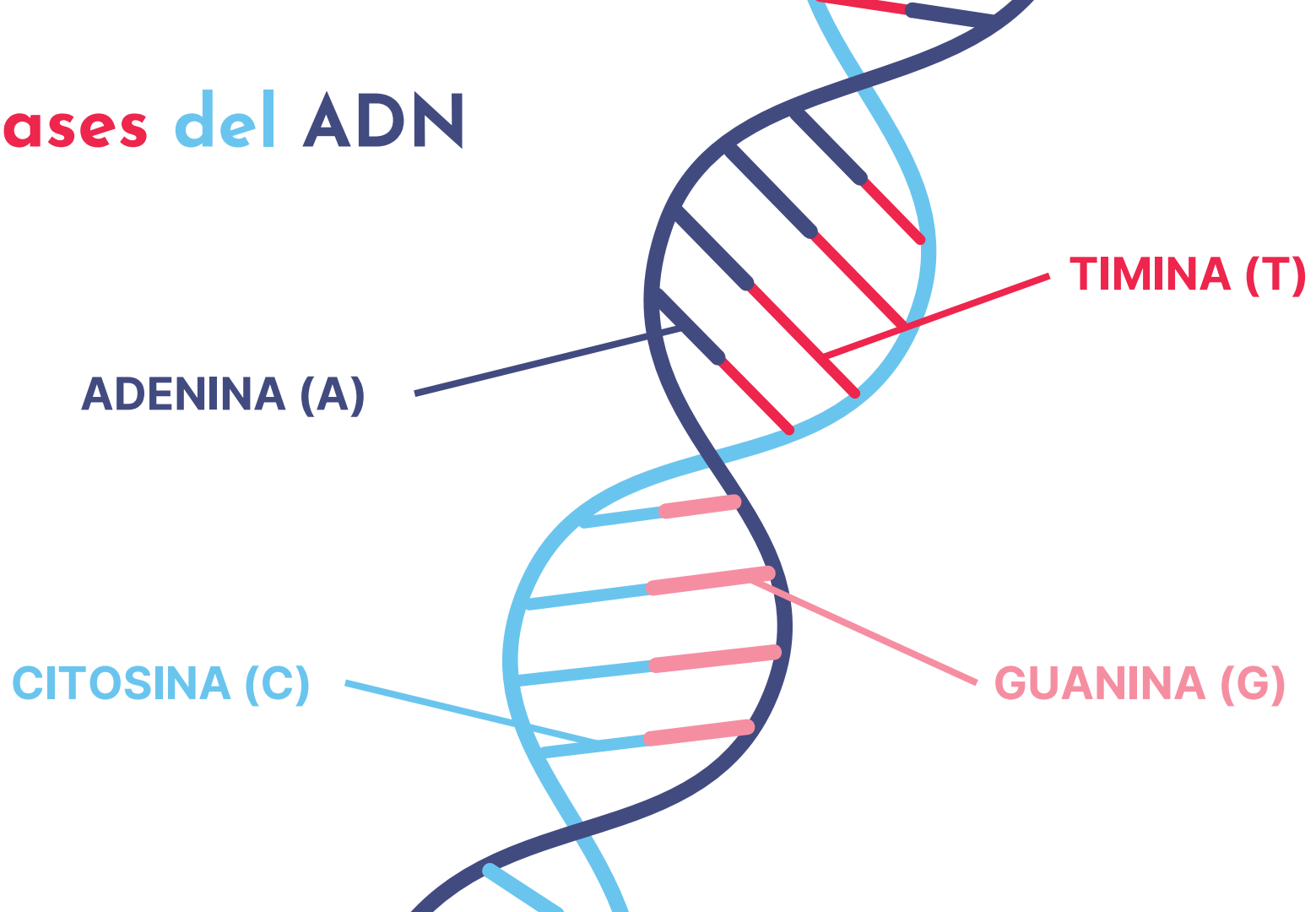
Segmento de ADN que  
determina un rasgo



Doble hélice  
formada por bases



# Bases del ADN

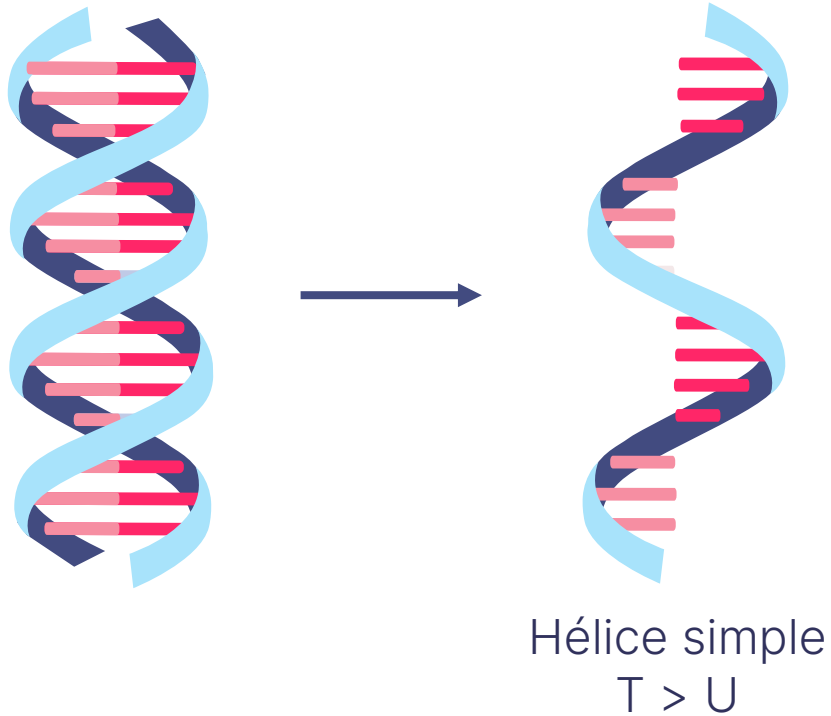


# ADN - ARN - Proteína

# ADN - ARN - Proteína

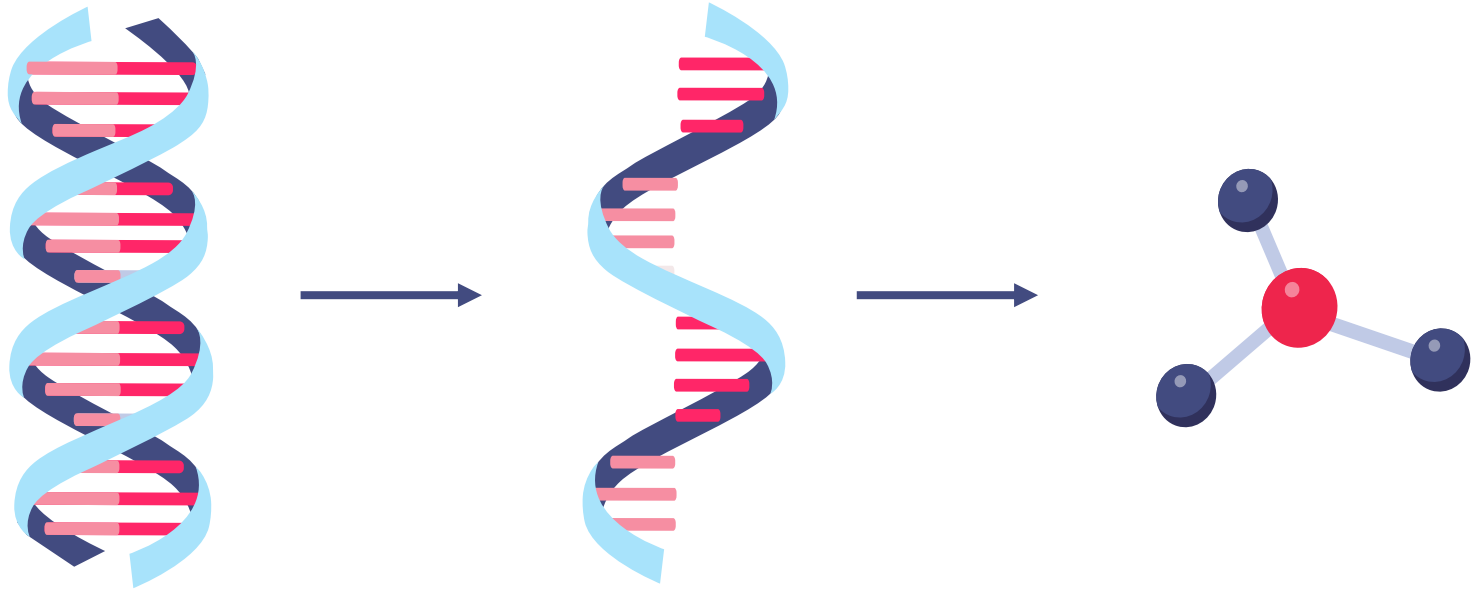


# ADN - ARN - Proteína





# ADN - ARN - Proteína



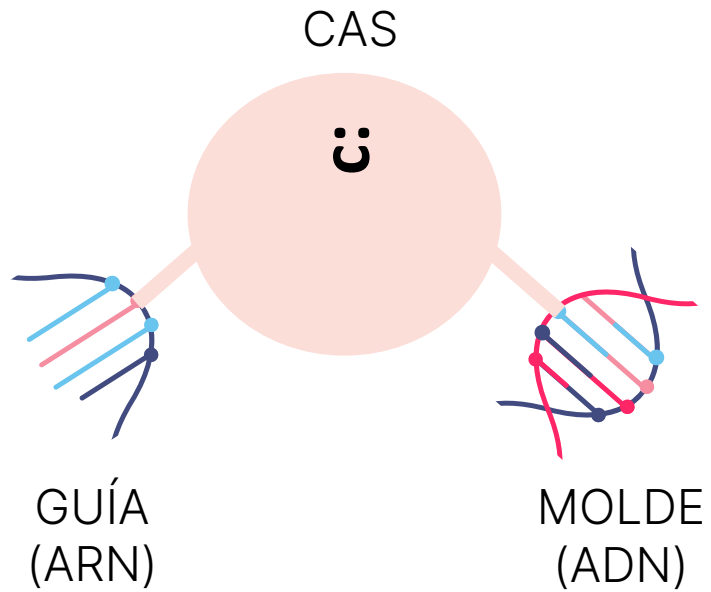
Hélice simple  
 $T > U$



# CRISPR

Corta y pega de secuencias  
de ADN (edición genética)

# CRISPR



# CRISPR

CAS

ü

GUÍA  
(ARN)

MOLDE  
(ADN)

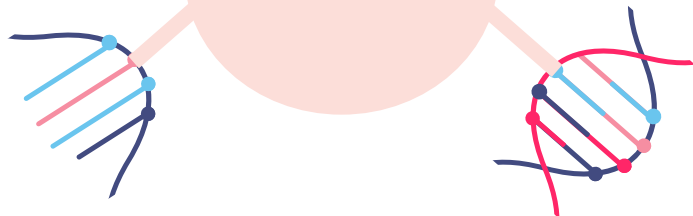
ADN  
ORIGINAL



# CRISPR

CAS

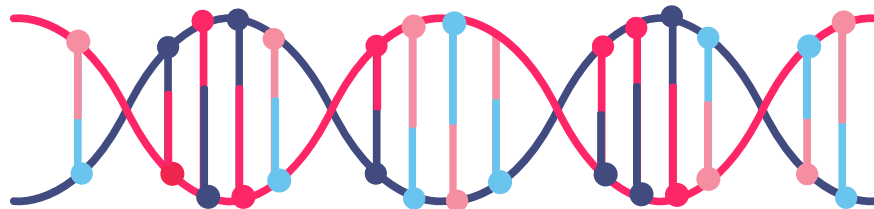
ü



GUÍA  
(ARN)

MOLDE  
(ADN)

ADN  
ORIGINAL



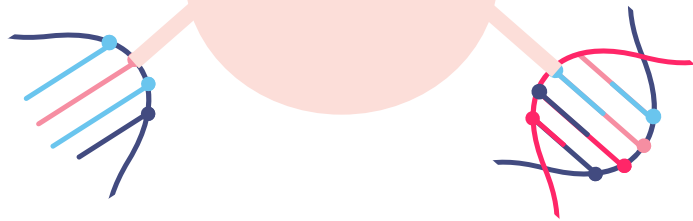
GUÍA  
(ARN)



# CRISPR

CAS

ü



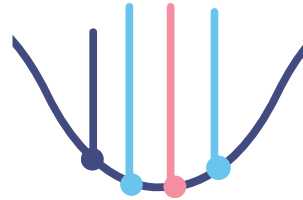
GUÍA  
(ARN)

MOLDE  
(ADN)

ADN  
ORIGINAL



GUÍA  
(ARN)



# CRISPR

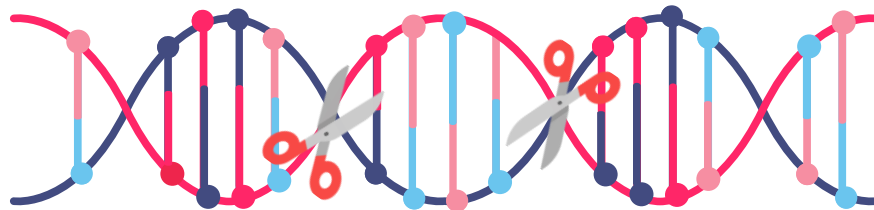
CAS



GUÍA  
(ARN)

MOLDE  
(ADN)

ADN  
ORIGINAL



GUÍA  
(ARN)



MOLDE  
(ADN)



# CRISPR

CAS



GUÍA  
(ARN)

MOLDE  
(ADN)

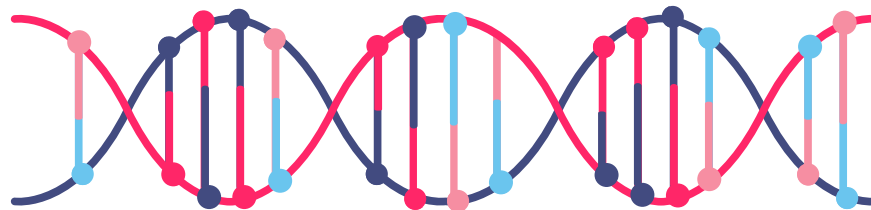
ADN  
ORIGINAL



GUÍA  
(ARN)



MOLDE  
(ADN)





03

# CASO PRÁCTICO

Tratamiento con CRISPR y Python



El error es una repetición del triplete C-A-G  
desde la posición 5197 del gen HTT

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40

**Estrategia**: deleción de las repeticiones C-A-G sobrantes

GEN HTT  
DEFECTUOSO

...GTCCCTCAAGTCCTTC CAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG...

> 40 repeticiones



Posición 5197

GEN HTT  
CORREGIDO

...GTCCCTCAAGTCCTTC CAGCAGCAG...

8-34 repeticiones

El error es una repetición del triplete C-A-G  
desde la posición 5197 del gen HTT

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40

**Estrategia**: delección de las repeticiones C-A-G sobrantes

GEN HTT  
DEFECTUOSO

...GTCCCTCAAGTCCTTC CAGCAGCAGCAGCAGCAG...

> 40 repeticiones



Posición 5197

GEN HTT  
CORREGIDO

...GTCCCTCAAGTCCTTC CAGCAGCAG...

8-34 repeticiones





marinamorolopez / huntington-pyladiescon23

```
from tkinter.filedialog import askopenfile

def main():

    gene_file = askopenfile(mode='r')
    gene_seq = gene_file.readlines()[1:]
    gene_seq = ''.join(gene_seq).replace('\n', '')

    DNA_guide, mutated_gene_seq, mold, patient_reps = repeated_seq(gene_seq)
```

HTT - Nucleotide - NCBI

+

ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/?term=HTT

🔍

🔗


★


🔴

🧩

⬇️

🗖️

 An official website of the United States government [Here's how you know](#) ▾

 **National Library of Medicine**  
National Center for Biotechnology Information

Log in

Nucleotide

Nucleotide ▾

HTT

✕

Search

Create alert

Advanced

Help

Species

Animals (3,302)

Plants (538)

Fungi (19)

Bacteria (11)

Viruses (1)

Customize ...

Molecule types

genomic DNA/RNA (1,957)

mRNA (2,052)

Customize ...

Source databases

INSDC (GenBank) (6,092)

RefSeq (2,585)

Customize ...

Sequence Type

Nucleotide (8,139)

EST (80)

GSS (462)

Genetic

Summary ▾

20 per page ▾

Sort by Default order ▾

Send to: ▾

Filters: [Manage Filters](#)

GENE

Was this helpful? 

👍

👎

[HTT orthologs from vertebrates](#)

[huntingtin](#)

[How are orthologs calculated?](#)

[Genes with similar protein architectures](#)

[How are similar genes calculated?](#)

Results by taxon

Top Organisms [Tree](#)

synthetic construct (4555)

Homo sapiens (244)

Lens culinaris subsp. culinaris (162)

Lupinus albus (150)

Lupinus angustifolius (150)

All other taxa (3420)

More...

Find related data

Database: 

Select ▾

Find items

Search details

HTT[All Fields]

Items: 1 to 20 of 8681

<< First

< Prev

Page 1 of 435

Next >

Last >>

HTT - Nucleotide - NCBI

+

ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/?term=HTT

🔍

🔗

☆

🔴

🧩

⬇️

🖨️

5.

18,091 bp linear DNA

Accession: VXIV02000467.1 GI: 1883872130

[Assembly](#) [BioProject](#) [BioSample](#) [Protein](#) [Taxonomy](#)

[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

☐

[Drosophila busckii chromosome 3R sequence](#)

6.

26,871,514 bp linear DNA

Accession: CP012526.1 GI: 924560592

[Assembly](#) [BioProject](#) [BioSample](#) [Protein](#) [Taxonomy](#)

[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

☐

[Homo sapiens huntingtin \(HTT\), RefSeqGene \(LRG\\_763\) on chromosome 4](#)

7.

176,286 bp linear DNA

Accession: NG\_009378.1 GI: 221136754

[Protein](#) [PubMed](#) [Taxonomy](#)

[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

☐

[Rattus norvegicus huntingtin \(Htt\), mRNA](#)

8.

13,191 bp linear mRNA

Accession: NM\_024357.4 GI: 1982559709

[Protein](#) [PubMed](#) [Taxonomy](#)

[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

☐

[Homo sapiens clone HTT iso-A fetal-F12 huntingtin isoform A \(HTT\) mRNA, complete cds, alternatively spliced](#)

9.

1,778 bp linear mRNA

Accession: KJ535072.1 GI: 608785749

[Protein](#) [PubMed](#) [Taxonomy](#)

[GenBank](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG\_009378.1

Homo sapiens huntingtin (HTT)

+

ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG\_009378.1

📄🔗🌟🔴🧩⬇️🗖️

An official website of the United States government [Here's how you know](#)

**National Library of Medicine**  
National Center for Biotechnology Information

Log in

Nucleotide

Nucleotide

HTT

×

Search

Advanced

GenBank

# Homo sapiens huntingtin (HTT), RefSeqGene (LRG\_763) on chr

NCBI Reference Sequence: NG\_009378.1

[FASTA](#) [Graphics](#)

Go to: ☐

LOCUS	NG_009378	176286 bp	DNA	linear	PRI 20-NOV-2023
DEFINITION	Homo sapiens huntingtin (HTT), RefSeqGene (LRG_763) on chromosome 4.				
ACCESSION	NG_009378				
VERSION	NG_009378.1				
KEYWORDS	RefSeq; RefSeqGene.				
SOURCE	Homo sapiens (human)				
ORGANISM	<a href="#">Homo sapiens</a> Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominidae; Homo.				
REFERENCE	1 (bases 1 to 176286)				
AUTHORS	Lee J, Park EH, Couture G, Harvey I, Garneau P and Pelletier J.				
TITLE	An upstream open reading frame impedes translation of the				

Send to: ▾

☒ Complete Record

☐ Coding Sequences

☐ Gene Features

Choose Destination

☒ File

☐ Clipboard

☐ Collections

☐ Analysis Tool

Download 1 item.

Format

FASTA ▾

Show GI ☐

Create File

```
mutated_gene_file = open('MUTATED_SEQUENCE.txt', 'w')
mutated_gene_file.write(mutated_gene_seq)
mutated_gene_file.close()

guide_file = open('GUIDE.txt', 'w')
guide_file.write(DNA_to_RNA(DNA_guide))
guide_file.close()

mold_file = open('MOLD.txt', 'w')
mold_file.write(mold)
mold_file.close()
```

```
def DNA_to_RNA(DNA_guide):

    RNA_guide = ""
    for base in DNA_guide:
        if base == "T":
            RNA_guide += "A"
        elif base == "A":
            RNA_guide += "U"
        elif base == "C":
            RNA_guide += "G"
        elif base == "G":
            RNA_guide += "C"

    return RNA_guide
```



```

def repeated_seq(gene_seq):

    mutation_position = int(input("Introduce the numeric position of the mutation base (e.g. 1, 25, 203): "))
    while mutation_position <= 0:
        print('Invalid input. Introduce positive number. ')
        mutation_position = int(input("Introduce the numeric position of the mutation base (e.g. 1, 25, 203): "))

    rep_letters = input("Introduce the letters that are repeated (e.g. AAT, CAG, CCGT, GACTA): ")

    healthy_reps = int(input("Introduce the healthy number of repetitions (e.g. 20, 35, 42): "))
    while healthy_reps <= 0:
        print('Invalid input. Introduce positive number. ')
        healthy_reps = int(input("Introduce the healthy number of repetitions (e.g. 20, 35, 42): "))

    patient_reps = []
    gene_seq_slice = gene_seq[mutation_position-1:]
    i = 0
    while gene_seq_slice.find(rep_letters) != -1:
        patient_reps.append(gene_seq_slice.find(rep_letters))
        if i >= 2:
            if patient_reps[-1] - patient_reps[-2] != len(rep_letters):
                break
        gene_seq_slice = gene_seq_slice.replace(rep_letters, "*" * len(rep_letters), 1)
        i += 1

    DNA_guide = rep_letters * (len(patient_reps)-1)
    mold = rep_letters * healthy_reps
    mutated_gene_seq = gene_seq[:mutation_position-1] + mold + gene_seq[mutation_position+(len(patient_reps)-1)*len(rep_letters)-1:]

    return DNA_guide, mutated_gene_seq, mold, patient_reps

```

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40  
**Estrategia**: delección de las repeticiones C-A-G sobrantes

TGCTTTTACCTGCGGCCAGAGCCCCATTCAATTGCCCCGGTGCTGAGCGGC GCCGCGAGTCGGCCCGAGG  
CCTCCGGGGACTGCCGTGCCGGGCGGGAGACCGCCATGGCGACCCTGGAAAAGCTGATGAAGGCCTTCGA  
GTCCCTCAAGTCCTTCCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG  
CAGC  
AGCAGCAGCAGCAACAGCCGCCACCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCCTCCTCAGCTTCCTCAGCCGCCGCC

GUC  
GUC|

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40  
**Estrategia**: delección de las repeticiones C-A-G sobrantes

[illegible]

CAG

Sin Huntington de 8 a 34 repeticiones, con Huntington más de 40  
**Estrategia**: delección de las repeticiones C-A-G sobrantes

[illegible][illegible]

# Timeline del tratamiento



**01**

## Diseño

A través de una  
secuenciación  
genética del  
paciente



**02**

## Python

Automatiza el  
diseño de CRISPR



**03**

## Síntesis

Producción  
bioquímica del  
sistema con guía  
y molde



**04**

## Inyección

Intracraneal o  
intravenosa

# Más aplicaciones **terapéuticas**



Células CAR-T contra el cáncer



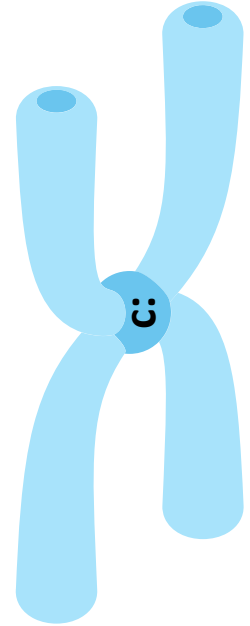
Terapia antiviral (SARS-CoV-2, VIH)



Lucha contra enfermedades infecciosas  
(malaria, fiebre amarilla)

# Bibliografía de interés

- Alkanli, S. S. et al. *CRISPR/Cas9 Mediated Therapeutic Approach in Huntington's Disease*. Mol Neurobiol 60(3), 1486-1498 (2023).
- Wan Shin, J. et al. *Permanent inactivation of Huntington's disease mutation by personalized allele-specific CRISPR/Cas9*. Hum Mol Gene 25(20), 4566-4576 (2016).
- Seo, J.H. et al. *DNA double-strand break-free CRISPR interference delays Huntington's disease progression in mice*. Commun Biol 6, 466 (2023).
- Yan, S. et al. *Cas9-mediated replacement of expanded CAG repeats in a pig model of Huntington's disease*. Nat. Biomed. Eng 7, 629-646 (2023).



# ¡Muchas gracias!

## ¿Preguntas?



@marinamorolopez



Marina Moro López



marinamorolopez



huntington-pyladiescon23

Public



PyLadiesCon

